

Clarke

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-284672-00001-0000

Fecha: 2014-01-10 16:22:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 44

P-4041

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 13-284.672
Solicitud de patente a nombre de **GRÜNENTHAL GMBH**

Yo, SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ identificada como aparece al pie de mi firma domiciliada en la carrera 11 No. 86-53 piso 6, obrando como apoderada de la sociedad GRÜNENTHAL GMBH, domiciliada en Alemania, solicitante de la patente de la referencia, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial hojas de reemplazo de las anteriores páginas 101 y 110 a 149 del capítulo descriptivo presentado originalmente, que reemplaza completamente las correspondientes hojas anteriormente presentado.

En las nuevas páginas 101 y 110 a 149 se corrigieron errores de forma presentados originalmente. Estos errores corresponden al número "2550%" de la antigua página 101, que fue corregido a "50%", y el término "*fuertza-distanciafuertza-desplazamiento*" de las páginas 110 a 116, que fue corregido a "*fuertza-desplazamiento*".

En cuanto a estas modificaciones, atentamente nos permitimos manifestar que las mismas no amplían de ninguna manera la materia originalmente presentada en la solicitud en estudio.

Atentamente acompañamos el recibo de caja con el cual queda cubierta la tasa por la modificación de la solicitud, y formulario de modificaciones debidamente diligenciado.

Señor Superintendente,

SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ
C.C. 22.4687.87 de Barranquilla
T.P 147463 del CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

P-3784

1/44

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

GRUNENTHAL GMBH

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro

Pequeña

Mediana

Otra

Documento de identificación:

☐

C.E. ☐

NIT

Otro ☐hero

☐

☐

☐

☐

☐

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular		Ciudad
ALEMANIA	Zieglerstrasse 6 52078,		Aachen,
Dirección electrónica	No. Fax		Número telefónico



Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

C.C. 22.468.787

147463 CSJ

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 11 No. 86-53, Piso 6, Bogotá D.C., Colombia		Bogotá D.C.
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
<u>notificaciones@clarkemodet.com.co</u>	<u>6350824</u>	<u>6181088</u>

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No. 13-284.672

Aparece _____

Debe ser _____

Modificación:

☐ Presentación Solicitud Divisional.

Modificación al capítulo descriptivo.

Presento junto con este memorial hojas de reemplazo de las anteriores páginas 101 y 110 a 149 del capítulo descriptivo presentado originalmente, que reemplaza el anteriormente presentado

☐ Modificación al capítulo Reivindicatorio

☐ Modificación al resumen.

5. Anexos

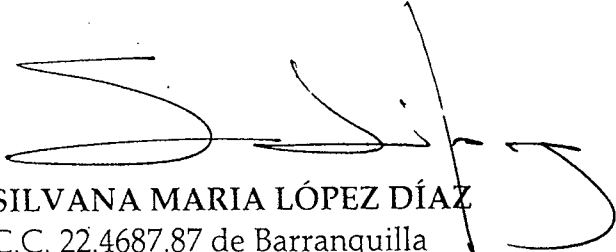
☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación

☐ Poder, si fuere el caso.

☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma


SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ
C.C. 22.4687.87 de Barranquilla
T.P 147463 del CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

7

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 000315

Bogotá D.C., Enero 03 de 2014 - 09:46:21

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	569012824	02/01/2014	18.481.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNDITARIO	Vr CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA		128.000.00	128.000.00
				\$128.000.00

SON: **CIENTO VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-284672- -00001-0000

Fecha: 2014-01-10 16:22:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 44

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Enero 3 de 2014 - 09:46:27

43

4
Tablets: Tablets, Vol. 2, Informa Healthcare; 2 edición, 1990; y Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Informa Healthcare; 1 edición.

Para el propósito de la especificación, la
5 resistencia a rompimiento se define preferentemente como la cantidad de fuerza que es necesaria para fracturar el material particulado (=fuerza de rompimiento). Por lo tanto, para el propósito de la especificación un material particulado
10 preferentemente no muestra la resistencia a rompimiento deseada cuando se rompe, es decir, se fractura en al menos dos partes independientes que se separan entre sí. En otra modalidad preferida, sin embargo, el material particulado se considera
15 como rompiéndose si la fuerza disminuye por 50% (valor de umbral) de la fuerza más alta medida durante la medición (ver abajo).

El material particulado de acuerdo a la invención se distingue de material particulado
20 convencional que puede contenerse en tabletas en que, debido a su resistencia a rompimiento, no puede pulverizarse por la aplicación de fuerza con medios convencionales, tales como por ejemplo una mano de mortero y mortero, un martillo, un mazo u
25 otros medios usuales para pulverización, en particular dispositivos desarrollados para este propósito (aplastadores de tableta). En este aspecto "pulverización" significa desmoronarse en partículas pequeñas. El evitar la pulverización
30 virtualmente descarta el abuso oral o parenteral,

24

en la tableta de acuerdo a la invención preferentemente tiene una deformabilidad de manera que muestra un incremento, preferentemente un incremento substancialmente fijo de la fuerza a una
5 disminución correspondiente del desplazamiento en el diagrama de fuerza-desplazamiento cuando se somete a una prueba de resistencia a rompimiento como se describe arriba.

Esta propiedad mecánica, es decir, la
10 deformabilidad del material particulado individual, se ilustra en las Figuras 5 y 6.

Figura 5 ilustra de manera esquemática la medición y el diagrama de fuerza-desplazamiento correspondiente. En particular, la Figura 5A
15 muestra la situación inicial al comienzo de la medición. El material particulado muestra (9) se coloca entre la mordaza superior (8a) y mordaza inferior (8b) las cuales están en contacto íntimo con la superficie del material particulado (9). El
20 desplazamiento inicial d_0 entre la mordaza superior (8a) y mordaza inferior (8b) corresponde a la extensión del material particulado ortogonal a las superficies de la mordaza superior (8a) y mordaza inferior (8b). En este momento, no se ejerce
25 fuerza del todo y de esta manera, no se despliega la gráfica en el diagrama de fuerza-desplazamiento abajo. Cuando se comienza la medición, la mordaza superior se mueve en dirección de mordaza inferior (8b), preferentemente a una velocidad constante.
30 La Figura 5B muestra una situación donde debido al

3

movimiento de la mordaza superior (8a) hacia la mordaza inferior (8b) se ejerce una fuerza en el material particulado (9). Debido a su deformabilidad, el material particulado (9) se aplana sin fracturarse. El diagrama de fuerza-desplazamiento indica que después de una reducción del desplazamiento d_0 de la mordaza superior (8a) y mordaza inferior (8b) por distancia x_1 , es decir, a un desplazamiento de $d_1 = d_0 - x_1$, se mide una fuerza F_1 . La Figura 5C muestra una situación donde debido al movimiento continuo de la mordaza superior (8a) hacia la mordaza inferior (8b), la fuerza que se ejerce en el material particulado (9) causa deformación adicional, aunque el material particulado (9) no se fractura. El diagrama de fuerza-desplazamiento indica que después de una reducción del desplazamiento d_0 de la mordaza superior (8a) y mordaza inferior (8b) por distancia x_2 , es decir, a un desplazamiento de $d_2 = d_0 - x_2$, se mide una fuerza F_2 . Bajo estas circunstancias, el material particulado (9) no se ha roto (fracturado) y se mide un incremento substancialmente fijo de la fuerza en el diagrama de fuerza-desplazamiento.

