



No. 13-284672-00000-0000

Fecha: 2013-12-04 15:00:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 187

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: TABLETA A PRUEBA DE ALTERACIÓN QUE PROPORCIONA LIBERACIÓN INMEDIATA DEL FÁRMACO

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL A61K 9/20

71. SOLICITANTE: GRÜNENTHAL GMBH.

DOMICILIO: Aachen, Alemania

74. APODERADO SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-284672- -00000-0000 Fecha: 2013-12-04 15:00:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII Act. 411 PRESENTACION Folios: 187 dicación
--	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☐ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No. PCT/EP2012/003196 Fecha 27 de Julio de 2012			
Publicación Internacional No. WO 2013/017242 A1 Fecha 07 de Febrero de 2013			
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
TABLETA A PRUEBA DE ALTERACIÓN QUE PROPORCIONA LIBERACIÓN INMEDIATA DEL FÁRMACO			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) A61K 9/20		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
GRÜNENTHAL GMBH			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: Zieglerstrasse 6 52078, No. TELÉFONO:			
CIUDAD: Aachen, CORREO ELECTRONICO:			
PAÍS DE RESIDENCIA: Alemania LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Alemania			
7	INVENTOR (ES)		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1.SCHWIER,		Sebastian	Alemán
2.HAUPTS,		Marcel	Alemán
3.RÜTTGERS,		Udo	Alemán
4.BARNSCHEID,		Lutz	Alemán
5.PÄTZ,		Jana	Alemán
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
DIRECCIÓN		CIUDAD	PAÍS RESIDENCIA
1. Münsterstraße 44d,		52076 Aachen,	Alemania
2. Schlossberg 28,		52222 Stolberg ,	Alemania
3. Hastenrather Str. 3A,		52222 Stolberg,	Alemania
4. Kornblumenweg 30,		41239Mönchengladbach,	Alemania
5. Muffendorfer Hauptstrasse 28,		53177 Bonn,	Alemania
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LÓPEZ DÍAZ		SILVANA MARÍA	C.C.22.486.787 T.P.147463 CSJ
DIRECCIÓN Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6 No. TELÉFONO 6181088			
CIUDAD Bogotá, D.C. CORREO ELECTRÓNICO			
PAÍS Colombia notificaciones@clarkemodet.com.co			
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
Europa		EP	11 006 253.6
			(32) FECHA AAA/MM/DD
			2011/07/29

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	Nº 13-123944// 13-123941	Fecha 03/12/2013 03/12/2013
16	FIRMA DEL APODERADO :		
SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ C.C. 22.468.787 T.P. 14746 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción Nº de folios: 155		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones Nº Reivindicaciones: 15		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☒ Dibujos y/o figuras Nº folios: 8		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

**TABLETA A PRUEBA DE ALTERACIÓN QUE PROPORCIONA
LIBERACIÓN INMEDIATA DEL FÁRMACO**

CAMPO DE LA INVENCION

5 La invención se refiere a tabletas a prueba
de alteración que comprenden un material matriz y
una pluralidad de material particulado que
comprenden un compuesto farmacológicamente activo y
forman una fase discontinua dentro del material
10, matriz.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Un gran número de sustancias
farmacológicamente activas tienen un potencial para
15 utilizarse mal o abusar de ellas, es decir, pueden
utilizarse para producir efectos que no son
consistentes con su uso propuesto. De esta manera,
por ejemplo, frecuentemente se abusa de los
opioides, que muestran una excelente eficacia para
20 controlar dolor severo a extremadamente severo,
para inducir estados eufóricos similares a estar
intoxicado. En particular, de acuerdo con lo
anterior, se abusa de las sustancias activas que
tienen un efecto psicotrópico.

25 Para permitir el abuso, se aplastan las
formas de dosificación correspondientes, tales como
tabletas o cápsulas, por ejemplo se muelen por el
toxicómano, la sustancia activa se extrae del
polvo de esta manera obtenido utilizando un líquido
30 preferentemente acuoso y después de filtrarse

opcionalmente a través de un algodón o gasa, la solución resultante se administra de manera parenteral, en particular intravenosamente. Este tipo de dosificación resulta en una difusión aún
5 más rápida de la sustancia activa en comparación con el abuso oral, con el resultado deseado por el toxicómano, principalmente el placer. Este placer o estos estados eufóricos similares a intoxicación también se alcanzan si la forma de dosificación en
10 polvo se administra nasalmente, es decir, se inhala.

Se han desarrollado varios conceptos para evitar el abuso de fármacos.

Se ha propuesto incorporar en formas de
15 dosificación agentes aversivos y/o antagonistas en una manera que solamente producen sus efectos aversivos y/o antagonistas cuando las formas de dosificación se manipulan indebidamente. Sin embargo, la presencia de tales agentes aversivos
20 principalmente no es deseable y existe una necesidad de proporcionar suficiente resistencia a alteración sin fiarse de agentes aversivos y/o antagonistas.

Otro concepto para prevenir el abuso se
25 basa en las propiedades mecánicas de las formas de dosificación farmacéuticas, particularmente una resistencia incrementada a rompimiento (resistencia a aplastado). La ventaja principal de tales formas de dosificación farmacéuticas es que la
30 trituración, particularmente pulverización, por

medios convencionales, tales como moler en un mortero o fracturar por medio de un martillo, es imposible o al menos se impide substancialmente. De esta manera, se evita o al menos se complica la
5 pulverización, necesaria para el abuso, de las formas de dosificación por los medios usualmente disponibles para un toxicómano potencial.

Tales formas de dosificación farmacéuticas son útiles para evitar el abuso de fármacos del
10 compuesto farmacológicamente activo contenido en las mismas, ya que no pueden pulverizarse por medios convencionales y de esta manera, no pueden administrarse en forma de polvo, por ejemplo, nasalmente. Las propiedades mecánicas,
15 particularmente la alta resistencia a rompimiento de estas formas de dosificación farmacéuticas las vuelve a prueba de alteración. En el contexto de tales formas de dosificación farmacéuticas a prueba de alteración puede hacerse referencia a, por
20 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, WO 2006/082099, y WO2009/092601.

Estas formas de dosificación aseguradas
25 contra abuso se distinguen por una liberación controlada, preferentemente retardada de la sustancia activa que tiene potencial de abuso. Sin embargo, es necesaria una rápida liberación de la sustancia activa para numerosas aplicaciones
30 terapéuticas, por ejemplo alivio de dolor

utilizando sustancias activas con potencial de abuso.

WO 2010/140007 describe formas de dosificación que comprenden material particulado
5 extruido por derretido comprendiendo un fármaco, en donde dicho material particulado extruido por derretido está presente como una fase discontinúa en una matriz. Las formas de dosificación proporcionan liberación prolongada del fármaco.

10 WO 2008/107149 describe formas de dosificación de múltiples partículas que impiden el abuso conteniendo, una o más sustancias activas que tienen potencial de abuso, al menos un polímero sintético o natural, y al menos un desintegrante,
15 con las partículas individuales de la tableta teniendo una resistencia a rompimiento de al menos 500 N y una liberación de la sustancia activa de al menos 75% después de 45 minutos. Las cápsulas ejemplificadas proporcionan rápida liberación del
20 compuesto farmacológicamente activo.

US 2010/0092553 describe formas farmacéuticas orales de múltiples partículas cuya composición y estructura hace posible evitar el mal uso. Las micropartículas tienen una capa de
25 revestimiento extremadamente gruesa que asegura la liberación modificada del fármaco y simultáneamente imparte resistencia a aplastado a las micropartículas revestidas para evitar el mal uso.

WO 2008/033523 describe una composición
30 farmacéutica que puede incluir un granulado, el

cual al menos puede incluir un ingrediente farmacéutico activo susceptible de abuso. La partícula contiene tanto un alcohol soluble como alcohol insoluble y al menos material parcialmente soluble en agua. Ambos materiales se granulan en la presencia de alcohol y agua. El granulado también puede incluir un revestimiento en el granulado que muestra resistencia a aplastado. La deposición de material en el gránulo se realiza utilizando un solvente a base de alcohol.

Las propiedades de las cápsulas, sin embargo, no son satisfactorias en cada aspecto, por ejemplo, con respecto al tiempo de desintegración, conformidad del paciente (por ejemplo, capacidad para ser tragadas) y facilidad de fabricación. Además, las cápsulas frecuentemente contienen gelatina causando de esta manera el riesgo de encefalopatía espongiforme de bovino (BSE, o TSE). Hasta donde concierne a las formas de dosificación a prueba de alteración, las cápsulas no son ventajosas ya que típicamente pueden abrirse fácilmente liberando así los ingredientes en forma de material particulado o en polvo sin requerir ningún impacto mecánico. Si se contienen en una cápsula los componentes de diferente tipo, por ejemplo, partículas conteniendo fármaco además de partículas libres de fármaco, un toxicómano potencial puede ser capaz de distinguir visualmente los componentes intactos sin alterar de diferente tipo (por ejemplo, de acuerdo a su color, tamaño u

otras propiedades macroscópicas) permitiendo la separación manual.

Las propiedades de estas formas de dosificación a prueba de alteración, sin embargo, no son satisfactorias en cada aspecto. Existe una necesidad de formas de dosificación a prueba de alteración que posean resistencia a aplastado y liberen el compuesto farmacológicamente activo tan rápido como sea posible (liberación inmediata), es decir, deberían mostrar un incremento gradual alcanzando 85% a 100% a aproximadamente 30 a 45 minutos o antes. La forma de dosificación ventajosamente debería ser de una forma, tamaño y peso que pueda tomarse oralmente con facilidad. Por supuesto, la forma de dosificación también deberá ser fácil de hacer en una manera efectiva en costo. Cuando se trata alterar la forma de dosificación para preparar una formulación adecuada para abuso por administración intravenosa, la parte líquida de la formulación que puede separarse del resto por medio de una jeringa debe ser lo más pequeña posible, por ejemplo, debe contener no más de 20% en peso del compuesto farmacológicamente activo originalmente contenido en la forma de dosificación.

Es un objeto de acuerdo a la invención proporcionar formas de dosificación farmacéuticas a prueba de alteración que proporcionan rápida liberación del compuesto farmacológicamente activo y que tienen ventajas en comparación con las formas

de dosificación farmacéuticas a prueba de alteración de la técnica anterior.

Este objeto se ha logrado por las reivindicaciones de patente.

5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La invención se refiere a una tableta a prueba de alteración, preferentemente para administración oral, comprendiendo

10 (i) un material matriz en una cantidad de más de un tercio del peso total de la tableta; y

(ii) una pluralidad de material particulado en una cantidad de menos de dos tercios del peso total de la tableta; en donde dicho
15 material particulado comprende un compuesto farmacológicamente activo y un óxido de polialquileno; y forma una fase discontinúa dentro del material matriz.

Sorprendentemente se ha encontrado que el
20 perfil de liberación *in vitro* de formas de dosificación a prueba de alteración puede acelerarse al incrustar material particulado conteniendo el compuesto farmacológicamente activo en un material matriz e incrementar la proporción
25 en peso relativa del material matriz al material particulado.

Además, sorprendentemente se ha encontrado que mezclas de material matriz, opcionalmente en forma pre-compacta o pre-granulada, pueden
30 mezclarse con el material particulado y

subsiguientemente compactarse en tabletas que a su vez muestran excelentes características, es decir, tiempos de desintegración acelerados y liberación *in vitro*.

5 Todavía, 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,
10 capacidad de procesamiento (especialmente formación de la tableta) y conformidad del paciente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Figura 1 ilustra de manera esquemática una
15 modalidad preferida de las tabletas de acuerdo a la invención.

Figura 2 ilustra de manera esquemática otra modalidad preferida de las tabletas de acuerdo a la invención.

20 Figura 3 muestra perfiles de liberación *in vitro* de diferentes tabletas de acuerdo a la invención teniendo diferentes composiciones y tamaños del material particulado.

Figura 4 muestra perfiles de liberación *in vitro* de diferentes tabletas de acuerdo a la
25 invención teniendo diferentes composiciones.

Figura 5 ilustra la conducta del material particulado contenido en las tabletas de acuerdo a la invención cuando se somete a una prueba de
30 resistencia a rompimiento, en particular su

capacidad de deformación.

Figura 6 ilustra la conducta del material particulado convencional cuando se somete a una prueba de resistencia a rompimiento.

5 Figura 7 muestra el diagrama de distancia-fuerza obtenido al medir las propiedades mecánicas del material particulado convencional.

Figura 8 muestra el diagrama de distancia-fuerza obtenido al medir las propiedades mecánicas
10 del material particulado de acuerdo a la invención.

Figura 9 muestra el diagrama de distancia-fuerza obtenido al medir las propiedades mecánicas del material particulado de acuerdo a la invención.

Como se utiliza en la presente, el término
15 "tableta" se refiere a una entidad farmacéutica que se comprende de un compuesto farmacológicamente activo y que se administra actualmente a, o se toma por, un paciente. Puede comprimirse o moldearse en su fabricación, y puede ser de casi cualquier
20 tamaño, forma, peso, y color. La mayoría de las tabletas se proponen para tragarse completas y de acuerdo con lo anterior, se diseñan tabletas preferidas de acuerdo a la invención para administración oral. Sin embargo, alternativamente
25 las tabletas pueden disolverse en la boca, masticarse, o disolverse en líquido antes de tragar, y algunas pueden colocarse en una cavidad corporal. De esta manera, la tableta de acuerdo a la invención alternativamente puede adaptarse para
30 administración bucal, lingual, rectal o vaginal.

También son posibles los implantes.

La tableta de acuerdo a la invención preferentemente puede considerarse como una formulación MUPS (sistema multigranular). En una
5 modalidad preferida, la tableta de acuerdo a la invención es monolítica. En otra modalidad preferida, la tableta de acuerdo a la invención no es monolítica. En este aspecto, monolítica preferentemente significa que la tableta se forma o
10 compone de material sin uniones o costuras o consiste de o constituye una unidad única.

Preferentemente, la tableta de acuerdo a la invención contiene todos los ingredientes en una unidad compacta densa que en comparación con las
15 cápsulas tiene una densidad altamente comparativa.

Las tabletas de acuerdo a la invención comprenden subunidades teniendo diferente morfología y propiedades, principalmente material particulado que contiene fármaco y material matriz,
20 en donde el material particulado forma una fase discontinúa dentro del material matriz. El material particulado típicamente tiene propiedades mecánicas que difieren de de las propiedades mecánicas del material matriz. Preferentemente, el
25 material particulado tiene una resistencia mecánica más alta que el material matriz. El material particulado dentro de las tabletas de acuerdo a la invención puede visualizarse por medios convencionales tales como resonancia magnética
30 nuclear en estado sólido, microscopia de electrón,

W

microscopia electrónica de barrido, espectroscopia terahertz y lo similar.

Una ventaja de las tabletas de acuerdo a la invención es que el mismo material particulado
5 puede mezclarse con material matriz en diferentes cantidades para producir así tabletas de diferentes resistencias.

La tableta de acuerdo a la invención preferentemente tiene un peso total en el rango de
10 0.01 a 1.5 g, más preferentemente en el rango de 0.05 a 1.2 g, todavía más preferentemente en el rango de 0.1 g a 1.0 g, aún más preferentemente en el rango de 0.2 g a 0.9 g, y a lo sumo preferentemente en el rango de 0.3 g a 0.8 g. En
15 una modalidad preferida, el peso total de la tableta está dentro del rango de 500 ± 450 mg, más preferentemente 500 ± 300 mg, todavía más preferentemente 500 ± 200 mg, aún más preferentemente 500 ± 150 mg, a lo sumo preferentemente 500 ± 100 mg, y
20 en particular 500 ± 50 mg.

Sorprendentemente se ha encontrado que el peso total de la tableta, que es una función del tamaño total de la tableta, puede optimizarse para proporcionar el mejor compromiso entre resistencia
25 a alteración, tiempo de desintegración y liberación del fármaco, carga del fármaco, capacidad de procesamiento (especialmente formación de la tableta) y conformidad del paciente.