En contraste, la Figura 6 ilustra de manera esquemática la medición y el diagrama de fuerza-desplazamiento correspondiente de un material particulado comparativo convencional no teniendo el grado de deformabilidad que el material particulado de acuerdo a la invención. La Figura 6A muestra la

6

situación inicial al comienzo de la medición. El material particulado muestra comparativo (9) se coloca entre la mordaza superior (8a) y mordaza inferior (8b) que están en contacto íntimo con la superficie del material particulado comparativo (9). El desplazamiento inicial d_0 entre la mordaza superior (8a) y mordaza inferior (8b) corresponde a la extensión del material particulado comparativo ortogonal a las superficies de la mordaza superior (8a) y mordaza inferior (8b). En este momento, no se ejerce fuerza del todo y de esta manera, no se despliega la gráfica en el diagrama de fuerza-desplazamiento abajo. Cuando se comienza la medición, la mordaza superior se mueve en dirección de la mordaza inferior (8b), preferentemente a una velocidad constante. La Figura 6B muestra una situación donde debido al movimiento de la mordaza superior (8a) hacia la mordaza inferior (8b) se ejerce una fuerza en el material particulado comparativo (9). Debido a alguna deformabilidad, el material particulado comparativo (9) se aplana ligeramente sin fracturarse. El diagrama de fuerza-desplazamiento indica que después de una reducción del desplazamiento d_0 de la mordaza superior (8a) y mordaza inferior (8b) por distancia x_1 , es decir, a un desplazamiento de $d_1 = d_0 - x_1$, se mide una fuerza F_1 . La Figura 6C muestra una situación donde debido al movimiento continuo de la mordaza superior (8a) hacia la mordaza inferior (8b), la fuerza que se ejerce en el material

particulado (9) causa la fractura repentina del material particulado comparativo (9). El diagrama de fuerza-desplazamiento indica que después de una reducción del desplazamiento d_0 de la mordaza superior (8a) y mordaza inferior (8b) por distancia x_2 , es decir, a un desplazamiento de $d_2 = d_0 - x_2$, se mide una fuerza F_2 que repentinamente cae cuando se fractura el material particulado. Bajo estas circunstancias, el material particulado (9) se ha roto (fracturado) y se mide incremento no fijo de la fuerza en el diagrama de fuerza-desplazamiento. La caída repentina (disminución) de la fuerza puede reconocerse fácilmente y no necesita cuantificarse para la medición. El incremento fijo en el diagrama de fuerza-desplazamiento termina en el desplazamiento $d_2 = d_0 - x_2$ cuando el material particulado se rompe.

En una modalidad preferida, el material particulado contenido en la tableta de acuerdo a la invención tiene una deformabilidad, de manera que muestra un incremento, preferentemente un incremento substancialmente fijo de la fuerza a una disminución correspondiente del desplazamiento en el diagrama de fuerza-desplazamiento cuando se somete a una prueba de resistencia a rompimiento como se describe arriba (probador de materiales "Zwick Z 2.5", velocidad constante), preferentemente al menos hasta que el desplazamiento d de la mordaza superior (8a) y mordaza inferior (8b) se ha reducido a un valor de

90% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d = 0.9 \cdot d_0$), preferentemente a un desplazamiento d de 80% del desplazamiento original d_0 , más preferentemente a un desplazamiento d de 70% del desplazamiento original d_0 , todavía más preferentemente a un desplazamiento d de 60% del desplazamiento original d_0 , aún más preferentemente a un desplazamiento d de 50% del desplazamiento original d_0 , aun más preferentemente a un desplazamiento d de 40% del desplazamiento original d_0 , a lo sumo preferentemente a un desplazamiento d de 30% del desplazamiento original d_0 , y en particular a un desplazamiento d de 20% del desplazamiento original d_0 , o a un desplazamiento d de 15% del desplazamiento original d_0 , a un desplazamiento d de 10% del desplazamiento original d_0 , o a un desplazamiento d de 5% del desplazamiento original d_0 .

En otra modalidad preferida, el material particulado contenido en la tableta de acuerdo a la invención tiene una deformabilidad de manera que muestra un incremento, preferentemente un incremento substancialmente fijo de la fuerza a una disminución correspondiente del desplazamiento en el diagrama de fuerza-desplazamiento cuando se somete a una prueba de resistencia a rompimiento como se describe arriba (probador de materiales "Zwick Z 2.5", velocidad constante), preferentemente al menos hasta que el desplazamiento d de la mordaza superior (8a) y

9

mordaza inferior (8b) se ha reducido a 0.80 mm o 0.75 mm, preferentemente 0.70 mm o 0.65 mm, más preferentemente 0.60 mm o 0.55 mm, todavía más preferentemente 0.50 mm o 0.45 mm, aún más preferentemente 0.40 mm o 0.35 mm, aun más preferentemente 0.30 mm o 0.25 mm, a lo sumo preferentemente 0.20 mm o 0.15 mm y en particular 0.10 o 0.05 mm.

En todavía otra modalidad preferida, el material particulado contenido en la tableta de acuerdo a la invención tiene una deformabilidad de manera que muestra un incremento, preferentemente un incremento substancialmente fijo de la fuerza a una disminución correspondiente del desplazamiento en el diagrama de fuerza-desplazamiento cuando se somete a una prueba de resistencia a rompimiento como se describe arriba (probador de materiales "Zwick Z 2.5", velocidad constante), al menos hasta que el desplazamiento d de la mordaza superior (8a) y mordaza inferior (8b) se ha reducido a 50% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d = d_0/2$), mientras la fuerza medida en dicho desplazamiento ($d = d_0/2$) es al menos 25 N o al menos 50 N, preferentemente al menos 75 N o al menos 100 N, todavía más preferentemente al menos 150 N o al menos 200 N, aún más preferentemente al menos 250 N o al menos 300 N, aun más preferentemente al menos 350 N o al menos 400 N, a lo sumo preferentemente al menos 450 N o al menos 500 N, y en particular al menos 625 N, o al menos 750 N, o al menos 875 N, o

810

al menos 1000 N, o al menos 1250 N, o al menos 1500 N.

En otra modalidad preferida, el material particulado contenido en la tableta de acuerdo a la invención tiene una deformabilidad de manera que muestra un incremento, preferentemente un incremento substancialmente fijo de la fuerza a una disminución correspondiente del desplazamiento en el diagrama de fuerza-desplazamiento cuando se somete a una prueba de resistencia a rompimiento como se describe arriba (probador de materiales "Zwick Z 2.5", velocidad constante), al menos hasta que el desplazamiento d de la mordaza superior (8a) y mordaza inferior (8b) se ha reducido por al menos 0.1 mm, más preferentemente al menos 0.2 mm, todavía más preferentemente al menos 0.3 mm, aún más preferentemente al menos 0.4 mm, aun más preferentemente al menos 0.5 mm, a lo sumo preferentemente al menos 0.6 mm, y en particular al menos 0.7 mm, mientras la fuerza medida en dicho desplazamiento está dentro del rango de desde 5.0 N a 250 N, más preferentemente de 7.5 N a 225 N, todavía más preferentemente de 10 N a 200 N, aún más preferentemente de 15 N a 175 N, aun más preferentemente de 20 N a 150 N, a lo sumo preferentemente de 25 N a 125 N, y en particular de 30 N a 100 N.