En una modalidad preferida, la tableta de
30 acuerdo a la invención es una tableta redonda. Las

12

tabletas de esta modalidad preferentemente tienen un diámetro en el rango de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 30 mm, en particular en el rango de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 25 mm, más
5 en particular aproximadamente 5 mm a aproximadamente 23 mm, incluso más en particular aproximadamente 7 mm a aproximadamente 13 mm; y un grosor en el rango de aproximadamente 1.0 mm a aproximadamente 12 mm, en particular en el rango de
10 aproximadamente 2.0 mm a aproximadamente 10 mm, incluso más en particular de 3.0 mm a aproximadamente 9.0 mm, incluso en particular de aproximadamente 4.0 mm a aproximadamente 8.0 mm.

En otra modalidad preferida, la tableta de
15 acuerdo a la invención es una tableta oblonga. Las tabletas de esta modalidad preferentemente tienen una extensión a lo largo (extensión longitudinal) de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 30 mm, en particular en el rango de aproximadamente 2 mm a
20 aproximadamente 25 mm, más en particular aproximadamente 5 mm a aproximadamente 23 mm, incluso más en particular aproximadamente 7 mm a aproximadamente 20 mm; un ancho en el rango de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 30 mm, en
25 particular en el rango de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 25 mm, más en particular aproximadamente 5 mm a aproximadamente 23 mm, incluso más en particular aproximadamente 7 mm a aproximadamente 13 mm; y un grosor en el rango de
30 aproximadamente 1.0 mm a aproximadamente 12 mm, en

VB

particular en el rango de aproximadamente 2.0 mm a
aproximadamente 10 mm, incluso más en particular de
3.0 mm a aproximadamente 9.0 mm, incluso en
particular de aproximadamente 4.0 mm a
5 aproximadamente 8.0 mm.

Las tabletas de acuerdo a la invención
opcionalmente pueden proporcionarse, parcial o
completamente, con un revestimiento convencional.
Las tabletas de acuerdo a la invención
10 preferentemente se revisten con película con
composiciones de revestimiento de película
convencionales. Los materiales de revestimiento
adecuados están comercialmente disponibles, por
ejemplo, bajo las marcas Opadry® y Eudragit®.

15 Ejemplos de materiales adecuados incluyen
ésteres de celulosa y éteres de celulosa, tales
como metilcelulosa (MC), hidroxipropilmetilcelulosa
(HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC),
hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa de
20 sodio (Na-CMC), poli(met)acrilatos, tales como
copolímeros de aminoalquilmetacrilato, copolímeros
de metilmetacrilato de ácido metacrílico,
copolímeros de metilmetacrilato de ácido
metacrílico; polímeros de vinilo, tales como
25 polivinilpirrolidona, alcohol de polivinilo,
polivinilacetato; y formadores naturales de
película.

En una modalidad particularmente preferida,
el revestimiento es soluble en agua. En una
30 modalidad preferida, el revestimiento se basa en

alcohol de polivinilo, tal como parte de alcohol de polivinilo hidrolizada, y adicionalmente puede contener polietilenglicol, tal como macrogol 3350, y/o pigmentos. En otra modalidad preferida, el
5 revestimiento se basa en hidroxipropilmetilcelulosa, preferentemente hipromelosa tipo 2910 teniendo una viscosidad de 3 a 15 mPas.

El revestimiento puede ser resistente a
10 jugos gástricos y disolverse como una función del valor de pH del ambiente de liberación. Por medio de este revestimiento, es posible asegurar que la tableta de acuerdo a la invención pasa a través del estómago sin disolver y el compuesto activo
15 solamente se libera en los intestinos. El revestimiento que es resistente a jugos gástricos preferentemente se disuelve a un valor de pH de entre 5 y 7.5.

El revestimiento también puede aplicarse
20 por ejemplo, para mejorar la impresión estética y/o el sabor de las tabletas y la facilidad con la cual pueden tragarse. El revestimiento de las tabletas de acuerdo a la invención también puede servir a otros propósitos, por ejemplo, mejorar la
25 estabilidad y la vida en el estante. Las formulaciones de revestimiento adecuadas comprenden un polímero formador de película tal como, por ejemplo, alcohol de polivinilo o hidroxipropil metilcelulosa, por ejemplo, hipromelosa, un
30 plastificante tal como, por ejemplo, un glicol, por

ejemplo, propilenglicol o polietilenglicol, un opacador, tal como, por ejemplo, dióxido de titanio, y un alisador de película, tal como, por ejemplo, talco. Los solventes de revestimiento
5 adecuados son agua así como solventes orgánicos. Ejemplos de solventes orgánicos son alcoholes, por ejemplo, etanol o isopropanol, cetonas, por ejemplo, acetona, o hidrocarburos halogenados, por ejemplo, cloruro de metileno. Las tabletas
10 revestidas de acuerdo a la invención preferentemente se preparan al hacer primero los núcleos y subsiguientemente revestir dichos núcleos utilizando técnicas convencionales, tal como revestimiento en un bombo de revestimiento.

15 Como se utiliza en la presente, el término "a prueba de alteración" se refiere a tabletas que son resistentes a conversión en una forma adecuada para mal uso o abuso, particular para administración nasal y/o intravenosa, por medios
20 convencionales tales como trituración en un mortero o aplastado por medio de un martillo. En este aspecto, las tabletas como tales pueden aplastarse por medios convencionales. Sin embargo, el material particulado contenido en las tabletas de
25 acuerdo a la invención muestra propiedades mecánicas de manera que no pueden pulverizarse por medios convencionales más. Ya que el material particulado es de tamaño macroscópico y contiene el compuesto farmacológicamente activo, no puede
30 administrarse nasalmente volviendo así a las

16

tabletas a prueba de alteración. Preferentemente, cuando se trata alterar la forma de dosificación para preparar una formulación adecuada para abuso por administración intravenosa, la parte líquida de la formulación que puede separarse del resto por medio de una jeringa es lo más pequeña posible, preferentemente contiene no más de 20% en peso, más preferentemente no más de 15% en peso, todavía más preferentemente no más de 10% en peso, y a lo sumo preferentemente no más de 5% en peso del compuesto farmacológicamente activo originalmente contenido. Preferentemente, esta propiedad se prueba al (i) distribuir una tableta que ya sea está intacta o se ha triturado manualmente por medio de dos cucharas en 5 ml de agua purificada, (ii) calentar el líquido hasta su punto de ebullición, (iii) hervir el líquido en un envase cubierto por 5 min sin la adición de agua purificada adicional, (iv) aspirar el líquido caliente en una jeringa (aguja 21G equipada con un filtro de cigarro), (v) determinar la cantidad del compuesto farmacológicamente activo contenido en el líquido dentro de la jeringa.

Además, cuando se trata de alterar las tabletas por medio de un martillo o mortero, el material particulado tiende a adherirse a otro, formando así agregados y aglomerados, respectivamente, que son más grandes en tamaño que el material particulado sin tratar.

Los sujetos a los cuales las tabletas de acuerdo a la invención pueden administrarse

particularmente no se limitan. Preferentemente, los sujetos son animales, más preferentemente seres humanos.

En las tabletas de acuerdo a la invención,
5 el material particulado se incorpora en un material matriz. Desde una perspectiva macroscópica, el material matriz preferentemente forma una fase continúa en la cual el material particulado se incrusta como fase discontinua.

10 Preferentemente, el material matriz es una masa coherente homogénea, preferentemente una mezcla homogénea de constituyentes sólidos, en la cual el material particulado se incrusta separando así espacialmente el material particulado. Aunque
15 es posible que las superficies de material particulado estén en contacto o al menos en proximidad muy cercana entre sí, la pluralidad de material particulado preferentemente no puede considerarse como una masa coherente continúa única
20 dentro de la tableta.

En otras palabras, la tableta de acuerdo a la invención comprende el material particulado como elemento(s) de volumen de un primer tipo en el cual se contienen el compuesto farmacológicamente activo
25 y el óxido de polialquileno, preferentemente de manera homogénea, y el material matriz como elemento de volumen de un segundo tipo difiriendo del material que forma el material particulado, preferentemente no conteniendo compuesto
30 farmacológicamente activo ni óxido de

polialquileno, pero opcionalmente polietilenglicol que difiere de óxido de polietileno en su peso molecular.

Un propósito del material matriz en la
5 tableta de acuerdo a la invención es asegurar la rápida desintegración y liberación subsiguiente del compuesto farmacológicamente activo de las tabletas desintegradas, es decir, del material particulado. De esta manera, el material matriz preferentemente
10 no contiene ningún excipiente que pueda tener un efecto retardante en desintegración y liberación del fármaco, respectivamente. De esta manera, el material matriz preferentemente no contiene ningún polímero que se emplea típicamente como material
15 matriz en formulaciones de liberación prolongada.

La Figura 1 ilustra de manera esquemática una modalidad preferida de la tableta de acuerdo a la invención. La tableta (1) contiene una pluralidad de material particulado (2) que forma
20 una fase discontinúa dentro del material matriz (3) que a su vez forma una fase continúa.

La tableta a prueba de alteración de acuerdo a la invención comprende el material matriz en una cantidad de más de un tercio del peso total
25 de la tableta.

Sorprendentemente se ha encontrado que el contenido del material matriz en la tableta puede optimizarse para proporcionar el mejor compromiso entre resistencia a alteración, tiempo de
30 desintegración y liberación del fármaco, carga del

fármaco, capacidad de procesamiento (especialmente formación de la tableta) y conformidad del paciente.

Preferentemente, el contenido del material
5 matriz es al menos 35% en peso, al menos 37.5% en
peso o al menos 40% en peso; más preferentemente al
menos 42.5% en peso, al menos 45% en peso, al menos
47.5% en peso o al menos 50% en peso; todavía más
preferentemente al menos 52.5% en peso, al menos
10 55% en peso, al menos 57.5% en peso o al menos 60%
en peso; aún más preferentemente al menos 62.5% en
peso, al menos 65% en peso, al menos 67.5% en peso
o al menos 60% en peso; a lo sumo preferentemente
al menos 72.5% en peso, al menos 75% en peso, al
15 menos 77.5% en peso o al menos 70% en peso; y en
particular al menos 82.5% en peso, al menos 85% en
peso, al menos 87.5% en peso o al menos 90% en
peso; en base al peso total de la tableta.

Preferentemente, el contenido del material
20 matriz es a lo mucho 90% en peso, a lo mucho 87.5%
en peso, a lo mucho 85% en peso, o a lo mucho 82.5%
en peso; más preferentemente a lo mucho 80% en
peso, a lo mucho 77.5% en peso, a lo mucho 75% en
peso o a lo mucho 72.5% en peso; todavía más
25 preferentemente a lo mucho 70% en peso, a lo mucho
67.5% en peso, a lo mucho 65% en peso o a lo mucho
62.5% en peso; aún más preferentemente a lo mucho
60% en peso, a lo mucho 57.5% en peso, a lo mucho
55% en peso o a lo mucho 52.5% en peso; a lo sumo
30 preferentemente a lo mucho 50% en peso, a lo mucho

47.5% en peso, a lo mucho 45% en peso o a lo mucho 42.5% en peso; y en particular a lo mucho 40% en peso, a lo mucho 37.5% en peso, o a lo mucho 35% en peso; en base al peso total de la tableta.

5 En una modalidad preferida, el contenido del material matriz está dentro del rango de $40 \pm 5\%$ en peso, más preferentemente $40 \pm 2.5\%$ en peso, en base al peso total de la tableta. En otra modalidad preferida, el contenido del material

10 matriz está dentro del rango de $45 \pm 10\%$ en peso, más preferentemente $45 \pm 7.5\%$ en peso, todavía más preferentemente $45 \pm 5\%$ en peso, y a lo sumo preferentemente $45 \pm 2.5\%$ en peso, en base al peso total de la tableta. En todavía otra modalidad

15 preferida, el contenido del material matriz está dentro del rango de $50 \pm 10\%$ en peso, más preferentemente $50 \pm 7.5\%$ en peso, todavía más preferentemente $50 \pm 5\%$ en peso, y a lo sumo preferentemente $50 \pm 2.5\%$ en peso, en base al peso

20 total de la tableta. En aún otra modalidad preferida, el contenido del material matriz está dentro del rango de $55 \pm 10\%$ en peso, más preferentemente $55 \pm 7.5\%$ en peso, todavía más preferentemente $55 \pm 5\%$ en peso, y a lo sumo

25 preferentemente $55 \pm 2.5\%$ en peso, en base al peso total de la tableta.

Preferentemente, el material matriz es una mezcla, preferentemente una mezcla homogénea de al menos dos diferentes constituyentes, más

30 preferentemente de al menos tres diferentes

constituyentes. En una modalidad preferida, todos los constituyentes del material matriz se distribuyen de manera homogénea en la fase continúa que se forma por el material matriz.

5 En una modalidad preferida, la mezcla de todos los constituyentes del material matriz se mezcla y emplea como un polvo, es decir, en forma no pre-compactada, subsiguientemente mezclada con el material particulado que contiene el compuesto
10 farmacológicamente activo y el óxido de polialquileno, y después se comprime en tabletas. Las tabletas teniendo valores de aceptación entre aproximadamente 5 y 6 de acuerdo a la Farmacopea Europea 2.9.40 "Uniformidad de Unidades de
15 Dosificación" (UDU) pueden obtenerse cuando se ajusta de manera apropiada la prensa de la tableta. Deben evitarse vibraciones a un grado máximo (por ejemplo, al desacoplar la tolva y la prensa de tableta) y el despeje de las partes del equipo debe
20 ser tan pequeño como sea posible. Por ejemplo, en una prensa de tableta giratoria IMA S250 plus con 26 estaciones, los siguientes parámetros son adecuados: perforaciones redondas de 10 mm de diámetro, radio de curvatura de 8mm sin depresión;
25 curva llena de 13 mm; peso de la tableta 500 mg; velocidad: 13700 - 13800 tabletas por hora; fuerza de pre compresión de 4.7 kN; fuerza de compresión principal 6.7 kN y 8.7 kN; profundidad de llenado 14.5 mm y 15 mm; altura de la barra de tableta (pre
30 compresión): 3.5 mm; altura de la barra de tableta

22

(compresión principal): 3.3 mm y 3.1 mm; velocidad de revolución del alimentador (Filomat): 40 rmp.

En otra modalidad preferida, el material matriz también se proporciona en forma de material
5 particulado, es decir, en el curso de la fabricación de las tabletas de acuerdo a la invención, los constituyentes del material matriz se procesan preferentemente en material particulado, subsiguientemente se mezclan con el
10 material particulado que contiene el compuesto farmacológicamente activo y el óxido de polialquileno, y después se comprime en las tabletas.

Preferentemente, el tamaño promedio del
15 material particulado del material matriz está dentro del rango de $\pm 60\%$, más preferentemente $\pm 50\%$, todavía más preferentemente $\pm 40\%$, aún más preferentemente $\pm 30\%$, a lo sumo preferentemente $\pm 20\%$, y en particular $\pm 10\%$ del tamaño promedio del
20 material particulado que contiene el compuesto farmacológicamente activo y el óxido de polialquileno.

Sorprendentemente se ha encontrado que cuando se procede de esta manera, el fenómeno de
25 segregación en la mezcla del material particulado puede reducirse o incluso suprimirse completamente, al mejorar substancialmente la uniformidad del contenido de las tabletas de acuerdo a la invención.

30 Esto es particularmente sorprendente, ya

que mientras más grande sea el material particulado que está por mezclarse y comprimirse en tabletas, típicamente más difícil es satisfacer los requerimientos de uniformidad. En comparación con
5 las tabletas convencionales, las tabletas de acuerdo a la invención se fabrican de material particulado comparativamente grande y opcionalmente, también de material particulado precompactado comparativamente grande de material
10 matriz. Preferentemente, el AV (valor de aceptación) concerniente a la uniformidad de contenido de las tabletas de acuerdo a la invención es a lo mucho 15, más preferentemente a lo mucho 14, todavía más preferentemente a lo mucho 13, aún
15 más preferentemente a lo mucho 12, aun más preferentemente a lo mucho 11, a lo sumo preferentemente a lo mucho 10 y en particular a lo mucho 9. Los métodos para determinar el AV se conocen por el experto. Preferentemente, el AV se
20 determina de acuerdo con la Farmacopea Europea.