En aún otra modalidad, el material particulado contenido en la tableta de acuerdo a la invención tiene una deformabilidad tal, que se



deforma sin fracturarse cuando se somete a una fuerza constante de por ejemplo, 50 N, 100 N, 200 N, 300 N, 400 N, 500 N o 600 N en una prueba de resistencia a rompimiento como se describe arriba

5 (probador de materiales "Zwick Z 2.5", fuerza constante), hasta que el desplazamiento d de la mordaza superior (8a) y mordaza inferior (8b) se reduce de manera que no tiene lugar deformación adicional a dicha fuerza constante, mientras en

10 este estado equilibrado el desplazamiento d de la mordaza superior (8a) y mordaza inferior (8b) es a lo mucho 90% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \leq 0.9 \cdot d_0$), preferentemente a lo mucho 80% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \leq$

15 $0.8 \cdot d_0$), más preferentemente a lo mucho 70% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \leq 0.7 \cdot d_0$), todavía más preferentemente a lo mucho 60% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \leq 0.6 \cdot$

20 d_0), aún más preferentemente a lo mucho 50% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \leq 0.5 \cdot d_0$), aun más preferentemente a lo mucho 40% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \leq 0.4 \cdot$

25 d_0), a lo sumo preferentemente a lo mucho 30% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \leq 0.3 \cdot d_0$), y en particular a lo mucho 20% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \leq 0.2 \cdot$

30 d_0), o a lo mucho 15% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \leq 0.15 \cdot d_0$), a lo mucho 10% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \leq 0.1 \cdot d_0$), o a lo mucho 5% del desplazamiento original d_0

12

1012

(es decir, $d \leq 0.05 \cdot d_0$).

Preferentemente, el material particulado contenido en la tableta de acuerdo a la invención tiene una deformabilidad tal, que se deforma sin fracturarse cuando se somete a una fuerza constante de por ejemplo, 50 N, 100 N, 200 N, 300 N, 400 N, 500 N o 600 N en una prueba de resistencia a rompimiento como se describe arriba (probador de materiales "Zwick Z 2.5", fuerza constante), hasta que el desplazamiento d de la mordaza superior (8a) y mordaza inferior (8b) se reduce de manera que no tiene lugar deformación adicional a dicha fuerza constante, mientras en este estado equilibrado el desplazamiento d de la mordaza superior (8a) y mordaza inferior (8b) es a lo mucho 0.80 mm o a lo mucho 0.75 mm, preferentemente a lo mucho 0.70 mm o a lo mucho 0.65 mm, más preferentemente a lo mucho 0.60 mm o a lo mucho 0.55 mm, todavía más preferentemente a lo mucho 0.50 mm o a lo mucho 0.45 mm, aún más preferentemente a lo mucho 0.40 mm o a lo mucho 0.35 mm, aun más preferentemente a lo mucho 0.30 mm o a lo mucho 0.25 mm, a lo sumo preferentemente a lo mucho 0.20 mm o a lo mucho 0.15 mm y en particular a lo mucho 0.10 o a lo mucho 0.05 mm.

En otra modalidad, el material particulado contenido en la tableta de acuerdo a la invención tiene una deformabilidad tal, que se deforma sin fracturarse cuando se somete a una fuerza constante de por ejemplo, 50 N, 100 N, 200 N, 300 N, 400 N,

13

500 N o 600 N en una prueba de resistencia a rompimiento como se describe arriba (probador de materiales "Zwick Z 2.5", fuerza constante), hasta que el desplazamiento d de la mordaza superior (8a) y mordaza inferior (8b) se reduce de manera que no tiene lugar deformación adicional a dicha fuerza constante, mientras en este estado equilibrado el desplazamiento d de la mordaza superior (8a) y mordaza inferior (8b) es al menos 5% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \geq 0.05 \cdot d_0$), preferentemente al menos 10% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \geq 0.1 \cdot d_0$), más preferentemente al menos 15% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \geq 0.15 \cdot d_0$), todavía más preferentemente al menos 20% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \geq 0.2 \cdot d_0$), aún más preferentemente al menos 30% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \geq 0.3 \cdot d_0$), aun más preferentemente al menos 40% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \geq 0.4 \cdot d_0$), a lo sumo preferentemente al menos 50% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \geq 0.5 \cdot d_0$), y en particular al menos 60% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \geq 0.6 \cdot d_0$), o al menos 70% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \geq 0.7 \cdot d_0$), al menos 80% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \geq 0.8 \cdot d_0$), o al menos 90% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \geq 0.9 \cdot d_0$).

Preferentemente, el material particulado

(14)

contenido en la tableta de acuerdo a la invención
tiene una deformabilidad tal, que se deforma sin
fracturarse cuando se somete a una fuerza constante
de por ejemplo, 50 N, 100 N, 200 N, 300 N, 400 N,
5 500 N o 600 N en una prueba de resistencia a
rompimiento como se describe arriba (probador de
materiales "Zwick Z 2.5", fuerza constante), hasta
que el desplazamiento d de la mordaza superior (8a)
y mordaza inferior (8b) se reduce de manera que no
10 tiene lugar deformación adicional a dicha fuerza
constante, mientras en este estado equilibrado el
desplazamiento d de la mordaza superior (8a) y
mordaza inferior (8b) es al menos 0.05 mm o al
menos 0.10 mm, preferentemente al menos 0.15 mm o
15 al menos 0.20 mm, más preferentemente al menos 0.25
mm o al menos 0.30 mm, todavía más preferentemente
al menos 0.35 mm o al menos 0.40 mm, aún más
preferentemente al menos 0.45 mm o al menos 0.50
mm, aun más preferentemente al menos 0.55 mm o al
20 menos 0.60 mm, a lo sumo preferentemente al menos
0.65 mm o al menos 0.70 mm y en particular al menos
0.75 o al menos 0.80 mm.

Preferentemente, la tableta de acuerdo a la
invención proporciona bajo condiciones *in vitro*
25 liberación inmediata del compuesto
farmacológicamente activo de acuerdo con la
Farmacopea Europea.

El término "liberación inmediata" como se
aplica a las tabletas se entiende por expertos en
30 la materia que tiene implicaciones estructurales

13/15

para las tabletas respectivas. El término se define, por ejemplo, en el campo actual de la Farmacopea de E.U. (USP), General Chapter 1092, "THE DISSOLUTION PROCEDURE: DEVELOPMENT AND
5 VALIDATION", encabezado "STUDY DESIGN", "Time Points". Para formas de dosificación de liberación inmediata, la duración del procedimiento es típicamente 30 a 60 minutos; en la mayoría de los casos, una especificación del punto en el tiempo
10 único es adecuado para propósitos de Farmacopea. Los conceptos reguladores e industriales de comparación del producto y desempeño pueden requerir puntos de tiempo adicionales, que también pueden requerirse para aprobación o registro del
15 producto. Un número suficiente de puntos de tiempo debe seleccionarse para caracterizar de manera adecuada las fases de ascenso y nivelación de la curva de disolución. De acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutico referido en varias
20 Directrices FDA, los fármacos altamente permeables, altamente solubles, formulados con productos que se disuelven rápidamente no necesitan someterse a una comparación de perfil si pueden mostrarse para liberar 85% o más de la sustancia de fármaco
25 activa dentro de 15 minutos. Para estos tipos de productos una prueba de un punto será suficiente. Sin embargo, la mayoría de los productos no caen en esta categoría. Los perfiles de disolución de productos de liberación inmediata típicamente
30 muestran un incremento gradual alcanzando 85% a

100% a aproximadamente 30 a 45 minutos. De esta manera, los puntos de tiempo de disolución en el rango de 15, 20, 30, 45, y 60 minutos son usuales para la mayoría de los productos de liberación
5 inmediata.