Esta modalidad preferida de las tabletas de acuerdo a la invención se ilustra esquemáticamente en la Figura 2. La tableta (1) contiene una pluralidad de material particulado (2) que forma
25 una fase discontinúa dentro del material matriz (3) que a su vez forma una fase continua y también se proporciona en forma de material particulado, el material particulado individual estando en contacto íntimo entre sí en los límites (4). Ya que el
30 material particulado del material matriz

típicamente tiene una resistencia mecánica inferior a aquella del material particulado (2), el material particulado del material matriz se deforma en el curso de la fabricación de las tabletas mediante
5 compresión.

El material particulado del material matriz puede fabricarse por métodos convencionales para la preparación de agregados y aglomerados de mezclas en polvo tales como granulación y compactación.

10 En una modalidad preferida, la mezcla de todos los constituyentes del material matriz se mezcla y pre-compacta produciendo así un material matriz pre-compactado.

Los métodos adecuados para la fabricación
15 de tal un material matriz pre-compactado se conocen por el experto. Preferentemente, la pre-compactación procede por granulación en seco, preferentemente compactación por rodillo o golpe. Cuando se procede de esta manera, los parámetros
20 del proceso típicamente están por ajustarse para lograr las propiedades deseadas (ver abajo). Los parámetros típicos del proceso son fuerza de compactación (preferentemente ajustada dentro del rango de 2 a 12 kN), desplazamiento de rodillo
25 (preferentemente ajustado dentro del rango de 2 a 5 mm) y criba de gránulo (preferentemente ajustada dentro del rango de 1.0 a 2.0 mm). Las propiedades deseadas del material pre-compactado incluyen principalmente el tamaño de partícula y el
30 contenido de partículas finas. La densidad también

puede jugar un papel. El tamaño de partícula está preferentemente dentro del rango para el tamaño del material particulado (preferentemente al menos 60% > 700 μm para material particulado teniendo 5 dimensiones de 0.8 x 0.8 mm). El contenido de partículas finas (es decir, partículas teniendo un tamaño de menos de 600 μm) es preferentemente a lo mucho 40%, más preferentemente a lo mucho 30%, a lo sumo preferentemente a lo mucho 20%. El efecto de 10 dichos parámetros del proceso en dichas propiedades deseadas puede determinarse fácilmente por un experto por experimentación de rutina.

En otra modalidad preferida, la mezcla de todos los constituyentes del material matriz se 15 granula en seco produciendo así un material matriz granulado. En todavía otra modalidad preferida, la mezcla de todos los constituyentes del material matriz se granula en húmedo por medio de un solvente no acuoso por ejemplo, etanol produciendo 20 así otro material matriz granulado. La granulación acuosa, sin embargo, se evita preferentemente, ya que esta típicamente tiene una influencia dañina en la desintegración de la tableta. En aún otra modalidad preferida, la mezcla de todos los 25 constituyentes del material matriz se granula por derretido, por ejemplo, por medio de un extrusor, un mezclador de alto corte calentable o un granulador.

Como ya se menciona arriba, el material 30 matriz en la tableta de acuerdo a la invención debe

asegurar rápida desintegración y liberación subsiguiente del compuesto farmacológicamente activo de las tabletas desintegradas, es decir, del material particulado. De esta manera, el material matriz preferentemente no contiene ningún excipiente que pueda tener un efecto retardante en la desintegración y liberación del fármaco, respectivamente. Además, el material matriz preferentemente no contiene ningún compuesto farmacológicamente activo.

Preferentemente, el material matriz comprende un desintegrante. Los desintegrantes adecuados se conocen por el experto y se seleccionan preferentemente del grupo que consiste de carboximetilcelulosa de sodio degradada (Na-CMC) (por ejemplo, Crosscarmelosa, Ac-Di-Sol®); caseína degradada (por ejemplo, Esma-Spreng®); mezclas de polisacárido obtenidas de semillas de soya (por ejemplo, Emcosoy®); almidón de maíz pretratado (por ejemplo, Amijel®); alginato de sodio; polivinilpirrolidona (PVP) (por ejemplo, Kollidone®, Polyplasdane®, Polydone®); polivinilpirrolidona degradada (PVP CI) (por ejemplo, Polyplasdane® XL); almidón y almidón pretratado tal como almidón de carboximetil de sodio (por ejemplo, Explotab®, Prejel®, Primotab® ET, Starch® 1500, Ulmatryl®). Los polímeros degradados son desintegrantes particularmente preferidos, especialmente carboximetilcelulosa de sodio degradada (Na-CMC) o polivinilpirrolidona

degradada (PVP CI).

Preferentemente, el desintegrante se contiene en el material matriz pero no en el material particulado de la tableta de acuerdo a la
5 invención.

En una modalidad preferida, el contenido del desintegrante en el material matriz está dentro del rango de $5 \pm 4\%$ en peso, más preferentemente $5 \pm 3\%$ en peso, todavía más preferentemente $5 \pm 2.5\%$ en
10 peso, aún más preferentemente $5 \pm 2\%$ en peso, a lo sumo preferentemente $5 \pm 1.5\%$ en peso, y en particular $5 \pm 1\%$ en peso, en base al peso total del material matriz. En otra modalidad preferida, el contenido del desintegrante en el material matriz
15 está dentro del rango de $7.5 \pm 4\%$ en peso, más preferentemente $7.5 \pm 3\%$ en peso, todavía más preferentemente $7.5 \pm 2.5\%$ en peso, aún más preferentemente $7.5 \pm 2\%$ en peso, a lo sumo preferentemente $7.5 \pm 1.5\%$ en peso, y en particular
20 $7.5 \pm 1\%$ en peso, en base al peso total del material matriz. En todavía otra modalidad preferida, el contenido del desintegrante en el material matriz está dentro del rango de $10 \pm 4\%$ en peso, más preferentemente $10 \pm 3\%$ en peso, todavía más
25 preferentemente $10 \pm 2.5\%$ en peso, aún más preferentemente $10 \pm 2\%$ en peso, a lo sumo preferentemente $10 \pm 1.5\%$ en peso, y en particular $10 \pm 1\%$ en peso, en base al peso total del material matriz. En otra modalidad preferida, el contenido
30 del desintegrante en el material matriz está dentro

del rango de $12.5 \pm 4\%$ en peso, más preferentemente $12.5 \pm 3\%$ en peso, todavía más preferentemente $12.5 \pm 2.5\%$ en peso, aún más preferentemente $12.5 \pm 2\%$ en peso, a lo sumo preferentemente $12.5 \pm 1.5\%$ en peso, y en particular $12.5 \pm 1\%$ en peso, en base al peso total del material matriz.

En una modalidad preferida, el contenido del desintegrante en la tableta está dentro del rango de $2 \pm 1.8\%$ en peso, más preferentemente $2 \pm 1.5\%$ en peso, todavía más preferentemente $2 \pm 1.3\%$ en peso, aún más preferentemente $2 \pm 1.0\%$ en peso, a lo sumo preferentemente $2 \pm 0.8\%$ en peso, y en particular $2 \pm 0.5\%$ en peso, en base al peso total de la tableta. En otra modalidad preferida, el contenido del desintegrante en la tableta está dentro del rango de $4 \pm 1.8\%$ en peso, más preferentemente $4 \pm 1.5\%$ en peso, todavía más preferentemente $4 \pm 1.3\%$ en peso, aún más preferentemente $4 \pm 1.0\%$ en peso, a lo sumo preferentemente $4 \pm 0.8\%$ en peso, y en particular $4 \pm 0.5\%$ en peso, en base al peso total de la tableta. En todavía otra modalidad preferida, el contenido del desintegrante en la tableta está dentro del rango de $6 \pm 1.8\%$ en peso, más preferentemente $6 \pm 1.5\%$ en peso, todavía más preferentemente $6 \pm 1.3\%$ en peso, aún más preferentemente $6 \pm 1.0\%$ en peso, a lo sumo preferentemente $6 \pm 0.8\%$ en peso, y en particular $6 \pm 0.5\%$ en peso, en base al peso total de la tableta. En otra modalidad preferida, el contenido

del desintegrante en la tableta está dentro del rango de $8 \pm 1.8\%$ en peso, más preferentemente $8 \pm 1.5\%$ en peso, todavía más preferentemente $8 \pm 1.3\%$ en peso, aún más preferentemente $8 \pm 1.0\%$ en peso, a lo sumo preferentemente $8 \pm 0.8\%$ en peso, y en particular $8 \pm 0.5\%$ en peso, en base al peso total de la tableta.

Preferentemente, el material matriz comprende un desintegrante en combinación con uno o más excipientes farmacéuticos insolubles en agua, preferentemente rellenos/aglutinantes y/o lubricantes.

Preferentemente, el material matriz comprende un relleno o un aglutinante. Ya que muchos rellenos pueden considerarse como aglutinantes y viceversa, para el propósito de la especificación "relleno/aglutinante" se refiere a cualquier excipiente que es adecuado como relleno, aglutinante o ambos. De esta manera, el material matriz preferentemente comprende un relleno/aglutinante.

Los rellenos preferidos (=relleno/aglutinantes) se seleccionan del grupo que consiste de dióxido de silicio (por ejemplo, Aerosil®), celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®, Elcema®, Emocel®, ExCel®, Vitacell®); éter de celulosa (por ejemplo, Natrosol®, Klucel®, Methocel®, Blanose®, Pharmacoat®, Viscontran®); manitol; dextrinas; dextrosa; fosfato de calciohidrogen (por ejemplo, Emcompress®);

maltodextrina (por ejemplo, Emdex®); lactosa (por ejemplo, Fast-Flow Lactose®; Ludipress®, Tablettose®, Zeparox®); polivinilpirrolidona (PVP) (por ejemplo, Kollidone®, Polyplasdone®, Polydone®);
5 sacarosa (por ejemplo, Nu-Tab®, Sugar Tab®); sales de magnesio (por ejemplo, MgCO₃, MgO, MgSiO₃); almidones y almidones pretratados (por ejemplo, Prejel®, Primotab® ET, Starch® 1500). Los aglutinantes preferidos se seleccionan del grupo
10 que consiste de alginatos; quitosanos; y cualquiera de los rellenos mencionados arriba (=rellenos/aglutinantes).

Algunos rellenos/aglutinantes también pueden servir a otros propósitos. Se sabe, por
15 ejemplo, que dióxido de silicio muestra excelente función como un deslizante. De esta manera, preferentemente, el material matriz comprende un deslizante tal como dióxido de silicio.

En una modalidad preferida, el contenido
20 del relleno/aglutinante o mezcla de rellenos/aglutinantes en el material matriz está dentro del rango de 50±25% en peso, más preferentemente 50±20% en peso, todavía más preferentemente 50±15% en peso, aún más
25 preferentemente 50±10% en peso, a lo sumo preferentemente 50±7.5% en peso, y en particular 50±5% en peso, en base al peso total del material matriz. En otra modalidad preferida, el contenido del relleno/aglutinante o mezcla de
30 rellenos/aglutinantes en el material matriz está

dentro del rango de $65 \pm 25\%$ en peso, más preferentemente $65 \pm 20\%$ en peso, todavía más preferentemente $65 \pm 15\%$ en peso, aún más preferentemente $65 \pm 10\%$ en peso, a lo sumo
5 preferentemente $65 \pm 7.5\%$ en peso, y en particular $65 \pm 5\%$ en peso, en base al peso total del material matriz. En todavía otra modalidad preferida, el contenido del relleno/aglutinante o mezcla de rellenos/aglutinantes en el material matriz está
10 dentro del rango de $80 \pm 19\%$ en peso, más preferentemente $80 \pm 17.5\%$ en peso, todavía más preferentemente $80 \pm 15\%$ en peso, aún más preferentemente $80 \pm 10\%$ en peso, a lo sumo preferentemente $80 \pm 7.5\%$ en peso, y en particular
15 $80 \pm 5\%$ en peso, en base al peso total del material matriz. En otra modalidad preferida, el contenido del relleno/aglutinante o mezcla de rellenos/aglutinantes en el material matriz está dentro del rango de $90 \pm 9\%$ en peso, más
20 preferentemente $90 \pm 8\%$ en peso, todavía más preferentemente $90 \pm 7\%$ en peso, aún más preferentemente $90 \pm 6\%$ en peso, a lo sumo preferentemente $90 \pm 5\%$ en peso, y en particular $90 \pm 4\%$ en peso, en base al peso total del material
25 matriz.

En una modalidad preferida, el contenido del relleno/aglutinante o mezcla de rellenos/aglutinantes en la tableta está dentro del rango de $25 \pm 24\%$ en peso, más preferentemente $25 \pm 20\%$
30 en peso, todavía más preferentemente $25 \pm 16\%$ en

peso, aún más preferentemente $25 \pm 12\%$ en peso, a lo
sumo preferentemente $25 \pm 8\%$ en peso, y en particular
 $25 \pm 4\%$ en peso, en base al peso total de la tableta.
En otra modalidad preferida, el contenido del
5 relleno/aglutinante o mezcla de
rellenos/aglutinantes en la tableta está dentro del
rango de $30 \pm 29\%$ en peso, más preferentemente $30 \pm 25\%$
en peso, todavía más preferentemente $30 \pm 20\%$ en
peso, aún más preferentemente $30 \pm 15\%$ en peso, a lo
10 sumo preferentemente $30 \pm 10\%$ en peso, y en
particular $30 \pm 5\%$ en peso, en base al peso total de
la tableta. En todavía otra modalidad preferida,
el contenido del relleno/aglutinante o mezcla de
rellenos/aglutinantes en la tableta está dentro del
15 rango de $35 \pm 34\%$ en peso, más preferentemente $35 \pm 28\%$
en peso, todavía más preferentemente $35 \pm 22\%$ en
peso, aún más preferentemente $35 \pm 16\%$ en peso, a lo
sumo preferentemente $35 \pm 10\%$ en peso, y en
particular $35 \pm 4\%$ en peso, en base al peso total de
20 la tableta. En otra modalidad preferida, el
contenido del relleno/aglutinante o mezcla de
rellenos/aglutinantes en la tableta está dentro del
rango de $40 \pm 39\%$ en peso, más preferentemente $40 \pm 32\%$
en peso, todavía más preferentemente $40 \pm 25\%$ en
25 peso, aún más preferentemente $40 \pm 18\%$ en peso, a lo
sumo preferentemente $40 \pm 11\%$ en peso, y en
particular $40 \pm 4\%$ en peso, en base al peso total de
la tableta.

Preferentemente, el relleno/aglutinante se
30 contiene en el material matriz pero no en el

material particulado de la tableta de acuerdo a la invención.

En una modalidad preferida, una porción (por ejemplo, 10% de la masa total de la tableta) de la matriz se granula en el material particulado (preferentemente por granulación en húmedo no acuosa, por ejemplo, con alcohol isopropílico) y el material matriz restante se agrega al material particulado de esta manera granulado y se mezcla antes de compresión/procesamiento de las tabletas. De esta manera, de acuerdo a esta modalidad, el material particulado se reviste por una porción del material matriz, mientras el resto del material matriz se emplea preferentemente en una forma no granulada.

Preferentemente, el material matriz comprende un diluyente o lubricante, preferentemente seleccionado del grupo que consiste de estearato de calcio; estearato de magnesio; monobehenato de glicerol (por ejemplo, Compritol®); Myvatex®; Precirol®; Precirol® Ato5; estearilfumarato de sodio (por ejemplo, Pruv®); y talco. Estearato de magnesio se prefiere particularmente. Preferentemente, el contenido del lubricante en el material matriz es a lo mucho 10.0% en peso, más preferentemente a lo mucho 7.5% en peso, todavía más preferentemente a lo mucho 5.0% en peso, aún más preferentemente a lo mucho 2.0% en peso, aun más preferentemente a lo mucho 1.0% en peso, y a lo sumo preferentemente a lo

mucho 0.5% en peso, en base al peso total del material matriz y en base al peso total de la tableta.

En una modalidad particularmente preferida, el material matriz comprende una combinación de desintegrante, relleno/aglutinante y lubricante.

Los contenidos particularmente preferidos de desintegrante, relleno/aglutinante y lubricante del material matriz, relativos al peso total del material matriz, se resumen como modalidades A¹ a A⁶ en la tabla de abajo:

% en peso	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	A ⁵	A ⁶
desintegrante	11±10	11±7.5	11±5.0	11±3.5	11±2.5	11±1.5
relleno/ aglutinante	88±12	88±10	88±8	88±6	88±4	88±2.5
lubricante	0.30±0.28	0.30±0.26	0.30±0.24	0.30±0.22	0.30±0.20	0.30±0.15

en donde el desintegrante es preferentemente carboximetilcelulosa de sodio degradada (Na-CMC) o polivinilpirrolidona degradada (PVP CI); el relleno/aglutinante es preferentemente celulosa microcristalina o una combinación de celulosa microcristalina con dióxido de silicio coloidal; y el lubricante es preferentemente estearato de magnesio.

El material matriz de las tabletas de acuerdo a la invención puede contener adicionalmente otros excipientes que son convencionales en la materia, por ejemplo, diluyentes, aglutinantes, auxiliares de granulación, colorantes, saborizantes, formadores

de poro, agentes tensoactivos, deslizantes, agentes reguladores de humedad y desintegrantes. El experto fácilmente será capaz de determinar las cantidades apropiadas de cada uno de estos
5 excipientes.

Los formadores de poro preferidos incluyen, pero no se limitan a glucosa, fructosa, manitol, manosa, galactosa, sorbitol, pullulan, dextran, polímeros hidrofílicos solubles en agua,
10 hidroxialquilcelulosas, carboxialquilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosa, éteres de celulosa, resinas acrílicas, polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona degradada, óxido de polietileno, carboceras, carbopol, dioles,
15 polioles, alcoholes polihídricos, polialquilenglicoles, polietilenglicoles, polipropilenglicoles o polímeros de bloques de los mismos, poliglicoles, poli(α - ω)alquilenodiolos; compuestos inorgánicos; sales de metal álcali;
20 sales de metal de tierra alcalina, o combinaciones de los mismos.

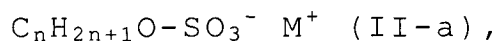
Los agentes tensoactivos preferidos son agentes tensoactivos no iónicos, aniónicos, catiónicos o anfotéricos.

25 En una modalidad preferida, el material matriz contiene un agente tensoactivo iónico, en particular un agente tensoactivo aniónico.

Los agentes tensoactivos aniónicos incluyen pero no se limitan a ésteres de ácido sulfúrico
30 tales como sulfato de lauril de sodio (sulfato de

dodecil de sodio, por ejemplo, Texapon® K12), sulfato de cetil de sodio (por ejemplo, Lanette E®), sulfato de cetilestearil de sodio, sulfato de estearil de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio
5 (docusato sódico); y las sales de calcio o potasio correspondientes de los mismos.

Preferentemente, el agente tensoactivo aniónico tiene la fórmula general (II-a)



10 en donde n es un número entero de desde 8 a 30, preferentemente 10 a 24, más preferentemente 12 a 18; y M se selecciona de Li^+ , Na^+ , K^+ , NH_4^+ $1/2 Mg^{2+}$ y $1/2 Ca^{2+}$.

Agentes tensoactivos adecuados, adicionales
15 incluyen sales de ácido cólico incluyendo glicolato de sodio (por ejemplo, Konakion® MM, Cernevit®), taurocolato de sodio y las sales de potasio o amonio correspondientes.

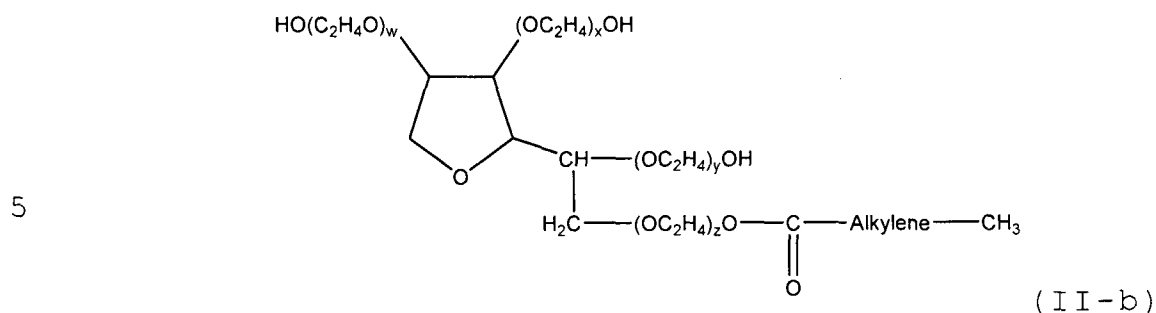
En otra modalidad preferida, el material
20 matriz contiene un agente tensoactivo no iónico. Los agentes tensoactivos no iónicos adecuados incluyen pero no se limitan a

alcoholes grasos que pueden ser lineales o ramificados, tales como alcohol de cetilo, alcohol
25 de estearilo, alcohol de cetilestearilo, 2-octildodecano-1-ol y 2-hexildecane-1-ol;

- esteroides, tales como colesterol;
- ésteres de ácido graso parcial de sorbitan tales como monolaurato de sorbitan,
30 monopalmitato de sorbitan, monostearato de

sorbitan, tristearato de sorbitan, monooleato de sorbitan, sesquioleato de sorbitan y trioleato de sorbitan;

- ésteres de ácido graso parcial de sorbitan de polioxietileno (polioxietileno-sorbitan-ésteres de ácido graso), preferentemente un monoéster de ácido graso de sorbitan de polioxietileno, un diéster de ácido graso de sorbitan de polioxietileno, o un triéster de ácido graso de sorbitan de polioxietileno; por ejemplo, mono- y tri-lauril, palmitil, estearil y ésteres de oleil, tal como el tipo conocido bajo el nombre "polisorbato" y comercialmente disponible bajo la marca comercial "Tween" incluyendo Tween® 20 [monolaurato de polioxietileno(20)sorbitan], Tween® 21 [monolaurato de polioxietileno(4)sorbitan], Tween® 40 [monopalmitato de polioxietileno(20)sorbitan], Tween® 60 [monoestearato de polioxietileno(20)sorbitan], Tween® 65 [tristearato de polioxietileno(20)sorbitan], Tween® 80 [monooleato de polioxietileno(20)sorbitan], Tween 81 [monooleato de polioxietileno(5)sorbitan], y Tween® 85 [trioleato de polioxietileno(20)sorbitan]; preferentemente un monoéster de ácido graso de polioxietileno sorbitan de acuerdo a la fórmula general (II-b)



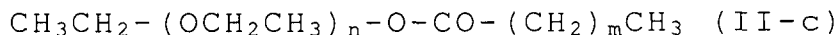
en donde $(w+x+y+z)$ está dentro del rango de desde 15 a 100, preferentemente 16 a 80, más preferentemente 17 a 60, todavía más preferentemente 18 a 40 y a lo sumo preferentemente 19 a 21;

y alquileo es un grupo alquileo opcionalmente no saturado comprendiendo 6 a 30 átomos de carbono, más preferentemente 8 a 24 átomos de carbono y a lo sumo preferentemente 10 a 16 átomos de carbono;

- ésteres de ácido graso de polioxietilenoglicerol tales como mezclas de mono-, di- y triésteres de glicerol y di- y monoésteres de macrogoles teniendo pesos moleculares dentro del rango de desde 200 a 4000 g/mol, por ejemplo,, macrogolglicerolcaprilocaprato, macrogolglicerollaurato, macrogolglicerolococoato, macrogolglicerollinoleato, macrogol-20-glicerolmonostearato, macrogol-6-glicerolcaprilocaprato, macrogolglicerololeato; macrogolglicerolestearato, macrogolglicerolhidroxiestearato (por ejemplo, Cremophor® RH 40), y macrogolglicerolrizinoleato

(por ejemplo, Cremophor[®] EL);

- ésteres de ácido graso de polioxietileno, el ácido graso preferentemente teniendo de aproximadamente 8 a aproximadamente 18 átomos de carbono, por ejemplo, macrogololeato, macrogolstearato, macrogol-15-hidroxiestearato, ésteres de polioxietileno de ácido 12-hidroxiesteárico, tales como el tipo conocido y comercialmente disponible bajo la marca comercial "Solutol HS 15"; preferentemente de acuerdo a la fórmula general (II-c)



en donde n es un número entero de desde 6 a 500, preferentemente 7 a 250, más preferentemente 8 a 100, todavía más preferentemente 9 a 75, aún más preferentemente 10 a 50, aun más preferentemente 11 a 30, a lo sumo preferentemente 12 a 25, y en particular 13 a 20; y en donde m es un número entero de desde 6 a 28; más preferentemente 6 a 26, todavía más preferentemente 8 a 24, aún más preferentemente 10 a 22, aun más preferentemente 12 a 20, a lo sumo preferentemente 14 a 18 y en particular 16;

- éteres de alcohol graso de polioxietileno, por ejemplo, macrogolcetilesteariléter, macrogollariléter, macrogololeiléter, macrogolesteariléter;

- copolímeros de bloque de polioxipropileno-polioxietileno (poloxámeros);

- ésteres de ácido graso de sacarosa;

por ejemplo, distearato de sacarosa, dioleato de
sacarosa, dipalmitato de sacarosa, monostearato de
sacarosa, monooleato de sacarosa, monopalmitato de
sacarosa, monomiristato de sacarosa y monolaurato
5 de sacarosa;

- ésteres de ácido graso de
poliglicerol, por ejemplo, poliglicerololeato;

- ésteres de polioxietileno de alfa-
tocoferil succinato, por ejemplo, D-alfa-tocoferil-
10 PEG-1000-succinato (TPGS);

- glicéridos poliglicolizados, tales como
los tipos conocidos y comercialmente disponibles
bajo las marcas comerciales "Gelucire 44/14",
"Gelucire 50/13 y "Labrasol";

15 - productos de reacción de aceite de ricino
hidrogenado o natural y óxido de etileno tal como
los diversos agentes tensoactivos líquidos
conocidos y comercialmente disponibles bajo la
marca comercial "Cremophor"; y

20 - ésteres de ácido graso parcial de
alcoholes multifuncionales, tales como ésteres de
glicerol de ácido graso, por ejemplo, mono- y tri-
lauril, ésteres de palmitil, estearil y oleil, por
ejemplo monostearato de glicerol, monooleato de
25 glicerol, por ejemplo, monooleato de gliceril 40,
conocido y comercialmente disponible bajo la marca
comercial "Peceol"; dibehenato de glicerol,
distearato de glicerol, monolinoleato de glicerole;
monostearato de etilenoglicol, monopalmitostearato
30 de etilenoglicol, monostearato de pentaeritritol.

En una modalidad preferida, el material matriz de acuerdo a la invención comprende un agente tensoactivo o mezcla de diferentes agentes tensoactivos obtenibles al

5 (i) esterificar ácidos grasos $C_{12}-C_{18}$ saturados o no saturados, llevando opcionalmente un grupo hidroxil, con un polietilenglicol y opcionalmente, glicerol; en donde el polietilenglicol preferentemente comprende 10 a 40
10 unidades de óxido de etileno ($-CH_2CH_2O-$); y/o

(ii) eterificar triglicéridos de ácidos grasos $C_{12}-C_{18}$ saturados o no saturados llevando un grupo hidroxil con óxido de etileno de manera que una porción de polietilenglicol se une al grupo
15 hidroxilo de los ácidos grasos $C_{12}-C_{18}$ a través de un enlace de éter; en donde la porción de polietilenglicol preferentemente comprende 30 a 50 unidades de óxido de etileno ($-CH_2CH_2O-$).

En una modalidad preferida, el contenido
20 del agente tensoactivo es al menos 0.001% en peso o al menos 0.005% en peso, más preferentemente al menos 0.01% en peso o al menos 0.05% en peso, todavía más preferentemente al menos 0.1% en peso, al menos 0.2% en peso, o al menos 0.3% en peso, aún
25 más preferentemente al menos 0.4% en peso, al menos 0.5% en peso, o al menos 0.6% en peso, y en particular al menos 0.7% en peso, al menos 0.8% en peso, al menos 0.9% en peso, o al menos 1.0% en peso, en base al peso total de la tableta.

30 En una modalidad preferida, sin embargo, el

material matriz de la tableta de acuerdo a la invención consiste de uno o más desintegrantes, uno o más rellenos/aglutinantes y uno o más lubricantes, pero no contiene ningún otro
5 constituyente.

En una modalidad particularmente preferida, el material matriz de la tableta de acuerdo a la invención no contiene uno o más agentes formadores de gel y/o una silicona.

10 Como se utiliza en la presente el término "agente formador de gel" se utiliza para referirse a un compuesto que, en contacto con un solvente (por ejemplo, agua), absorbe el solvente y se hincha, formando así una sustancia viscosa o semi-
15 viscosa. Los agentes formadores de gel preferidos no se degradan. Esta sustancia puede moderar la liberación del compuesto farmacológicamente activo del material particulado incrustado en tanto medios acuosos como alcohólicos acuosos. En hidratación
20 completa, se produce típicamente una dispersión o solución viscosa gruesa que reduce y/o minimiza significativamente la cantidad de solvente libre que pueda contener una cantidad de compuesto farmacológicamente activo solubilizado, y que pueda
25 aspirarse en una jeringa. El gel que se forma también puede reducir la cantidad total de compuesto farmacológicamente activo extraíble con el solvente al atrapar el compuesto farmacológicamente activo dentro de una estructura
30 de gel. De esta manera el agente formador de gel

puede jugar un papel importante en conferir resistencia a alteración a las tabletas de acuerdo a la invención.

Los agentes formadores de gel que
5 preferentemente no se contienen en el material matriz incluyen polímeros farmacéuticamente aceptables, polímeros típicamente hidrofílicos, tales como hidrogeles. Ejemplos representativos del agente formador de gel incluyen óxido de
10 polietileno, alcohol de polivinilo, hidroxipropilmetilcelulosa, carbómeros, ácidos poli(urónicos) y mezclas de los mismos.

De esta manera, el óxido de polialquileno que se contiene en el material particulado de las
15 tabletas de acuerdo a la invención preferentemente no se contiene también en el material matriz.

Preferentemente, el compuesto farmacológicamente activo que se contiene en el material particulado de la tableta de acuerdo a la
20 invención preferentemente también no se contiene en el material matriz.

De esta manera, en una modalidad preferida, la cantidad total de compuesto farmacológicamente activo contenido en la tableta de acuerdo a la
25 invención está presente en el material particulado que forma una fase discontinúa dentro del material matriz; y el material matriz formando una fase continua no contiene ningún compuesto farmacológicamente activo.

30 La tableta de acuerdo a la invención

contiene una pluralidad de material particulado. El material particulado comprende un compuesto farmacológicamente activo y un óxido de polialquileno. Preferentemente, el compuesto
5 farmacológicamente activo se dispersa en el óxido de polialquileno.

Para el propósito de la especificación, el término "material particulado" se refiere a una masa discreta de material que es sólido, por
10 ejemplo, a 20°C o a temperatura ambiente o temperatura ambiente. Preferentemente un material particulado es sólido a 20°C. Preferentemente, el material particulado son monolitos. Preferentemente, el compuesto farmacológicamente
15 activo y el óxido de polialquileno se distribuyen íntimamente de manera homogénea en el material particulado de manera que el material particulado no contiene ningún segmento donde cualquier compuesto farmacológicamente activo está presente
20 en la ausencia de óxido de polialquileno o donde óxido de polialquileno está presente en la ausencia de compuesto farmacológicamente activo.