Preferentemente, bajo condiciones fisiológicas la tableta de acuerdo a la invención se ha liberado después de 30 minutos al menos 70%, más preferentemente al menos 75%, todavía más
10 preferentemente al menos 80%, aún más preferentemente al menos 82%, a lo sumo preferentemente al menos 84% y en particular al menos 86% del compuesto farmacológicamente activo originalmente contenido en la tableta.

15 Preferentemente, bajo condiciones fisiológicas la tableta de acuerdo a la invención se ha liberado después de 10 minutos al menos 70%, más preferentemente al menos 73%, todavía más preferentemente al menos 76%, aún más
20 preferentemente al menos 78%, a lo sumo preferentemente al menos 80% y en particular al menos 82% del compuesto farmacológicamente activo originalmente contenido en la tableta.

Los perfiles de liberación preferidos
25 adicionales C¹ a C¹⁰ se resumen en la tabla de abajo [todos los datos en % en peso de compuesto farmacológicamente activo liberado]:

tiempo	C ¹	C ²	C ³	C ⁴	C ⁵	C ⁶	C ⁷	C ⁸	C ⁹	C ¹⁰
10 min	≥ 30	≥ 35	≥ 40	≥ 45	≥ 50	≥ 60	≥ 70	≥ 80	≥ 80	≥ 80
20 min	≥ 50	≥ 55	≥ 60	≥ 65	≥ 70	≥ 75	≥ 80	≥ 85	≥ 90	≥ 95
30 min	≥ 55	≥ 60	≥ 65	≥ 70	≥ 75	≥ 85	≥ 90	≥ 95	≥ 95	≥ 95
40 min	≥ 60	≥ 65	≥ 70	≥ 80	≥ 85	≥ 90	≥ 95	≥ 95	≥ 95	≥ 95
50 min	≥ 65	≥ 70	≥ 80	≥ 85	≥ 88	≥ 92	≥ 95	≥ 95	≥ 95	≥ 95
60 min	≥ 75	≥ 80	≥ 85	≥ 90	≥ 92	≥ 94	≥ 95	≥ 95	≥ 95	≥ 95

fb

Preferentemente, el perfil de liberación, el fármaco y los excipientes farmacéuticos de la
5 tableta de acuerdo a la invención son estables en almacenamiento, preferentemente en almacenamiento a temperatura elevada, por ejemplo, 40°C, por 3 meses en contenedores sellados.

En relación con el perfil de liberación
10 "estable" significa que cuando se compara el perfil de liberación inicial con el perfil de liberación después de almacenamiento, en cualquier punto de tiempo dado los perfiles de liberación se desvían entre sí por no más de 20%, más preferentemente no
15 más de 15%, todavía más preferentemente no más de 10%, aún más preferentemente no más de 7.5%, a lo sumo preferentemente no más de 5.0% y en particular no más de 2.5%.

En relación con el fármaco y los
20 excipientes farmacéuticos "estable" significa que las tabletas satisfacen los requerimientos de EMEA concernientes a la vida en el estante de los productos farmacéuticos.

Las condiciones adecuadas *in vitro* se
25 conocen por el experto. En este aspecto puede referirse a, por ejemplo, la Farmacopea Europea preferentemente, el perfil de liberación se mide bajo las siguientes condiciones: Aparato con paletas equipado con plomo, 50 rpm, 37±5 °C, 900 mL
30 fluido intestinal estimulado pH 6.8 (regulador de

fb

fosfato) o pH 4.5. En una modalidad preferida, la velocidad rotacional de la paleta se incrementa a 75 rpm.

En una modalidad preferida, la tableta de acuerdo a la invención se adapta para administración una vez al día. En otra modalidad preferida, la tableta de acuerdo a la invención se adapta para administración dos veces al día. En todavía otra modalidad preferida, la tableta de acuerdo a la invención se adapta para administración tres veces al día. En aún otra modalidad preferida, la tableta de acuerdo a la invención se adapta para administración más frecuentemente que tres veces al día, por ejemplo 4 veces al día, 5 veces al día, 6 veces al día, 7 veces al día o 8 veces al día.

Para el propósito de la especificación, "dos veces al día" significa intervalos de tiempo iguales o casi iguales, es decir,, aproximadamente cada 12 horas, o diferentes intervalos de tiempo, por ejemplo, 8 y 16 horas o 10 y 14 horas, entre las administraciones individuales.

Para el propósito de la especificación, "tres veces al día" significa intervalos de tiempo iguales o casi iguales, es decir,, aproximadamente cada 8 horas, o diferentes intervalos de tiempo, por ejemplo, 6, 6 y 12 horas; o 7, 7 y 10 horas, entre las administraciones individuales.

Preferentemente, la tableta de acuerdo a la invención tiene bajo condiciones *in vitro* un tiempo

17

de desintegración medido de acuerdo con la Farmacopea Europea de a lo mucho 5 minutos, más preferentemente a lo mucho 4 minutos, todavía más preferentemente a lo mucho 3 minutos, aún más preferentemente a lo mucho 2.5 minutos, a lo sumo preferentemente a lo mucho 2 minutos y en particular a lo mucho 1.5 minutos.

Sorprendentemente se ha encontrado que pueden diseñarse formas de dosificación orales que proporcionan el mejor compromiso entre resistencia a alteración, tiempo de desintegración y liberación del fármaco, carga del fármaco, capacidad de procesamiento (especialmente formación de la tableta) y conformidad del paciente.

Se ha encontrado que el tiempo de desintegración de las tabletas de acuerdo a la invención puede influenciarse por la proporción en peso relativa de material matriz:material particulado. En general, se observó que mientras más rápida sea esta proporción más rápida será la desintegración. Sin embargo, esta proporción no puede incrementarse al último, ya que las propiedades adicionales de la tableta necesitan tomarse en cuenta, particularmente carga del fármaco y tamaño y peso total de la tableta. Ya que una cierta dosificación del compuesto farmacológicamente activo necesita administrarse, el contenido de material particulado todavía debería ser suficientemente alto y el peso total de la tableta no debería exceder un cierto límite, ya

180
20

que esto deterioraría la conformidad del paciente, por ejemplo, la capacidad de tragar.

La situación es más complicada por tendencias en la dirección opuesta. En particular, se ha encontrado que la capacidad de formación de las tabletas de acuerdo a la invención también pueden influenciarse por la proporción en peso relativa de material matriz:material particulado. En general, se observó que mientras más baja sea la proporción mejor será la capacidad de formación de tabletas. Esta tendencia es paralela a la tendencia de la carga de fármaco.

De esta manera, el tiempo de desintegración por un lado y capacidad de formación de tabletas/carga del fármaco por el otro lado puede optimizarse al encontrar el mejor compromiso.

De manera similar, resistencia a alteración y liberación del fármaco también se antagonizan entre sí. Aunque el material particulado más pequeño debería mostrar típicamente una liberación más rápida del compuesto farmacológicamente activo, la resistencia a alteración requiere algún tamaño mínimo del material particulado para prevenir de manera efectiva el abuso, por ejemplo, administración i.v.. Mientras más grande sea el material particulado es menos adecuado para ser abusado nasalmente. Mientras más pequeño sea el material particulado más rápido ocurrirá la formación de gel.

De esta manera, la liberación del fármaco

21

por un lado y resistencia a alteración por el otro lado pueden optimizarse al encontrar el mejor compromiso.