Cuando el material particulado se reviste con película, el óxido de polialquileno
25 preferentemente se distribuye de manera homogénea en el núcleo de la forma de dosificación farmacéutica (tableta), es decir, el revestimiento de película preferentemente no contiene óxido de polialquileno, pero opcionalmente
30 polialquilenglicol que difiere de óxido de

polialquileno en su peso molecular inferior. Sin embargo, el revestimiento de película como tal, por supuesto, puede contener uno o más polímeros, los cuales sin embargo, preferentemente difieren del
5 óxido de polialquileno contenido en el núcleo.

El material particulado es de tamaño macroscópico, típicamente el diámetro promedio está dentro del rango de desde 100 μm a 1500 μm , preferentemente 200 μm a 1500 μm , más
10 preferentemente 300 μm a 1500 μm , todavía más preferentemente 400 μm a 1500 μm , a lo sumo preferentemente 500 μm a 1500 μm , y en particular 600 μm a 1500 μm . Las tabletas de acuerdo a la invención comprenden material particulado como una
15 fase discontinúa, es decir, el material particulado forma una fase discontinúa en el material matriz que a su vez preferentemente forma una fase continua. En este aspecto, discontinuo significa que no cada material particulado está en contacto
20 íntimo con otro material particulado sino que el material particulado se separa al menos parcialmente uno del otro por el material matriz en el cual el material particulado se incrusta. En otras palabras, el material particulado
25 preferentemente no forma una masa coherente única dentro de las tabletas de acuerdo a la invención.

La tableta de acuerdo a la invención comprende material particulado en una cantidad de menos de dos tercios del peso total de la tableta.

30 Sorprendentemente se ha encontrado que el

contenido de material particulado en la tableta puede optimizarse para proporcionar el mejor compromiso entre resistencia a alteración, tiempo de desintegración y liberación del fármaco, carga
5 del fármaco, capacidad de procesamiento (especialmente formación de la tableta) y conformidad del paciente.

Preferentemente, el contenido del material particulado en las tabletas de acuerdo a la
10 invención es a lo mucho 65% en peso, más preferentemente a lo mucho 62.5% en peso, todavía más preferentemente a lo mucho 60% en peso, aún más preferentemente a lo mucho 57.5% en peso, a lo sumo preferentemente a lo mucho 55% en peso y en
15 particular a lo mucho 52.5% en peso, en base al peso total de las tabletas.

Preferentemente, el contenido del material particulado en las tabletas de acuerdo a la invención es al menos 10% en peso, al menos 12.5%
20 en peso, al menos 15% en peso o al menos 17.5% en peso; más preferentemente al menos 20% en peso, al menos 22.5% en peso, al menos 25% en peso o al menos 27.5% en peso; a lo sumo preferentemente al menos 30% en peso, al menos 32.5% en peso, al menos
25 35% en peso o al menos 37.5% en peso; y en particular al menos 40% en peso, al menos 42.5% en peso, al menos 45% en peso o al menos 47.5% en peso; en base al peso total de la tableta.

En una modalidad preferida, el contenido
30 del material particulado en las tabletas de acuerdo

a la invención está dentro del rango de $35 \pm 30\%$ en peso, más preferentemente $35 \pm 25\%$ en peso, todavía más preferentemente $35 \pm 20\%$ en peso, aún más preferentemente $35 \pm 15\%$ en peso, a lo sumo
5 preferentemente $35 \pm 10\%$ en peso, y en particular $35 \pm 5\%$ en peso, en base al peso total de la tableta. En otra modalidad preferida, el contenido del material particulado en las tabletas de acuerdo a la invención está dentro del rango de $40 \pm 30\%$ en
10 peso, más preferentemente $40 \pm 25\%$ en peso, todavía más preferentemente $40 \pm 20\%$ en peso, aún más preferentemente $40 \pm 15\%$ en peso, a lo sumo preferentemente $40 \pm 10\%$ en peso, y en particular $40 \pm 5\%$ en peso, en base al peso total de la tableta.
15 En todavía otra modalidad preferida, el contenido del material particulado en las tabletas de acuerdo a la invención está dentro del rango de $45 \pm 30\%$ en peso, más preferentemente $45 \pm 25\%$ en peso, todavía más preferentemente $45 \pm 20\%$ en peso, aún más
20 preferentemente $45 \pm 15\%$ en peso, a lo sumo preferentemente $45 \pm 10\%$ en peso, y en particular $45 \pm 5\%$ en peso, en base al peso total de la tableta. En aún otra modalidad preferida, el contenido del material particulado en las tabletas de acuerdo a
25 la invención está dentro del rango de $50 \pm 30\%$ en peso, más preferentemente $50 \pm 25\%$ en peso, todavía más preferentemente $50 \pm 20\%$ en peso, aún más preferentemente $50 \pm 15\%$ en peso, a lo sumo preferentemente $50 \pm 10\%$ en peso, y en particular
30 $50 \pm 5\%$ en peso, en base al peso total de la tableta.

En otra modalidad preferida, el contenido del material particulado en las tabletas de acuerdo a la invención está dentro del rango de $55 \pm 30\%$ en peso, más preferentemente $55 \pm 25\%$ en peso, todavía
5 más preferentemente $55 \pm 20\%$ en peso, aún más preferentemente $55 \pm 15\%$ en peso, a lo sumo preferentemente $55 \pm 10\%$ en peso, y en particular $55 \pm 5\%$ en peso, en base al peso total de la tableta.

En todavía otra modalidad preferida, el contenido
10 del material particulado en las tabletas de acuerdo a la invención está dentro del rango de $60 \pm 30\%$ en peso, más preferentemente $60 \pm 25\%$ en peso, todavía más preferentemente $60 \pm 20\%$ en peso, aún más preferentemente $60 \pm 15\%$ en peso, a lo sumo
15 preferentemente $60 \pm 10\%$ en peso, y en particular $60 \pm 5\%$ en peso, en base al peso total de la tableta.

La forma del material particulado particularmente no se limita. Como el material particulado preferentemente se fabrica por
20 extrusión por derretido en caliente, material particulado preferido presente en las tabletas de acuerdo a la invención generalmente es cilíndrico en forma. El diámetro de tal material particulado por lo tanto es el diámetro de su sección
25 transversal circular. La forma cilíndrica se causa por el proceso de extrusión de acuerdo al cual el diámetro de la sección transversal circular es una función de la boquilla de extrusión y la longitud de los cilindros es una función de la longitud de
30 corte de acuerdo a lo cual el filamento extruido de

material se corta en piezas de preferentemente longitud más o menos predeterminada.

La adecuación del material particulado cilíndrico, es decir, esférico para la fabricación de las tabletas de acuerdo a la invención es inesperada. Típicamente, la proporción de aspecto se considera como una medida importante de la forma esférica. La proporción de aspecto se define como la proporción del diámetro máximo ($d_{\max}$) y su diámetro Feret ortogonal. Para material particulado esférico, la proporción de aspecto tiene valores arriba de 1. Mientras más pequeño sea el valor más esférico es el material particulado. Las proporciones de aspecto debajo de 1.1 típicamente se consideran satisfactorias, las proporciones de aspecto arriba de 1.2, sin embargo, típicamente se consideran no adecuadas para la fabricación de tabletas convencionales. Los inventores han encontrado sorprendentemente que cuando se fabrican las tabletas de acuerdo a la invención, incluso puede procesarse material particulado teniendo proporciones de aspecto arriba de 1.2 sin dificultades y que no es necesario proporcionar material particulado esférico. En una modalidad preferida, la proporción de aspecto del material particulado es a lo mucho 1.40, más preferentemente a lo mucho 1.35, todavía más preferentemente a lo mucho 1.30, aún más preferentemente a lo mucho 1.25, aun más preferentemente a lo mucho 1.20, a lo sumo

preferentemente a lo mucho 1.15 y en particular a lo mucho 1.10. En otra modalidad preferida, la proporción de aspecto del material particulado es al menos 1.10, más preferentemente al menos 1.15, 5 todavía más preferentemente al menos 1.20, aún más preferentemente al menos 1.25, aun más preferentemente al menos 1.30, a lo sumo preferentemente al menos 1.35 y en particular al menos 1.40.

10 El material particulado en las tabletas de acuerdo a la invención son de tamaño macroscópico, es decir, típicamente tienen un tamaño de partícula promedio de al menos 50 μm , más preferentemente al menos 100 μm , todavía más preferentemente al menos 15 150 μm o al menos 200 μm , aún más preferentemente al menos 250 μm o al menos 300 μm , a lo sumo preferentemente al menos 400 μm o al menos 500 μm , y en particular al menos 550 μm o al menos 600 μm .

El material particulado preferido tiene una 20 longitud promedio y diámetro promedio de aproximadamente 1000 μm o menos. Cuando el material particulado se fabrica por tecnología de extrusión, la "longitud" de material particulado es la dimensión de del material particulado que es 25 paralela a la dirección de extrusión. El "diámetro" de material particulado es la dimensión más larga que es perpendicular a la dirección de extrusión.

Material particulado particularmente 30 preferido tiene un diámetro promedio de menos de

aproximadamente 1000 μm , más preferentemente menos de aproximadamente 800 μm , todavía más preferentemente de menos de aproximadamente 650 μm . Material particulado especialmente preferido tiene un diámetro promedio de menos de 700 μm , particularmente menos de 600 μm , todavía más particularmente menos de 500 μm , por ejemplo, menos de 400 μm . Material particulado particularmente preferido tiene un diámetro promedio en el rango 200-1000 μm , más preferentemente 400-800 μm , todavía más preferentemente 450-700 μm , aún más preferentemente 500-650 μm , por ejemplo, aproximadamente 500-600 μm . Material particulado preferido adicional tiene un diámetro promedio de entre aproximadamente 300 μm y aproximadamente 400 μm , de entre aproximadamente 400 μm y 500 μm , o de entre aproximadamente 500 μm y 600 μm , o de entre 600 μm y 700 μm o de entre 700 μm y 800 μm .

Material particulado preferido que está presente en las tabletas de acuerdo a la invención tiene una longitud promedio de menos de aproximadamente 1000 μm , preferentemente una longitud promedio de menos de aproximadamente 800 μm , todavía más preferentemente una longitud promedio de menos de aproximadamente 650 μm , por ejemplo, una longitud de aproximadamente 800 μm , aproximadamente 700 μm aproximadamente 600 μm , aproximadamente 500 μm , aproximadamente 400 μm o aproximadamente 300 μm . Material particulado especialmente preferido tiene una longitud promedio

de menos de 700 μm , particularmente menos de 650 μm , todavía más particularmente menos de 550 μm , por ejemplo, menos de 450 μm . Material particulado particularmente preferido por lo tanto tiene una longitud promedio en el rango 200-1000 μm , más preferentemente 400-800 μm , todavía más preferentemente 450-700 μm , aún más preferentemente 500-650 μm , por ejemplo, aproximadamente 500-600 μm . La longitud promedio mínima de los microparticulados se determina por la etapa de corte y puede ser, por ejemplo, 500 μm , 400 μm , 300 μm o 200 μm .

En una modalidad preferida, el material particulado tiene (i) un diámetro promedio de aproximadamente 750 ± 300 μm , más preferentemente 750 ± 250 μm , todavía más preferentemente 750 ± 200 μm , aún más preferentemente 750 ± 150 μm , a lo sumo preferentemente 750 ± 100 μm , y en particular 750 ± 50 μm ; y/o (ii) una longitud promedio de aproximadamente 750 ± 300 μm , más preferentemente 750 ± 250 μm , todavía más preferentemente 750 ± 200 μm , aún más preferentemente 750 ± 150 μm , a lo sumo preferentemente 750 ± 100 μm , y en particular 750 ± 50 μm .

Sorprendentemente se ha encontrado que el tamaño del material particulado en la tableta puede optimizarse para proporcionar 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.

El tamaño de material particulado puede determinarse por cualquier procedimiento
5 convencional conocido en la materia, por ejemplo, difusión por luz láser, análisis de criba, microscopía de luz o análisis de imagen.

Preferentemente, la pluralidad de material particulado que se contiene en la tableta de
10 acuerdo a la invención tiene un peso promedio aritmético, a continuación referido como "aaw", en donde al menos 70%, más preferentemente al menos 75%, todavía más preferentemente al menos 80%, aún más preferentemente al menos 85%, a lo sumo
15 preferentemente al menos 90% y en particular al menos 95% de las partículas individuales contenidas en dicha pluralidad de material particulado tiene un peso individual dentro del rango de $aaw \pm 30\%$, más preferentemente $aaw \pm 25\%$, todavía más
20 preferentemente $aaw \pm 20\%$, aún más preferentemente $aaw \pm 15\%$, a lo sumo preferentemente $aaw \pm 10\%$, y en particular $aaw \pm 5\%$. Por ejemplo, si la tableta de acuerdo a la invención contiene una pluralidad de 100 materiales particulados y aaw de dicha
25 pluralidad de material particulado es 1.00 mg, al menos 75 partículas individuales (es decir, 75%) tienen un peso individual dentro del rango de desde 0.70 a 1.30 mg ($1.00 \text{ mg} \pm 30\%$).

En una modalidad preferida, el material
30 particulado no se reviste con película.

En otra modalidad preferida, el material particulado se reviste con película. Sorprendentemente se ha encontrado que cuando el material particulado se reviste con película, pueden acelerarse más el tiempo de desintegración y/o la liberación del fármaco de las tabletas, lo que es particularmente significativo para tabletas con liberación inmediata del fármaco.

El material particulado de acuerdo a la invención opcionalmente puede proporcionarse, parcial o completamente, con un revestimiento convencional. El material particulado de acuerdo a la invención preferentemente se reviste con película con composiciones de revestimiento de película convencionales. Los materiales de revestimiento adecuados están comercialmente disponibles, por ejemplo, bajo las marcas Opadry® y Eudragit®.

Ejemplos de materiales adecuados incluyen ésteres de celulosa y éteres de celulosa, tales como metilcelulosa (MC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa de sodio (Na-CMC), etilcelulosa (EC), eftalato de acetato de celulosa (CAP), eftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP); poli(met)-acrilatos, tales como copolímeros de aminoalquilmetacrilato, copolímeros de metilmetacrilato de etilacrilato, copolímeros de metilmetacrilato de ácido metacrílico, copolímeros

de metilmetacrilato de ácido metacrílico; polímeros de vinilo, tales como polivinilpirrolidona, polivinilacetatoeftalato, alcohol de polivinilo, copolímeros de injerto de alcohol de polivinilo-
5 polietilenglicol, polivinilacetato; y formadores naturales de película.

El revestimiento material puede contener excipientes tales como estabilizadores (por ejemplo, agentes tensoactivos tales como
10 cetoesteariléter de macrogol, dodecilsulfato de sodio, y lo similar). Los excipientes adecuados de materiales de revestimiento de película se conocen por el experto.

En una modalidad particularmente preferida,
15 el revestimiento es soluble en agua. En una modalidad preferida, el revestimiento se basa en alcohol de polivinilo, tal como la parte de alcohol de polivinilo hidrolizada, y puede contener adicionalmente polietilenglicol, tal como macrogol
20 3350, y/o pigmentos. En otra modalidad preferida, el revestimiento se basa en hidroxipropilmetilcelulosa, preferentemente hipromelosa tipo 2910 teniendo una viscosidad de 3 a 15 mPas.

25 Aunque menos preferido, el revestimiento principalmente puede ser resistente a jugos gástricos y disolverse como una función del valor de pH del ambiente de liberación. Por medio de este revestimiento, es posible asegurar que la
30 tableta de acuerdo a la invención pasa a través del

estómago sin disolver y el compuesto activo solamente se libera en los intestinos. El revestimiento que es resistente a jugos gástricos preferentemente se disuelve a un valor de pH de 5 entre 5 y 7.5. Los materiales y métodos correspondientes para la liberación retrasada de compuestos activos y para la aplicación de revestimientos que son resistentes a jugos gástricos se conocen por el experto en la materia, por ejemplo de "Coated Pharmaceutical dosage forms" - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials" por Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1ra edición, 1998, Medpharm Scientific Publishers.