Las modalidades preferidas D¹ a D⁴ de las 5 tabletas de acuerdo a la invención se resumen en la tabla de abajo:

[% en peso, relativo al peso de la tableta]		D ¹	D ²	D ³	D ⁴
tablet					
- peso total [mg]		500±300	500±250	500±200	500±150
material particulado					
10	- contenido total [% en peso]	50±15	50±12.5	50±10	50±7.5
	- tamaño de partícula promedio [µm]	800±400	800±300	800±200	800±100
	- contenido de ph. compuesto activo	23±20	23±15	23±10	23±5
	- contenido de óxido de polialquileno [% en peso]	22±12	22±10	22±8	22±6
	- contenido de plastificante [% en peso]	4±3.5	4±3	4±2.5	4±2
15	- contenido de excipientes adicionales [% en peso]	0.05±0.05	0.05±0.04	0.05±0.03	0.05±0.02
material matriz					
	- total contenido [% en peso]	49±15	49±12	49±9	49±6
	- contenido de relleno(s)/aglutinante(s) [% en peso]	43±10	43±8	43±6	43±4
	- contenido de desintegrante [% en peso]	5±4	5±3.5	5±3	5±2.5
20	- contenido de lubricante [% en peso]	0.15±0.15	0.15±0.14	0.15±0.13	0.15±0.12

El material particulado de acuerdo a la invención preferentemente se prepara mediante extrusión por derretimiento, aunque también pueden 25 utilizarse otros métodos de termoformación para fabricar el material particulado de acuerdo a la invención tal como moldeado por prensa a temperatura elevada o calentamiento de material particulado que se fabrica por compresión 30 convencional en una primer etapa y después se

caliente arriba de la temperatura de ablandamiento del óxido de polialquileño en el material particulado en una segunda etapa para formar tabletas duras. En estos aspectos, termoformación
5 significa la formación, o moldeado de una masa después de la aplicación de calor. En una modalidad preferida, el material particulado se termoforma mediante extrusión por derretido en caliente.

10 En una modalidad preferida, el material particulado se prepara mediante extrusión por derretido caliente, preferentemente por medio de un extrusor de tornillo doble. La extrusión por derretimiento preferentemente proporciona un
15 filamento extruido por derretido que se corta preferentemente en monolitos, que se comprimen entonces opcionalmente y se forman en material particulado. Preferentemente, la compresión se logra por medio de una boquilla y un perforador,
20 preferentemente de una masa monolítica obtenida mediante extrusión por fundición. Si se obtiene a través de una extrusión por fundición, la etapa de compresión se lleva a cabo preferentemente con una masa monolítica mostrando temperatura ambiente, que
25 es, una temperatura en el rango de 20 a 25° C. Los filamentos obtenidos por medio de extrusión puede ya sea someterse a la etapa de compresión como tal o puede cortarse antes de la etapa de compresión. Este corte puede realizarse por técnicas usuales,
30 por ejemplo utilizando cuchillos giratorios o aire

comprimido, a temperatura elevada, por ejemplo, cuando el filamento extruido todavía está caliente debido a la extrusión por derretido en caliente, o a temperatura ambiente, es decir, después de que el
5 filamento extruido se ha dejado enfriar. Cuando el filamento extruido aún está caliente, la singulación del filamento extruido en material particulado extruido se realiza preferentemente al cortar el filamento extruido inmediatamente después
10 que ha salido de la boquilla de extrusión. Sin embargo, cuando el filamento extruido se corta en el estado enfriado, la singulación subsiguiente del filamento extruido en material particulado extruido se realiza preferentemente al transportar
15 opcionalmente el filamento extruido aún caliente por medio de correas transportadoras, permitiéndole enfriar y solidificarse, y subsiguientemente cortarlo en material particulado extruido. Alternativamente, la formación puede tener lugar
20 como se describe en EP-A 240 906 por el extrudato pasándose entre dos rodillos de calandria giratorios a la inversa y formándose directamente en material particulado. Por supuesto, también es posible someter los filamentos extruidos a la etapa
25 de compresión o a la etapa de corte cuando aún está caliente, que es más o menos inmediatamente después de la etapa de extrusión. La extrusión preferentemente se lleva a cabo por medio de un extrusor de tornillo doble.

30 El material particulado de acuerdo a la

24

invención puede producirse por diferentes procesos, los particularmente preferidos de los cuales se explican en mayor detalle abajo. Varios procesos adecuados ya se han descrito en la técnica anterior. En este aspecto 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, WO 2006/082097, y WO 2006/082099.

10 En general, el proceso para la producción del material particulado de acuerdo a la invención preferentemente comprende las siguientes etapas:

(a) mezclar todos los ingredientes;

(b) opcionalmente pre-formar la mezcla obtenida del paso (a), preferentemente al aplicar calor y/o fuerza a la mezcla obtenida del paso (a), la cantidad de calor suministrada preferentemente no siendo suficiente para calentar el óxido de polialquileno hasta su punto de ablandamiento;

20 (c) endurecer la mezcla al aplicar calor y fuerza, siendo posible suministrar el calor durante y/o antes de la aplicación de fuerza y la cantidad de calor suministrada siendo suficiente para calentar el óxido de polialquileno al menos hasta su punto de ablandamiento; y después permitir que el material se enfríe y remover la fuerza

(d) opcionalmente singular la mezcla endurecida;

(e) opcionalmente formar el material particulado; y

25

(f) opcionalmente proporcionar un revestimiento de película.

Puede suministrarse calor directamente, por ejemplo, por contacto o por medio de gas caliente tal como aire caliente, o con la ayuda de ultrasonido; o se suministra indirectamente por fricción y/o fuerza cortante. La fuerza puede aplicarse y/o el material particulado puede formarse, por ejemplo, por formación de tabletas directa o con la ayuda de un extrusor adecuado, particularmente por medio de un extrusor de tornillo equipado con uno o dos tornillos (extrusor de tornillo único y extrusor de tornillo doble, respectivamente) o por medio de un extrusor de engranaje planetario.

La forma final del material particulado ya sea puede proporcionarse durante el endurecimiento de la mezcla al aplicar calor y fuerza (etapa (c)) o en una etapa subsiguiente (etapa (e)). En ambos casos, la mezcla de todos los componentes está preferentemente en el estado plastificado, es decir, preferentemente, la formación se realiza a una temperatura al menos arriba del punto de ablandamiento del óxido de polialquileno. Sin embargo, la extrusión a temperaturas inferiores, por ejemplo, temperatura ambiente, también es posible y puede preferirse.

La formación puede realizarse, por ejemplo, por medio de una prensa formadora de tabletas comprendiendo boquilla y perforadores de forma

24/26

apropiada.

Un proceso particularmente preferido para la fabricación del material particulado de acuerdo a la invención incluye extrusión por derretido en caliente. En este proceso, el material particulado de acuerdo a la invención se produce al termoformar con la ayuda de un extrusor, preferentemente sin haber alguna decoloración subsiguiente observable del extrudato.

10 Este proceso se caracteriza en que

a) todos los componentes se mezclan,

b) la mezcla resultante se calienta en el extrusor al menos hasta el punto de ablandamiento del óxido de polialquileno y se extruye a través del orificio de salida del extrusor por aplicación de fuerza,

c) el extrudato aún plástico se singula y se forma en el material particulado o

d) el extrudato enfriado y opcionalmente singulado recalentado se forma en el material particulado.

La mezcla de los componentes de acuerdo a la etapa del proceso a) también puede proceder en el extrusor.

25 Los componentes también pueden mezclarse en un mezclador conocido por el experto en la materia. El mezclador puede, por ejemplo, ser un mezclador de rodillo, mezclador agitador, mezclador cortante o mezclador compulsorio.

30 La mezcla, preferentemente derretida, se ha

28
27

calentado en el extrusor al menos hasta que el punto de ablandamiento de óxido de polialquileno se extruye del extrusor a través de una boquilla con al menos una superficie interior.

5 El proceso de acuerdo a la invención requiere el uso de extrusores adecuados, preferentemente extrusores de tornillo. Los extrusores de tornillo que se equipan con dos tornillos (extrusores de tornillo doble) se
10 prefieren particularmente.

Preferentemente, la extrusión se realiza en la ausencia de agua, es decir, no se agrega agua. Sin embargo, indicios de agua (por ejemplo, causados por humedad atmosférica) pueden estar
15 presentes.

El extrusor preferentemente comprende al menos dos zonas de temperatura, con calentamiento de la mezcla al menos hasta el punto de ablandamiento del óxido de polialquileno
20 procediendo en la primer zona, que está aguas abajo de una zona libre y opcionalmente zona de mezclado. El rendimiento de la mezcla es preferentemente de 1.0 kg a 15 kg/hora. En una modalidad preferida, el rendimiento es de 0.5 kg/hora a 3.5 kg/hora. En
25 otra modalidad preferida, el rendimiento es de 4 a 15 kg/hora.

En una modalidad preferida, la presión superior de la boquilla está dentro del rango de desde 25 a 200 barias. La presión superior de la
30 boquilla puede ajustarse *inter alia* por geometría

29
de boquilla, perfil de temperatura, velocidad de
extrusión, número de superficies interiores en las
boquillas, configuración de tornillo, primeras
etapas de alimentación en el extrusor, y lo
5 similar.

La geometría de boquilla o la geometría de
las superficies interiores se seleccionan
libremente. La boquilla o las superficies
interiores, de acuerdo con lo anterior, pueden
10 mostrar una sección transversal redonda, oblonga u
oval, en donde la sección transversal redonda
preferentemente tiene un diámetro de 0.1 mm a 2 mm.
Preferentemente, la boquilla o las superficies
interiores tienen una sección transversal redonda.
15 La cubierta del extrusor utilizado de acuerdo a la
invención puede calentarse o enfriarse. El control
de temperatura correspondiente, es decir,
calentamiento o enfriamiento, se instala así que la
mezcla a extruirse muestra al menos una temperatura
20 promedio (temperatura del producto) correspondiente
a la temperatura de ablandamiento del óxido de
polialquileno y no se eleva arriba de una
temperatura a la cual el compuesto
farmacológicamente activo a procesarse puede
25 dañarse. Preferentemente, la temperatura de la
mezcla a extruirse se ajusta a debajo de 180°C,
preferentemente debajo de 150°C, pero al menos a la
temperatura de ablandamiento de óxido de
polialquileno. Las temperaturas de extrusión
30 típicas son 120°C y 150°C.

27
2a

En una modalidad preferida, la torsión del extrusor está dentro del rango de desde 30 a 95%. La torsión del extrusor puede ajustarse *inter alia* por geometría de boquilla, perfil de temperatura, velocidad de extrusión, número de superficies interiores en las boquillas, configuración de tornillo, primeras etapas de alimentación en el extrusor, y lo similar.

Después de la extrusión de la mezcla derretida y enfriamiento opcional del filamento extruido o filamentos extruidos, los extrudatos se singulan preferentemente. Esta singulación preferentemente puede realizarse al cortar los extrudatos por medio de cuchillos revolventes o giratorios, alambres, cuchillas o con la ayuda de cortadores láser.

Preferentemente, el almacenamiento intermedio o final del extrudato opcionalmente singulado o la forma final del material particulado de acuerdo a la invención se realiza bajo atmósfera libre de oxígeno que puede lograrse, por ejemplo, por medio de depuradores de oxígeno.

El extrudato singulado puede formarse por prensa en material particulado para impartir la forma final al material particulado.

La aplicación de fuerza en el extrusor sobre la mezcla al menos plastificada se ajusta al controlar la velocidad rotacional del dispositivo transportador en el extrusor y la geometría del mismo y al dimensionar el orificio de salida en tal

2830

manera que la presión necesaria para extruir la mezcla plastificada se forma en el extrusor, preferentemente inmediatamente antes de la extrusión. Los parámetros de extrusión que, para cada composición particular, son necesarios para dar origen a una tableta con propiedades mecánicas deseadas, pueden establecerse por prueba preliminar simple.

Por ejemplo pero no limitando, la extrusión puede realizarse por medio de un extrusor de tornillo doble tipo ZSE 18 o ZSE27 (Leistritz, Nürnberg, Alemania), diámetros de tornillo de 18 o 27 mm. Tornillos teniendo extremos excéntricos o sin filo pueden utilizarse. Una boquilla calentable con una superficie interior redonda o con una multitud de superficies interiores cada una teniendo un diámetro de 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9 o 1.0 mm puede utilizarse. Los parámetros de extrusión pueden ajustarse por ejemplo, a los siguientes valores: velocidad rotacional de los tornillos: 120 Upm; velocidad de suministro 2 kg/h para ZSE 18 o 3 kg/h, 8 kg/h, o incluso 10 kg/h y más para ZSE27; temperatura del producto: en frente de la boquilla 125 °C y boquilla posterior 135°C; y temperatura de funda: 110°C. El rendimiento generalmente puede incrementarse al incrementar el número de boquillas de la salida del extrusor.

Preferentemente, la extrusión se realiza por medio de extrusores de tornillo doble o

29
31

extrusores de engranaje planetario, extrusores de tornillo doble (co-giratorios o giratorios a la inversa) prefiriéndose particularmente.

El material particulado de acuerdo a la
5 invención preferentemente se produce mediante termoformación con la ayuda de un extrusor sin ninguna decoloración consecuente observable de los extrudatos.

El proceso para la preparación del material
10 particulado de acuerdo a la invención se realiza preferentemente de manera continúa. Preferentemente, el proceso incluye la extrusión de una mezcla homogénea de todos los componentes. Particularmente es ventajoso si el compuesto
15 intermediario de esta manera obtenido, por ejemplo, el filamento obtenido por extrusión, muestra propiedades uniformes. Particularmente deseables son la densidad uniforme, distribución uniforme del compuesto activo, propiedades mecánicas uniformes,
20 porosidad uniforme, apariencia uniforme de la superficie, etc. Solamente bajo estas circunstancias la uniformidad de las propiedades farmacológicas, tales como la estabilidad del perfil de liberación, pueden asegurarse y la
25 cantidad de rechazo puede mantenerse baja.

Preferentemente, el material particulado de acuerdo a la invención puede considerarse como "pastillas extruidas". El término "pastillas extruidas" tiene implicaciones estructurales que se
30 entienden por expertos en la materia. Un experto

30
32

33

en la materia sabe que las formas de dosificación en pastilla pueden prepararse por un número de técnicas, incluyendo:

- colocar en capas el fármaco en azúcar sin par o
- 5 perlas de celulosa microcristalina,
- secado por atomización,
- solidificación por atomización,
- rotogranulación,
- extrusión por derretimiento en caliente
- 10 • esferonización de materiales de una masa de agua.

De acuerdo con lo anterior, "pastillas extruidas" pueden obtenerse ya sea por extrusión por derretido en caliente o al formar esferas

15 mediante extrusión.