Un revestimiento particularmente preferido contiene alcohol de polivinilo y opcionalmente, excipientes adicionales tales como goma xantano y/o talco.

Cuando el material particulado se reviste con película, el contenido del revestimiento de película seco es preferentemente a lo mucho 5% en peso, más preferentemente a lo mucho 4% en peso, todavía más preferentemente a lo mucho 3.5% en peso, aún más preferentemente a lo mucho 3% en peso, a lo sumo preferentemente a lo mucho 2.5% en peso, y en particular a lo mucho 2% en peso, en base al peso total del material particulado. En una modalidad particularmente preferida, el incremento de peso relativo al peso total del

SA

material particulado (material inicial sin revestir) está dentro del rango de desde 3.0 a 4.7% en peso, más preferentemente 3.1 a 4.6% en peso, todavía más preferentemente 3.2 a 4.5% en peso, aún más preferentemente 3.3 a 4.4% en peso, a lo sumo preferentemente 3.4 a 4.3% en peso, y en particular 3.5 a 4.2% en peso.

Sorprendentemente se ha encontrado que la proporción en peso relativa de material matriz:material particulado en la tableta puede optimizarse para proporcionar 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.

Preferentemente, dicha proporción de peso relativo está dentro del rango de $1:1.00 \pm 0.75$, más preferentemente $1:1.00 \pm 0.50$, todavía más preferentemente $1:1.00 \pm 0.40$, aún más preferentemente $1:1.00 \pm 0.30$, a lo sumo preferentemente $1:1.00 \pm 0.20$, y en particular $1:1.00 \pm 0.10$.

El material particulado contiene al menos un compuesto farmacológicamente activo y un óxido de polialquileno. Preferentemente, sin embargo, el material particulado contiene excipientes farmacéuticos adicionales tales como antioxidantes y plastificantes.

El compuesto farmacológicamente activo no

se limita particularmente. Preferentemente, el compuesto farmacológicamente activo es un opioide.

En una modalidad preferida, el material particulado y la tableta, respectivamente,
5 contienen solamente un compuesto farmacológicamente activo único. En otra modalidad preferida, el material particulado y la tableta, respectivamente, contienen una combinación de dos o más compuestos farmacológicamente activos.

10 Preferentemente, el compuesto farmacológicamente activo es un ingrediente activo con potencial para abusarse. Los ingredientes activos con potencial para abusarse son conocidos por el experto en la materia y comprenden, por
15 ejemplo, tranquilizantes, estimulantes, barbituratos, narcóticos, opioides o derivados de opioide.

Preferentemente, el compuesto farmacológicamente activo muestra acción
20 psicotrópica.

Preferentemente, el compuesto farmacológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de opiatos, opioides, estimulantes, tranquilizantes, y otros narcóticos.

25 Preferentemente de manera particular, el compuesto farmacológicamente activo es un opioide. De acuerdo al índice ATC, los opioides se dividen en alcaloides óptimos naturales, derivados de fenilpiperidina, derivados de difenilpropilamina,
30 derivados de benzomorfan, derivados de oripavina,

derivados de morfinan y otros.

Los siguientes opiatos, opioides, tranquilizantes u otros narcóticos son sustancias con una acción psicotrópica, es decir, tienen un potencial de abuso, y por lo tanto se contienen preferentemente en la tableta y el material particulado, respectivamente: alfentanil, alobarbital, alilprodina, alfaprodina, alprazolam, amfepramona, anfentamina, anfetaminil, amobarbital, 10 anileridina, apocodeina, axomadol, barbital, bemidona, bencilmorfina, bezitramida, bromazepam, brotizolam, buprenorfina, butobarbital, butorfanol, camazepam, carfentanil, catina/D-norpseudoefedrina, clordiazepóxido, clofedanol de clobazam, 15 clonazepam, clonitaceno, clorazepato, clotiazepam, cloxazolam, cocaína, codeína, ciclobarbital, ciclorfan, ciprenorfina, delorazepam, desomorfina, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, diampromida, diamorfona, diazepam, dihidrocodeina, 20 dihidromorfina, dihidromorfona, dimenoxadol, dimefetamol, dimetiltiambuteno, dioxafetilbutirato, dipipanona, dronabinol, eptazocina, estazolam, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etil loflazepato, etilmorfina, etonitaceno, etorfina, 25 faxeladol, fencamfamina, fenetillina, fenpipramida, fenproporex, fentanil, fludiazepam, flunitrazepam, flurazepam, halazepam, haloxazolam, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxiptetidina, isometadona, hidroximetilmorfinan, cetazolam, 30 cetobemidona, levacetilmetadol (LAAM),

levometadona, levorfanol, levofenacilmorfano,
levoxemacin, dimesilato de lisdexamfetamina,
lofentanil, loprazolam, lorazepam, lormetazepam,
mazindol, medazepam, mefenorex, meperidina,
5 meprobamato, metapon, meptazinol, metazocina,
metilmorfina, metanfentanina, metadona,
metaccualona, 3-metilfentanil, 4-metilfentanil,
metilfenidato, metilfenobarbital, metiprilon,
metopon, midazolam, modafinil, morfina, mirofina,
10 nabilona, nalbufeno, nalorfina, narceina,
nicomorfina, nimetazepam, nitrazepam, nordazepam,
norlevorfanol, normetadona, normorfina,
norpipanona, opio, oxazepam, oxazolam, oxicodone,
oximorfona, somnífero Papaver, papaveretum,
15 pernolina, pentazocina, pentobarbital, petidina,
fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina,
piminodina, pholcodeina, fenmetrazina,
fenobarbital, fentermina, pinazepam, pipradrol,
piritramida, prazepam, profadol, proheptazina,
20 promedol, properidina, propoxifeno, remifentanil,
secbutabarbital, secobarbital, sufentanil,
tapentadol, temazepam, tetrazepam, tilidina (cis y
trans), tramadol, triazolam, vinilbital, N-(1-
metil-2-piperidinoetil)-N-(2-piridil) propionamida,
25 (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-
propil)fenol, (1R,2R,4S)-2-(dimetilamino)metil-4-
(p-fluorobenciloxi)-1-(m-metoxifenil)ciclohexanol,
(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol,
(1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-
30 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, preferentemente 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-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-benzóico 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenil éster, ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-trifluorometil-benzóico 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenil éster, ácido (RR-SS)-4-cloro-2-hidroxi-benzóico 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenil éster, ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metil-benzóico 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenil éster, ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metoxi-benzóico 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenil éster, ácido (RR-SS)-2-hidroxi-5-nitro-benzóico 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenil éster, ácido (RR-SS)-2',4'-difluoro-3-hidroxi-bifenil-4-carboxílico 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenil éster, y compuestos estereoisoméricos correspondientes, en cada caso, los derivados correspondientes de los mismos, enantiómeros fisiológicamente aceptables, estereoisómeros, diastereómeros y racematos y los derivados

fisiológicamente aceptables de los mismos, por ejemplo, éteres, ésteres o amidas, y en cada caso los compuestos fisiológicamente aceptables de los mismos, en particular las sales de adición base o
5 ácida de los mismos y solvatos, por ejemplo, clorhidratos.

En una modalidad preferida, el compuesto farmacológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de DPI-125, M6G (CE-04-410), ADL-5859,
10 CR-665, NRP290 y éster de dinalbufina de sebacoil.

En una modalidad preferida, el compuesto farmacológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de oximorfona, hidromorfona y morfina.

En otra modalidad preferida, el compuesto
15 farmacológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de tapentadol, faxeladol y axomadol.

En todavía otra modalidad preferida, el compuesto farmacológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-6-fluoro-1,3,4,9-
20 tetrahidropiran[3,4-b]indol, particularmente su hemicitrato; 1,1-[3-dimetilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol, particularmente su citrato; y 1,1-[3-
25 dimetilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]-6-fluoroindol, particularmente su hemicitrato. Estos compuestos se conocen de, por ejemplo, WO 2004/043967, WO 2005/066183.

30 El compuesto farmacológicamente activo

puede estar presente en la forma de una sal fisiológicamente aceptable, por ejemplo, sal de adición ácida fisiológicamente aceptable.

Las sales de adición ácida fisiológicamente
5 aceptables comprenden las formas de sal de adición ácida que pueden obtenerse convenientemente al tratar la forma base del ingrediente activo con ácidos orgánicos e inorgánicos apropiados. Los ingredientes activos conteniendo un protón ácido
10 pueden convertirse en sus formas de sal de adición de amina o metal no tóxico por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. El término sal de adición también comprende los hidratos y las formas de adición de solvente que
15 los ingredientes activos son capaces de formar. Ejemplos de tales formas, son por ejemplo, hidratos, alcoholatos y lo similar.

Sorprendentemente se ha encontrado que el contenido del compuesto farmacológicamente activo
20 en la tableta y en el material particulado, respectivamente, puede optimizarse para proporcionar el mejor compromiso entre resistencia a alteración, tiempo de desintegración y liberación del fármaco, carga del fármaco, capacidad de
25 procesamiento (especialmente formación de la tableta) y conformidad del paciente.

El compuesto farmacológicamente activo está presente en la tableta en una cantidad terapéuticamente efectiva. La cantidad que
30 constituye una cantidad terapéuticamente efectiva

GA

varía de acuerdo a los ingredientes activos que se utilizan, la condición tratándose, la severidad de dicha condición, el paciente que se trata, y la frecuencia de administración.

5 El contenido del compuesto farmacológicamente activo en la tableta no se limita. La dosis del compuesto farmacológicamente activo que se adapta para administración preferentemente está en el rango de 0.1 mg a 500
10 mg, más preferentemente en el rango de 1.0 mg a 400 mg, aun más preferentemente en el rango de 5.0 mg a 300 mg, y a lo sumo preferentemente en el rango de 10 mg a 250 mg. En una modalidad preferida, la cantidad total del compuesto farmacológicamente
15 activo que se contiene en la tableta está dentro del rango de desde 0.01 a 200 mg, más preferentemente 0.1 a 190 mg, todavía más preferentemente 1.0 a 180 mg, aún más preferentemente 1.5 a 160 mg, a lo sumo
20 preferentemente 2.0 a 100 mg y en particular 2.5 a 80 mg.

Preferentemente, el contenido del compuesto farmacológicamente activo está dentro del rango de desde 0.01 a 80% en peso, más preferentemente 0.1 a
25 50% en peso, todavía más preferentemente 1 a 25% en peso, en base al peso total de la tableta.

En una modalidad preferida, el contenido de compuesto farmacológicamente activo está dentro del rango de desde $5.0 \pm 4.5\%$ en peso, o $7.5 \pm 7.0\%$ en
30 peso, o $10 \pm 9.0\%$ en peso, o $12.5 \pm 12.0\%$ en peso, o

65

15±14% en peso, o 17.5±17.0% en peso, o 20±19% en peso, o 22.5±22.0% en peso, o 25±24% en peso; más preferentemente 5.0±4.0% en peso, o 7.5±6.0% en peso, o 10±8.0% en peso, o 12.5±12.0% en peso, o 5 15±12% en peso, o 17.5±15.0% en peso, o 20±19% en peso, o 22.5±22.0% en peso, o 25±24% en peso; todavía más preferentemente 5.0±3.5% en peso, o 7.5±5.0% en peso, o 10±7.0% en peso, o 12.5±10.0% en peso, o 15±10% en peso, o 17.5±13.0% en peso, o 10 20±17% en peso, o 22.5±19.0% en peso, o 25±21% en peso; aún más preferentemente 5.0±3.0% en peso, o 7.5±4.0% en peso, o 10±6.0% en peso, o 12.5±8.0% en peso, o 15±8.0% en peso, o 17.5±11.0% en peso, o 20±15% en peso, o 22.5±16.0% en peso, o 25±18% en 15 peso; aun más preferentemente 5.0±2.5% en peso, o 7.5±3.0% en peso, o 10±5.0% en peso, o 12.5±6.0% en peso, o 15±6.0% en peso, o 17.5±9.0% en peso, o 20±13% en peso, o 22.5±13.0% en peso, o 25±15% en peso; a lo sumo preferentemente 5.0±2.0% en peso, o 20 7.5±2.0% en peso, o 10±4.0% en peso, o 12.5±4.0% en peso, o 15±4.0% en peso, o 17.5±7.0% en peso, o 20±11% en peso, o 22.5±10.0% en peso, o 25±12% en peso; y en particular 5.0±1.5% en peso, o 7.5±1.0% en peso, o 10±3.0% en peso, o 12.5±2.0% en peso, o 25 15±2.0% en peso, o 17.5±5.0% en peso, o 20±9% en peso, o 22.5±7.0% en peso, o 25±9% en peso; en cada caso en base al peso total de la tableta.

En una modalidad preferida adicional, el contenido de compuesto farmacológicamente activo 30 está dentro del rango de desde 20±6% en peso, más

preferentemente $20 \pm 5\%$ en peso, todavía más preferentemente $20 \pm 4\%$ en peso, a lo sumo preferentemente $20 \pm 3\%$ en peso, y en particular $20 \pm 2\%$ en peso, en base al peso total de la tableta.

5 En otra modalidad preferida, el contenido de compuesto farmacológicamente activo está dentro del rango de desde $25 \pm 6\%$ en peso, más preferentemente $25 \pm 5\%$ en peso, todavía más preferentemente $25 \pm 4\%$ en peso, a lo sumo preferentemente $25 \pm 3\%$ en peso, y en
10 particular $25 \pm 2\%$ en peso, en base al peso total de la tableta.

El experto puede determinar fácilmente una cantidad apropiada de compuesto farmacológicamente activo para incluir en una tableta. Por ejemplo,
15 en el caso de analgésicos, la cantidad total de compuesto farmacológicamente activo presente en la tableta es suficiente para proporcionar analgesia. La cantidad total de compuesto farmacológicamente activo administrado a un paciente en una dosis
20 variará dependiendo de numerosos factores incluyendo la naturaleza del compuesto farmacológicamente activo, el peso del paciente, la severidad del dolor, la naturaleza de otros agentes terapéuticos que se administran etc.

25 En una modalidad preferida, el compuesto farmacológicamente activo se contiene en la tableta en una cantidad de 7.5 ± 5 mg, 10 ± 5 mg, 20 ± 5 mg, 30 ± 5 mg, 40 ± 5 mg, 50 ± 5 mg, 60 ± 5 mg, 70 ± 5 mg, 80 ± 5 mg, 90 ± 5 mg, 100 ± 5 mg, 110 ± 5 mg, 120 ± 5 mg, 130 ± 5 , 140 ± 5
30 mg, 150 ± 5 mg, 160 ± 5 mg, 170 ± 5 mg, 180 ± 5 mg, 190 ± 5

mg, 200±5 mg, 210±5 mg, 220±5 mg, 230±5 mg, 240±5 mg, 250±5 mg, 260±5 mg, 270±5 mg, 280±5 mg, 290±5 mg, o 300±5 mg. En otra modalidad preferida, el compuesto farmacológicamente activo se contiene en

5 la tableta en una cantidad de 5±2.5 mg, 7.5±2.5 mg, 10±2.5 mg, 15±2.5 mg, 20±2.5 mg, 25±2.5 mg, 30±2.5 mg, 35±2.5 mg, 40±2.5 mg, 45±2.5 mg, 50±2.5 mg, 55±2.5 mg, 60±2.5 mg, 65±2.5 mg, 70±2.5 mg, 75±2.5 mg, 80±2.5 mg, 85±2.5 mg, 90±2.5 mg, 95±2.5 mg,

10 100±2.5 mg, 105±2.5 mg, 110±2.5 mg, 115±2.5 mg, 120±2.5 mg, 125±2.5 mg, 130±2.5 mg, 135±2.5 mg, 140±2.5 mg, 145±2.5 mg, 150±2.5 mg, 155±2.5 mg, 160±2.5 mg, 165±2.5 mg, 170±2.5 mg, 175±2.5 mg, 180±2.5 mg, 185±2.5 mg, 190±2.5 mg, 195±2.5 mg,

15 200±2.5 mg, 205±2.5 mg, 210±2.5 mg, 215±2.5 mg, 220±2.5 mg, 225±2.5 mg, 230±2.5 mg, 235±2.5 mg, 240±2.5 mg, 245±2.5 mg, 250±2.5 mg, 255±2.5 mg, 260±2.5 mg, o 265±2.5 mg.