"Pastillas extruidas" pueden distinguirse de otros tipos de pastillas, ya que las pastillas extruidas típicamente tienen una forma diferente. La forma de las pastillas extruidas típicamente son

20 más similares a varilla cortada que las perfectamente redondas.

"Pastillas extruidas" pueden distinguirse de otros tipos de pastillas debido a que son estructuralmente diferentes. Por ejemplo, la

25 colocación en capas del fármaco no en pares produce pastillas de múltiples capas teniendo un núcleo, mientras la extrusión típicamente produce una masa monolítica comprendiendo una mezcla homogénea de todos los ingredientes. De manera similar, secado

30 por atomización y solidificación por atomización

33

típicamente producen esferas, mientras la extrusión típicamente produce extrudatos cilíndricos que pueden formarse en esferas subsiguientemente.

Las diferencias estructurales entre
5 "pastillas extruidas" y "pastillas aglomeradas" son significativas debido a que pueden afectar la liberación de sustancias activas de las pastillas y consecuentemente resultan en diferentes perfiles farmacológicos. Por lo tanto, un experto en la
10 técnica de formulación farmacéutica no consideraría "pastillas extruidas" por ser equivalentes a "pastillas aglomeradas".

Las tabletas de acuerdo a la invención pueden prepararse por cualquier método
15 convencional. Preferentemente, sin embargo, las tabletas se preparan por compresión. De esta manera, material particulado como se define en la presente antes se mezclan preferentemente, por ejemplo, se combinan y/o granulan (por ejemplo,
20 granulan en húmedo), con material matriz y la mezcla resultante (por ejemplo, combinada o granulada) se comprime entonces, preferentemente en moldes, para formar tabletas. También se contempla que el material particulado en la presente descrito
25 puede incorporarse en una matriz utilizando otros procesos, tales como por granulación en húmedo (por ejemplo, utilizando alcoholes grasos y/o ceras solubles en agua y/o ceras insolubles en agua) o alta granulación cortante, seguida por compresión.

30 Cuando las tabletas de acuerdo a la

32
34

invención se fabrican por medio de una prensa excéntrica, la fuerza de compresión está preferentemente dentro del rango de desde 5 a 15 kN. Cuando las tabletas de acuerdo a la invención se fabrican por medio de una prensa giratoria, la fuerza de compresión está preferentemente dentro del rango de desde 5 a 40 kN, en ciertas modalidades >25 kN, en otras modalidades aproximadamente 13 kN.

10 Las tabletas de acuerdo a la invención pueden comprender opcionalmente un revestimiento, por ejemplo, un revestimiento cosmético. El revestimiento se aplica preferentemente después de la formación de la tableta. El revestimiento puede aplicarse antes o después del proceso de curación. Los revestimientos preferidos son revestimientos Opadry® disponibles de Colorcon. Otros revestimientos preferidos son Opaglos®, también comercialmente disponibles de Colorcon.

20 La tableta de acuerdo a la invención se caracteriza por excelente estabilidad de almacenamiento. Preferentemente, después de almacenamiento por 4 semanas a 40°C y 75% de humedad real, el contenido de compuesto farmacológicamente activo aumenta a al menos 98.0%, más preferentemente al menos 98.5%, todavía más preferentemente al menos 99.0%, aún más preferentemente al menos 99.2%, a lo sumo preferentemente al menos 99.4% y en particular al menos 99.6%, de su contenido original antes de

35

almacenamiento. Los métodos adecuados para medir el contenido del compuesto farmacológicamente activo en la tableta se conocen por el experto. En este aspecto se hace referencia a la Farmacopea 5 Europea o USP, especialmente a análisis HPLC de fase inversa. Preferentemente, la tableta se almacena en contenedores cerrados, preferentemente sellados.

Aspectos adicionales de acuerdo a la 10 invención - bases para categorías de la reivindicación adicionales.

El material particulado y tabletas de acuerdo a la invención pueden utilizarse en medicina, por ejemplo, como un analgésico. El 15 material particulado y tabletas son por lo tanto particularmente adecuadas para el tratamiento o manejo de dolor. En tales tabletas, el compuesto farmacológicamente activo es preferentemente un analgésico.

20 Un aspecto adicional de acuerdo a la invención se refiere a la tableta como se describe arriba para utilizarse en el tratamiento de dolor.

Un aspecto adicional de acuerdo a la invención se refiere al uso de una tableta como se 25 describe arriba para evitar u ocultar el abuso del compuesto farmacológicamente activo contenido en la misma.

Un aspecto adicional de acuerdo a la invención se refiere al uso de una tableta como se 30 describe arriba para evitar u ocultar la sobredosis

34
36

no intencional del compuesto farmacológicamente activo contenido en la misma.

En este aspecto, la invención también se refiere al uso de un compuesto farmacológicamente activo como se describe arriba y/o un óxido de polialquileno como se describe arriba para la fabricación de la tableta de acuerdo a la invención para la profiláxis y/o el tratamiento de un trastorno, previniendo así una sobredosis del compuesto farmacológicamente activo, particularmente debido a trituración de la tableta por acción mecánica.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran además la invención pero no se construyen como limitando su alcance.

Ejemplo 1:

Se investiga la relevancia del tamaño del material particulado en resistencia a alteración.

Se encontró que el material particulado comparativamente pequeño, por ejemplo, material particulado teniendo un diámetro y longitud de 0.5 mm x 0.5 mm ya proporcionan un cierto grado de resistencia a alteración: cuando se administra nasalmente causa una sensación desagradable y además, debido a la falta de agua en la membrana mucosa, no libera el compuesto farmacológicamente activo tan rápido como cuando se administra oralmente. Por lo tanto, es poco probable que

38

pueda lograrse un placer o apuro por la administración nasal de tal material particulado. De esta manera, incluso cuando se administra nasalmente, tal material particulado comparativamente pequeño proporciona ya resistencia a alteración, es decir, evita el abuso del fármaco o al menos hace al abuso del fármaco substancialmente más difícil. Además, tal material particulado comparativamente pequeño tiene excelentes propiedades de hinchamiento evitando así de manera efectiva la conversión en una formulación líquida para administración intravenosa.

Se encontró que la resistencia a alteración incluso puede mejorarse al incrementar el tamaño del material particulado, por ejemplo, a un diámetro y longitud de 1.0 mm x 1.0 mm. Tal material particulado incluso proporciona una sensación más desagradable cuando se administra nasalmente y en la ausencia de suficiente agua, preferentemente libera lentamente el compuesto farmacológicamente activo. Además, no puede convertirse fácilmente en una formulación líquida para administración intravenosa preferentemente.

Como tal efecto retardante más pronunciado, sin embargo, es dañino para la liberación inmediata deseada en administración oral prescrita de las tabletas, debe encontrarse un compromiso entre resistencia a alteración por un lado y liberación inmediata del fármaco en administración oral prescrita por el otro lado, particularmente con

36/38

respecto al tiempo de desintegración y cinéticas de liberación de fármaco. Además, carga del fármaco, capacidad de procesamiento (especialmente formación de la tableta) y conformidad del paciente también son requerimientos importantes a satisfacerse.

Un tamaño de material particulado predeterminado de 800 μm x 800 μm se considera más apropiado, es decir, se considera más apropiado para ajustar el diámetro de la boquilla de extrusión así como longitud de corte del filamento extruido a 800 μm tomando en consideración que el hinchado de la boquilla puede ocurrir durante el proceso de extrusión, particularmente cuando el filamento sale de la boquilla, de manera que el diámetro del filamento extruido de hecho se expande, dependiendo de la composición y los parámetros de extrusión a un diámetro de aproximadamente 1000 μm . De esta manera, cuando se procede de esta manera, se considera más apropiado fabricar material particulado extruido teniendo un diámetro de aproximadamente 1000 μm (después del hinchado de la boquilla, diámetro de boquilla de extrusión 800 μm) y una longitud de aproximadamente 800 μm .

Ejemplo 2:

Se investigan las diferentes composiciones de material particulado y se fabrica el material particulado de diferentes tamaños a partir de las mismas.

Las composiciones de material particulado

25
3a

40

se resumen en la tabla de abajo:

	[% en peso]	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Tramadol HCl	46.59	46.59	46.59	38.83	-	-	-	-	45.59
	Tapentadol HCl	-	-	-	-	46.59	46.59	46.59	33.28	-
	PEG 6000	5.31	6.32	4.31	8.33	8.31	8.31	8.32	10.00	8.40
5	HPMC 100 000	5.00	6.00	4.00	9.33	-	-	8.00	12.57	8.00
	PEO 7 Mio	33.00	35.99	45.00	43.49	45.00	45.00	36.99	44.14	36.99
	α -tocoferol	0.10	0.10	0.10	0.01	0.10	0.10	0.1	0.01	0.01
	Lutrol 127	10.00	-	-	-	-	-	-	-	-
	PVP CL	-	5.00	-	-	-	-	-	-	-
	peso total	250	250	250	300	250	250	250	350	250
	[mg]	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg
10	barniz AMB revestimiento de película	-	-	-	-	-	3.88	-	-	-

Todos los materiales se pesan, criban (criba manual, 1 mm), mezclan (Bohle LM40 con MC5 o MC10, dependiendo del tamaño de baño) por 15 minutos a 14 rpm, y se extruyen por derretimiento en caliente (Leistritz extrusor Tipo ZSE18 con configuración diferente de tornillos).

Las composiciones 1 a 9 se extruyen bajo las siguientes condiciones de extrusión:

38
240

11

5

10

	1, 4, 7, 9	2	3	5 y 6	8
Zona de calentamiento 1	20°C	20°C	20°C	20	25
Zona de calentamiento 2	100°C	100°C	100°C	100	100
Zona de calentamiento 3	100°C	100°C	100°C	100	100
Zona de calentamiento 4	120°C	140°C	120°C	120	100
Zona de calentamiento 5	120°C	120°C	120°C	120	100
Zona de calentamiento 6	120°C	120°C	120°C	120	100
Zona de calentamiento 7	120°C	140°C	120°C	120	100
Zona de calentamiento 8	120°C	140°C	120°C	120	100
Zona de calentamiento 10	120°C	140°C	120°C	120	120
Zona de calentamiento 11	130°C	150°C	130°C	130	120
Velocidad de atornillado [rpm]	100	100	100	100	100
Rendimiento [g/min]	10.00-16.66	16.66-28.04	16.66	16.66	16.66
Configuración de tornillo	bajo corte	bajo corte	bajo corte	corte extremo	bajo corte

Para escalas más grandes, puede adoptarse la configuración de tornillo y pueden elevarse las temperaturas (por ejemplo, HZ8 y 10: 130°C, HZ11: 145°C; o HZ11: 150°C y configuración de corte extremo, rendimiento 25 g/min).

Las características de liberación *in vitro* se monitorean en 900mL 0.1N HCl a 37°C, utilizando un aparato con paletas 50 rpm. Los resultados se representan en la Figura 3.

Ejemplo 3:

Se investiga la influencia del contenido de material particulado en la tableta.

Se prueban las siguientes composiciones:

300mg de material particulado en tabletas teniendo un peso total de 600 mg

250mg de material particulado en tabletas teniendo un peso total de 600 mg

4
20
241

200mg de material particulado en tabletas
teniendo un peso total de 600 mg

El compromiso más prometedor entre
capacidad de formación de tabletas y tamaño se
5 reveló que fue 250 mg de material particulado en
tabletas teniendo un peso total de 500 mg. Las
tabletas teniendo un peso total de 600 mg se
consideran muy grandes con respecto a la
conformidad del paciente, aunque la proporción en
10 peso relativa de material particulado a material
matriz de aproximadamente 1:1 parece ventajosa con
respecto al tiempo de desintegración y tiempo de
disolución.

Ejemplo 4-1:

15 Se investiga la influencia del material
matriz - granulación en húmedo.

Los gránulos teniendo la siguiente
composición se preparan para fabricar pastilla-
tabletas. Los gránulos a salir de la fase, es
20 decir, el material matriz, se fabrican por
granulación en húmedo. Los gránulos y pastillas se
mezclan. Se evalúan la segregación (ópticamente) y
desintegración de las tabletas. Las tabletas se
fabrican "manualmente" (los componentes se pesan
25 por separado para cada tableta y se mezclan
directamente antes de la formación de tabletas)
utilizando una prensa de estación única (Korsch
EK0):

40
42

W

5	a	Galen IQ, Na carboximetilalmidón (5%) granulación acuosa en Diosna	no se detectó segregación en la mezcla,	prueba de desintegración: no se detectó desintegración después de 3 min.
	b	Galen IQ, Kollidon CL (5%) granulación acuosa en Diosna	no se detectó segregación en la mezcla, la mezcla mostró depósito de fuerza substantial en la compresión de 3 tabletas ya	prueba de desintegración: superficie ligeramente disuelta después de 3 min.
	c	Avicel con PVP-solución granulada	segregación significativa en mezcla detectable	prueba de desintegración: desintegración parcial después de 3 min.

15	d	MCC+lactosa (20:80) con PVP-solución granulada	no se detectó segregación en la mezcla	prueba de desintegración: no se detectó desintegración después de 3 min.
	d	MCC+lactosa (50:50) con PVP-solución granulada	slight segregation en mezcla detectable	prueba de desintegración: desintegración parcial después de 3 min.
20	e	Gelcarin + lactosa (20%+80%) + agua (57% + 43%)	no se detectó segregación en la mezcla	prueba de desintegración: no se detectó desintegración después de 3 min.
	f	éster de azúcar S-1570 + fosfato de tricalcio + Acivel + Gelcarin	segregación significativa en mezcla detectable	prueba de desintegración: no se detectó desintegración después de 3 min.
25	g	granulado de incrustación en sacarosa	el granulado no podría procesarse o solamente con dificultades no es posible mezclarse con material particulado -> de esta manera, no se fabrican tabletas	no se fabrican tabletas

No fue posible fabricar tabletas que se
desintegran rápido a partir de las composiciones

44
43

44

anteriores, probablemente debido a que los desintegrantes pierden la capacidad de desintegración en el curso del proceso de granulación en húmedo.

5 Ejemplo 4-2:

Se investiga la influencia del material matriz - granulación en seco - compactación del rodillo.

Las siguientes composiciones se procesan
10 mediante pegado incluyendo las etapas de:

- pesar/distribuir componentes
- cribar/mezclar
- fabricación de tabletas bi-planas de 20 mm de
diámetro utilizando una prensa de estación
15 única (Korsch EK0), fuerza de compresión 25 kN
- romper las tabletas en partes (manualmente) y
cribar utilizando una máquina de Cribado
Frewitt (1.5 mm de tamaño de maña)
- emplear gránulos como fase exterior/material
20 matriz para pastilla-tabletas

Los resultados experimentales se resumen en
la siguiente tabla:

25

30

42

44