En una modalidad particularmente preferida,

20 el compuesto farmacológicamente activo es tapentadol, preferentemente su sal HCl, y la tableta se adapta para administración una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o más frecuentemente. En esta modalidad, el compuesto

25 farmacológicamente activo se contiene preferentemente en la tableta en una cantidad de desde 25 a 100 mg.

En una modalidad particularmente preferida,

el compuesto farmacológicamente activo es

30 oximorfona, preferentemente su sal HCl, y la

tableta se adapta para administración una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o más frecuentemente. En esta modalidad, el compuesto farmacológicamente activo se contiene
5 preferentemente en la tableta en una cantidad de desde 5 a 40 mg. En otra modalidad particularmente preferida, el compuesto farmacológicamente activo es oximorfona, preferentemente su sal HCl, y la tableta se adapta para administración una vez al
10 día. En esta modalidad, el compuesto farmacológicamente activo se contiene preferentemente en la tableta en una cantidad de desde 10 a 80 mg.

En otra modalidad particularmente
15 preferida, el compuesto farmacológicamente activo es oxicodona, preferentemente su sal HCl, y la tableta se adapta para administración una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o más frecuentemente. En esta modalidad, el compuesto
20 farmacológicamente activo se contiene preferentemente en la tableta en una cantidad de desde 5 a 80 mg.

En todavía otra modalidad particularmente preferida, el compuesto farmacológicamente activo
25 es hidromorfona, preferentemente su HCl, y la tableta se adapta para administración una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o más frecuentemente. En esta modalidad, el compuesto farmacológicamente activo se contiene
30 preferentemente en la tableta en una cantidad de

desde 2 a 52 mg. En otra modalidad particularmente preferida, el compuesto farmacológicamente activo es hidromorfona, preferentemente su HCl, y la tableta se adapta para administración una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o más frecuentemente. En esta modalidad, el compuesto farmacológicamente activo se contiene preferentemente en la tableta en una cantidad de desde 4 a 104 mg.

10 El material particulado presente en las tabletas de acuerdo a la invención preferentemente comprende 3 a 75% en peso de compuesto farmacológicamente activo, más preferentemente 5 a 70% en peso de compuesto farmacológicamente activo, 15 todavía más preferentemente 7.5 a 65% en peso de compuesto farmacológicamente activo, en base al peso total de un material particulado.

Preferentemente, el contenido del compuesto farmacológicamente activo es al menos 25% en peso, 20 más preferentemente al menos 30% en peso, todavía más preferentemente al menos 35% en peso, aún más preferentemente al menos 40% en peso, a lo sumo preferentemente al menos 45% en peso, en base al peso total de un material particulado.

25 Preferentemente, el contenido del compuesto farmacológicamente activo es a lo mucho 70% en peso, más preferentemente a lo mucho 65% en peso, todavía más preferentemente a lo mucho 60% en peso, aún más preferentemente a lo mucho 55% en peso, a 30 lo sumo preferentemente a lo mucho 50% en peso, en

base al peso total de un material particulado.

En una modalidad preferida, el contenido del compuesto farmacológicamente activo está dentro del rango de $35 \pm 30\%$ en peso, más preferentemente $35 \pm 25\%$ en peso, todavía más preferentemente $35 \pm 20\%$ en peso, aún más preferentemente $35 \pm 15\%$ en peso, a lo sumo preferentemente $35 \pm 10\%$ en peso, y en particular $35 \pm 5\%$ en peso, en base al peso total de un material particulado. En otra modalidad preferida, el contenido del compuesto farmacológicamente activo está dentro del rango de $45 \pm 30\%$ en peso, más preferentemente $45 \pm 25\%$ en peso, todavía más preferentemente $45 \pm 20\%$ en peso, aún más preferentemente $45 \pm 15\%$ en peso, a lo sumo preferentemente $45 \pm 10\%$ en peso, y en particular $45 \pm 5\%$ en peso, en base al peso total de un material particulado. En todavía otra modalidad preferida, el contenido del compuesto farmacológicamente activo está dentro del rango de $55 \pm 30\%$ en peso, más preferentemente $55 \pm 25\%$ en peso, todavía más preferentemente $55 \pm 20\%$ en peso, aún más preferentemente $55 \pm 15\%$ en peso, a lo sumo preferentemente $55 \pm 10\%$ en peso, y en particular $55 \pm 5\%$ en peso, en base al peso total de un material particulado.

El compuesto farmacológicamente activo que se incluye en la preparación de las tabletas de acuerdo a la invención preferentemente tiene un tamaño de partícula promedio de menos de 500 micrones, todavía más preferentemente menos de 300

micrones, aún más preferentemente menos de 200 o 100 micrones. No hay límite inferior en el tamaño de partícula promedio y puede ser, por ejemplo, 50 micrones. El tamaño de partícula de compuestos farmacológicamente activos puede determinarse por cualquier técnica convencional en la materia, por ejemplo, difusión de luz láser, análisis de criba, microscopia de luz o análisis de imagen. Generalmente hablando es preferible que la dimensión más grande de la partícula del compuesto farmacológicamente activo sea menos del tamaño del material particulado (por ejemplo, menos de la dimensión más pequeña del material particulado).

Un experto sabe como determinar los parámetros farmacocinéticos tales como $t_{1/2}$, T_{max} , C_{max} , AUC y biodisponibilidad. Para los propósitos de la descripción, los parámetros farmacocinéticos, que pueden determinarse de las concentraciones de plasma en la sangre de 3-(2-dimetilaminometilciclohexil)fenol, se definen como sigue:

C_{max}	concentración máxima de plasma medida del ingrediente activo después de administración única (<i>= nivel de plasma máximo promedio</i>)
t_{max}	intervalo de tiempo de administración del ingrediente activo hasta que se alcanza C_{max}
AUC	área total de la concentración de plasma/curva de tiempo incluyendo la subárea del valor final medido extrapolado a infinidad
$t_{1/2}$	vida media

Los parámetros anteriores en cada caso se establecen como valores medios de los valores individuales para todos los pacientes investigados/sujetos prueba.

Un experto en la materia sabe como los parámetros farmacocinéticos del ingrediente activo pueden calcularse de las concentraciones medidas del ingrediente activo en el plasma sanguíneo. En esta conexión, se hace referencia, por ejemplo, a Willi Cawello (ed.) *Parameters for Compartment-free Pharmacokinetics*, Shaker Verlag Aachen (1999).

En una modalidad preferida, el compuesto farmacológicamente activo es tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, por ejemplo, el clorhidrato. Preferentemente, la tableta de acuerdo a la invención proporciona una biodisponibilidad absoluta promedio de tapentadol de al menos 22%, más preferentemente al menos 24%, todavía más preferentemente al menos 26%, aún más preferentemente al menos 28%, a lo sumo preferentemente al menos 30%, y en particular al menos 32%. T_{max} de tapentadol está preferentemente dentro del rango de 1.25 ± 1.20 h, más preferentemente 1.25 ± 1.00 h, todavía más preferentemente 1.25 ± 0.80 h, aún más preferentemente 1.25 ± 0.60 h, a lo sumo preferentemente 1.25 ± 0.40 h, y en particular 1.25 ± 0.20 h. $t_{1/2}$ de tapentadol está preferentemente dentro del rango de 4.0 ± 2.8 h, más preferentemente 4.0 ± 2.4 h, todavía más preferentemente 4.0 ± 2.0 h, aún más preferentemente 4.0 ± 1.6 h, a lo sumo preferentemente 4.0 ± 1.2 h, y en particular 4.0 ± 0.8 h. Preferentemente, cuando se normaliza a una dosis de 100 mg de tapentadol, C_{max} de tapentadol

está preferentemente dentro del rango de 90 ± 85 ng/mL, más preferentemente 90 ± 75 ng/mL, todavía más preferentemente 90 ± 65 ng/mL, aún más preferentemente 90 ± 55 ng/mL, a lo sumo
5 preferentemente 90 ± 45 ng/mL, y en particular 90 ± 35 ng/mL; y/o AUC de tapentadol está preferentemente dentro del rango de 420 ± 400 ng/mL·h, más preferentemente 420 ± 350 ng/mL·h, todavía más preferentemente 420 ± 300 ng/mL·h, aún más
10 preferentemente 420 ± 250 ng/mL·h, a lo sumo preferentemente 420 ± 200 ng/mL·h, y en particular 420 ± 150 ng/mL·h.

En otra modalidad preferida, el compuesto farmacológicamente activo es oximorfona o una sal
15 fisiológicamente aceptable de la misma, por ejemplo, el clorhidrato. Preferentemente, la tableta de acuerdo a la invención proporciona una biodisponibilidad absoluta promedio de oximorfona de al menos 1%, más preferentemente al menos 2%,
20 todavía más preferentemente al menos 4%, aún más preferentemente al menos 6%, a lo sumo preferentemente al menos 8%, y en particular al menos 10%. $T_{\max}$ de oximorfona está preferentemente dentro del rango de 0.5 ± 0.45 h, más preferentemente
25 0.5 ± 0.40 h, todavía más preferentemente 0.5 ± 0.35 h, aún más preferentemente 0.5 ± 0.30 h, a lo sumo preferentemente 0.5 ± 0.25 h, y en particular 0.5 ± 0.20 h. $t_{1/2}$ de oximorfona está preferentemente dentro del rango de 9.5 ± 8.0 h, más preferentemente
30 9.5 ± 7.0 h, todavía más preferentemente 9.5 ± 6.0 h,

aún más preferentemente 9.5 ± 5.0 h, a lo sumo preferentemente 9.5 ± 4.0 h, y en particular 9.5 ± 3.0 h. Preferentemente, cuando se normaliza a una dosis de 20 mg oximorfona, $C_{\max}$ de oximorfona está
5 preferentemente dentro del rango de 4.4 ± 3.5 ng/mL, más preferentemente 4.4 ± 3.0 ng/mL, todavía más preferentemente 4.4 ± 2.5 ng/mL, aún más preferentemente 4.4 ± 2.0 ng/mL, a lo sumo preferentemente 4.4 ± 1.5 ng/mL, y en particular
10 4.4 ± 1.0 ng/mL; y/o AUC de oximorfona está preferentemente dentro del rango de 20.0 ± 15.0 ng/mL·h, más preferentemente 20.0 ± 12.5 ng/mL·h, todavía más preferentemente 20.0 ± 10.0 ng/mL·h, aún más preferentemente 20.0 ± 7.5 ng/mL·h, a lo sumo
15 preferentemente 20.0 ± 6.0 ng/mL·h, y en particular 20.0 ± 5.0 ng/mL·h.

En otra modalidad preferida, el compuesto farmacológicamente activo es oxicodona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, por
20 ejemplo, el clorhidrato. Preferentemente, la tableta de acuerdo a la invención proporciona una biodisponibilidad absoluta promedio de oxicodona de al menos 40%, más preferentemente al menos 45%, todavía más preferentemente al menos 50%, aún más
25 preferentemente al menos 55%, a lo sumo preferentemente al menos 60%, y en particular al menos 70%. $T_{\max}$ de oxicodona está preferentemente dentro del rango de 2.6 ± 2.5 h, más preferentemente 2.6 ± 2.0 h, todavía más preferentemente 2.6 ± 1.8 h,
30 aún más preferentemente $2.6 \pm 0.1.6$ h, a lo sumo

preferentemente 2.6 ± 1.4 h, y en particular 2.6 ± 1.20 h. $t_{1/2}$ de oxicodona está preferentemente dentro del rango de 3.8 ± 3.5 h, más preferentemente 3.8 ± 3.0 h, todavía más preferentemente 3.8 ± 2.5 h, aún más
5 preferentemente 3.8 ± 2.0 h, a lo sumo preferentemente 3.8 ± 1.5 h, y en particular 3.8 ± 1.0 h. Preferentemente, cuando se normaliza a una dosis de 30 mg de oxicodona, C_{max} de oxicodona está preferentemente dentro del rango de 40 ± 35 ng/mL,
10 más preferentemente 40 ± 30 ng/mL, todavía más preferentemente 40 ± 25 ng/mL, aún más preferentemente 40 ± 20 ng/mL, a lo sumo preferentemente 40 ± 15 ng/mL, y en particular 40 ± 10 ng/mL; y/o AUC de oxicodona está preferentemente
15 dentro del rango de 270 ± 250 ng/mL·h, más preferentemente 270 ± 200 ng/mL·h, todavía más preferentemente 270 ± 150 ng/mL·h, aún más preferentemente 270 ± 100 ng/mL·h, a lo sumo preferentemente 270 ± 75 ng/mL·h, y en particular
20 270 ± 50 ng/mL·h.

En todavía otra modalidad preferida, el compuesto farmacológicamente activo es morfina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, por ejemplo, el sulfato. Preferentemente, la tableta
25 de acuerdo a la invención proporciona una biodisponibilidad absoluta promedio de morfina de al menos 15%, más preferentemente al menos 20%, todavía más preferentemente al menos 25%, aún más preferentemente al menos 30%, a lo sumo
30 preferentemente al menos 35%, y en particular al

menos 40%. T_{max} de morfina está preferentemente dentro del rango de 0.625 ± 0.60 h, más preferentemente 0.625 ± 0.50 h, todavía más preferentemente 0.625 ± 0.40 h, aún más preferentemente 0.625 ± 0.30 h, a particular lo sumo preferentemente 0.625 ± 0.20 h, y en particular 0.625 ± 0.15 h. Preferentemente, cuando se normaliza a una dosis de 30 mg de sulfato de morfina, C_{max} de morfina está preferentemente dentro del rango de 25 ± 20 ng/mL, más preferentemente 25 ± 15 ng/mL, todavía más preferentemente 25 ± 10 ng/mL, aún más preferentemente 25 ± 5 ng/mL; y/o AUC de morfina está preferentemente dentro del rango de 50 ± 45 ng/mL·h, más preferentemente 50 ± 40 ng/mL·h, todavía más preferentemente 50 ± 35 ng/mL·h, aún más preferentemente 50 ± 30 ng/mL·h, a lo sumo preferentemente 50 ± 25 ng/mL·h, y en particular 50 ± 20 ng/mL·h.

Las tabletas de acuerdo a la invención también pueden comprender uno o más compuestos farmacológicamente activos adicionales. El compuesto farmacológicamente activo adicional puede ser susceptible de abuso u otro farmacéutico. Compuestos farmacológicamente activos adicionales pueden estar presente dentro del material particulado ("intragranular") o dentro de la matriz ("extragranular"). Donde un compuesto farmacológicamente activo adicional está presente de manera intragranular, puede estar presente ya sea en combinación con uno o más compuestos

farmacológicamente activos dentro del mismo material particulado o en una población discreta de material particulado solo y separado de cualquier otro compuesto farmacológicamente activo presente
5 en la tableta.

En una modalidad preferida, la tableta de acuerdo a la invención, preferentemente el material particulado, comprende un opioide (agonista) así como un antagonista de opioide.

10 Cualquier antagonista de opioide convencional puede estar presente, por ejemplo, naltrexona o naloxona o sus sales farmacéuticamente aceptables. Naloxona, incluyendo sus sales, particularmente se prefiere. El antagonista de
15 opioide puede estar presente dentro del material particulado o dentro de la matriz. Alternativamente, antagonista de opioide puede proporcionarse en material particulado separado a los compuestos farmacológicamente activos. La
20 composición preferida de tal material particulado es la misma que aquella descrita para material particulado conteniendo compuesto farmacológicamente activo.

La proporción de agonista de opioide a
25 antagonista de opioide en las tabletas de acuerdo a la invención es preferentemente 1:1 a 3:1 en peso, por ejemplo, aproximadamente 2:1 en peso.

En otra modalidad preferida, ni el material particulado ni la tableta comprende algún
30 antagonista de opioide.

El material particulado de acuerdo a la invención contiene un óxido de polialquileno.

Preferentemente, el óxido de polialquileno se selecciona de óxido de polimetileno, óxido de polietileno y óxido de polipropileno, o copolímeros de los mismos. Se prefiere óxido de polietileno.

En una modalidad preferida, el óxido de polialquileno tiene un peso molecular medio ponderado (M_w) o peso molecular medio por viscosidad (M_η) de al menos 200,000 o al menos 500,000 g/mol, preferentemente al menos 1,000,000 g/mol o al menos 2,500,000 g/mol, más preferentemente en el rango de aproximadamente 1,000,000 g/mol a aproximadamente 15,000,000 g/mol, y a lo sumo preferentemente en el rango de aproximadamente 5,000,000 g/mol a aproximadamente 10,000,000 g/mol. Los métodos adecuados para determinar M_w y M_η se conocen por un experto en la materia. M_η se determina preferentemente por mediciones reológicas, mientras M_w puede determinarse por cromatografía de permeación por gel (GPC).

Óxido de polialquileno puede comprender un óxido de polialquileno único teniendo un peso molecular promedio particular, o una mezcla (combinación) de diferentes polímeros, tales como dos, tres, cuatro o cinco polímeros, por ejemplo, polímeros de la misma naturaleza química pero diferente peso molecular promedio, polímeros de diferente naturaleza química pero mismo peso

molecular promedio, o polímeros de diferente naturaleza química así como diferente peso molecular.

Para el propósito de la especificación, un
5 polialquilenglicol tiene un peso molecular de hasta
20,000 g/mol mientras un óxido de polialquilenos
tiene un peso molecular de más de 20,000 g/mol. En
una modalidad preferida, el promedio de peso sobre
10 todos los pesos moleculares de todos los óxidos de
polialquilenos que se contienen en la tableta es al
menos 200,000 g/mol. De esta manera,
polialquilenglicoles, si los hay, preferentemente
no se toman en consideración cuando se determina el
peso molecular medio ponderado de óxido de
15 polialquilenos.

En una modalidad preferida, óxido de
polialquilenos se distribuye de manera homogénea en
el material particulado de acuerdo a la invención.
Preferentemente, el compuesto farmacológicamente
20 activo y óxido de polialquilenos se distribuye
íntimamente de manera homogénea en el material
particulado de manera que el material particulado
no contiene ningún segmento donde ya sea el
compuesto farmacológicamente activo está presente
25 en la ausencia de óxido de polialquilenos o donde
óxido de polialquilenos está presente en la ausencia
de compuesto farmacológicamente activo.

Cuando el material particulado se reviste
con película, el óxido de polialquilenos se
30 distribuye preferentemente de manera homogénea en

el núcleo del material particulado, es decir, el revestimiento de película preferentemente no contiene óxido de polialquileno. Sin embargo, el revestimiento de película como tal, por supuesto, también puede contener uno o más polímeros, los cuales sin embargo, preferentemente difieren del óxido de polialquileno contenido en el núcleo.

El óxido de polialquileno puede combinarse con uno o más polímeros diferentes seleccionados del grupo que consiste de óxido de polialquileno, preferentemente óxido de polimetileno, óxido de polietileno, óxido de polipropileno; polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, policarbonato, poliestireno, polivinilpirrolidona, poli(alc)acrilato, poli(ácidos grasos hidrox), tales como por ejemplo poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) (Biopol[®]), poli(ácido hidroxivalérico); policaprolactona, alcohol de polivinilo, poliesteramida, succinato de polietileno, polilactona, poliglicólido, poliuretano, poliamida, poliláctido, poliacetal (por ejemplo polisacáridos opcionalmente con cadenas laterales modificadas), poliláctido/glicólido, polilactona, poliglicólido, poliortoester, polianhídrido, polímeros de bloque de polietilenglicol y tereftalato de polibutileno (Polyactive[®]), polianhídrido (Polifeprosan), copolímeros de los mismos, copolímeros de bloque de los mismos (por ejemplo, Poloxamer[®]), y mezclas de al menos dos de los polímeros establecidos, u otros

polímeros con las características anteriores.

Preferentemente, la dispersidad de peso molecular M_w/M_n de óxido de polialquileno está dentro del rango de 2.5 ± 2.0 , más preferentemente 2.5 ± 1.5 , todavía más preferentemente 2.5 ± 1.0 , aún más preferentemente 2.5 ± 0.8 , a lo sumo preferentemente 2.5 ± 0.6 , y en particular 2.5 ± 0.4 .

El óxido de polialquileno preferentemente tiene una viscosidad a 25°C de 30 a 17,600 cP, más preferentemente 55 a 17,600 cP, todavía más preferentemente 600 a 17,600 cP y a lo sumo preferentemente 4,500 a 17,600 cP, medida en una solución acuosa al 5% en peso utilizando un viscosímetro modelo RVF Brookfield (no. de husillo 2/velocidad rotacional 2 rpm); de 400 a 4,000 cP, más preferentemente 400 a 800 cP o 2,000 a 4,000 cP, medida en una solución acuosa al 2% en peso utilizando el viscosímetro establecido (no. de husillo 1 o 3/velocidad rotacional 10 rpm); o de 1,650 a 10,000 cP, más preferentemente 1,650 a 5,500 cP, 5,500 a 7,500 cP o 7,500 a 10,000 cP, medida en una solución acuosa al 1% en peso utilizando el viscosímetro establecido (no. de husillo 2/velocidad rotacional 2 rpm).

Óxido de polietileno que es adecuado para utilizarse en las tabletas de acuerdo a la invención está comercialmente disponible de Dow. Por ejemplo, Polyox WSR N-12K, Polyox N-60K, Polyox WSR 301 NF o Polyox WSR 303NF pueden utilizarse en las tabletas de acuerdo a la invención. Para

detalles concernientes a las propiedades de estos productos, puede hacerse referencia a por ejemplo, la especificación del producto.

Preferentemente, el contenido del óxido de polialquileno está dentro del rango de desde 1 a 60% en peso, más preferentemente 3 a 55% en peso, todavía más preferentemente 5 a 50% en peso, aún más preferentemente 7 a 45% en peso, a lo sumo preferentemente 10 a 40% en peso y en particular 15 a 35% en peso, en base al peso total de la tableta. En una modalidad preferida, el contenido del óxido de polialquileno es al menos 2% en peso, más preferentemente al menos 5% en peso, todavía más preferentemente al menos 10% en peso, aún más preferentemente al menos 15% en peso y en particular al menos 20% en peso, en base al peso total de la tableta.

En una modalidad preferida, el contenido total de óxido de polialquileno está dentro del rango de $10 \pm 8\%$ en peso, más preferentemente $10 \pm 6\%$ en peso, a lo sumo preferentemente $10 \pm 4\%$ en peso, y en particular $10 \pm 2\%$ en peso, en base al peso total de la tableta. En otra modalidad preferida, el contenido total de óxido de polialquileno está dentro del rango de $15 \pm 12\%$ en peso, más preferentemente $15 \pm 10\%$ en peso, a lo sumo preferentemente $15 \pm 7\%$ en peso, y en particular $15 \pm 3\%$ en peso, en base al peso total de la tableta. En todavía otra modalidad preferida, el contenido total de óxido de polialquileno está dentro del

rango de $20 \pm 16\%$ en peso, más preferentemente $20 \pm 12\%$ en peso, a lo sumo preferentemente $20 \pm 8\%$ en peso, y en particular $20 \pm 4\%$ en peso, en base al peso total de la tableta. En aún otra modalidad preferida, el

5 contenido total de óxido de polialquileno está dentro del rango de $25 \pm 20\%$ en peso, más preferentemente $25 \pm 15\%$ en peso, a lo sumo preferentemente $25 \pm 10\%$ en peso, y en particular $25 \pm 5\%$ en peso, en base al peso total de la tableta.

10 En modalidad preferida adicional, el contenido total de óxido de polialquileno está dentro del rango de $30 \pm 20\%$ en peso, más preferentemente $30 \pm 15\%$ en peso, a lo sumo preferentemente $30 \pm 10\%$ en peso, y en particular $30 \pm 5\%$ en peso, en base al peso

15 total de la tableta. En todavía una modalidad preferida adicional, el contenido total de óxido de polialquileno está dentro del rango de $35 \pm 20\%$ en peso, más preferentemente $35 \pm 15\%$ en peso, a lo sumo preferentemente $35 \pm 10\%$ en peso, y en particular

20 $35 \pm 5\%$ en peso. En todavía una modalidad preferida adicional, el contenido total de óxido de polialquileno está dentro del rango de $40 \pm 20\%$ en peso, más preferentemente $40 \pm 15\%$ en peso, y a lo sumo preferentemente $40 \pm 10\%$ en peso, y en

25 particular $40 \pm 5\%$ en peso, en base al peso total de la tableta.

Preferentemente, el contenido del óxido de polialquileno está dentro del rango de desde 1 a 99% en peso, más preferentemente 5 a 95% en peso, todavía más preferentemente 10 a 90% en peso, aún

30

más preferentemente 15 a 85% en peso, a lo sumo preferentemente 20 a 80% en peso y en particular 25 a 75% en peso, en base al peso total del material particulado. En una modalidad preferida, el contenido del óxido de polialquileno es al menos 10% en peso, más preferentemente al menos 15% en peso, todavía más preferentemente al menos 20% en peso, aún más preferentemente al menos 25% en peso y en particular al menos 30% en peso, en base al peso total del material particulado.

En una modalidad preferida, el contenido total de óxido de polialquileno está dentro del rango de $30 \pm 20\%$ en peso, más preferentemente $30 \pm 15\%$ en peso, a lo sumo preferentemente $30 \pm 10\%$ en peso, y en particular $30 \pm 5\%$ en peso, en base al peso total del material particulado. En otra modalidad preferida, el contenido total de óxido de polialquileno está dentro del rango de $35 \pm 20\%$ en peso, más preferentemente $35 \pm 15\%$ en peso, a lo sumo preferentemente $35 \pm 10\%$ en peso, y en particular $35 \pm 5\%$ en peso, en base al peso total del material particulado. En todavía otra modalidad preferida, el contenido total de óxido de polialquileno está dentro del rango de $40 \pm 20\%$ en peso, más preferentemente $40 \pm 15\%$ en peso, a lo sumo preferentemente $40 \pm 10\%$ en peso, y en particular $40 \pm 5\%$ en peso, en base al peso total del material particulado. En aún otra modalidad preferida, el contenido total de óxido de polialquileno está dentro del rango de $45 \pm 20\%$ en peso, más

preferentemente $45 \pm 15\%$ en peso, a lo sumo
preferentemente $45 \pm 10\%$ en peso, y en particular
 $45 \pm 5\%$ en peso, en base al peso total del material
particulado. En modalidad preferida adicional, el
5 contenido total de óxido de polialquileno está
dentro del rango de $50 \pm 20\%$ en peso, más
preferentemente $50 \pm 15\%$ en peso, a lo sumo
preferentemente $50 \pm 10\%$ en peso, y en particular
 $50 \pm 5\%$ en peso, en base al peso total del material
10 particulado. En todavía una modalidad preferida
adicional, el contenido total de óxido de
polialquileno está dentro del rango de $55 \pm 20\%$ en
peso, más preferentemente $55 \pm 15\%$ en peso, a lo sumo
preferentemente $55 \pm 10\%$ en peso, y en particular
15 $55 \pm 5\%$ en peso. En todavía una modalidad preferida
adicional, el contenido total de óxido de
polialquileno está dentro del rango de $60 \pm 15\%$ en
peso, más preferentemente $60 \pm 10\%$ en peso, a lo sumo
preferentemente $60 \pm 5\%$ en peso, y en particular
20 $60 \pm 5\%$ en peso, en base al peso total del material
particulado.

Preferentemente, la proporción en peso
relativa del óxido de polialquileno al compuesto
farmacológicamente activo está dentro del rango de
25 $1:1.00 \pm 0.75$, más preferentemente $1:1.00 \pm 0.50$,
todavía más preferentemente $1:1.00 \pm 0.40$, aún más
preferentemente $1:1.00 \pm 0.30$, a lo sumo
preferentemente $1:1.00 \pm 0.20$, y en particular
 $1:1.00 \pm 0.10$.

30 El material particulado de acuerdo a la

invención puede contener excipientes farmacéuticos adicionales convencionalmente contenidos en tabletas en cantidades convencionales, tales como antioxidantes, conservadores, lubricantes, plastificante, rellenos, aglutinantes, y lo similar.

El experto fácilmente será capaz de determinar excipientes adicionales apropiados así como las cantidades de cada uno de estos excipientes. Los ejemplos específicos de vehículos farmacéuticamente aceptables y excipientes que pueden utilizarse para formular las tabletas de acuerdo a la invención se describen en Handbook of Pharmaceutical Excipientes, American Pharmaceutical Association (1986).

En una modalidad preferida, el material particulado no contiene un desintegrante.

Preferentemente, el material particulado comprende además un antioxidante. Los antioxidantes adecuados incluyen ácido ascórbico, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), sales de ácido ascórbico, monotioglicerol, ácido fosfórico, vitamina C, vitamina E y los derivados de los mismos, benzoato de coniferil, ácido nordihidroguayarético, ésteres de ácido gallus, bisulfito de sodio, en particular preferentemente butilhidroxitolueno o butilhidroxianisol y α -tocoferol. El antioxidante está preferentemente presente en cantidades de 0.01% en peso a 10% en peso, más preferentemente de

0.03% en peso a 5% en peso, a lo sumo preferentemente de 0.05% en peso a 2.5% en peso, en base al peso total del material particulado.

En una modalidad preferida, el material
5 particulado comprende además un ácido, preferentemente ácido cítrico. La cantidad de ácido está preferentemente en el rango de 0.01% en peso a aproximadamente 20% en peso, más preferentemente en el rango de 0.02% en peso a
10 aproximadamente 10% en peso, y todavía más preferentemente en el rango de 0.05% en peso a aproximadamente 5% en peso, y a lo sumo preferentemente en el rango de 0.1% en peso a aproximadamente 1.0% en peso, en base al peso total
15 del material particulado.

En una modalidad preferida, el material particulado comprende además otro polímero que se selecciona preferentemente de ésteres de celulosa y éteres de celulosa, en particular
20 hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

Otros polímeros preferidos son copolímeros de injerto polivinil caprolactam-polivinil acetato-polietilenglicol, tales como el comercialmente disponible bajo la marca comercial Soluplus®.

25 La cantidad del polímero adicional, preferentemente hidroxipropilmetilcelulosa, preferentemente varía de 0.1% en peso a aproximadamente 30% en peso, más preferentemente en el rango de 1.0% en peso a aproximadamente 20% en
30 peso, a lo sumo preferentemente en el rango de 2.0%

en peso a aproximadamente 15% en peso, y en particular en el rango de 3.5% en peso a aproximadamente 10.5% en peso, en base al peso total del material particulado.

5 En una modalidad preferida, la proporción en peso relativa del óxido de polialquileno al polímero adicional está dentro del rango de $4.5 \pm 2:1$, más preferentemente $4.5 \pm 1.5:1$, todavía más preferentemente $4.5 \pm 1:1$, aún más preferentemente
10 $4.5 \pm 0.5:1$, a lo sumo preferentemente $4.5 \pm 0.2:1$, y en particular $4.5 \pm 0.1:1$. En otra modalidad preferida, la proporción en peso relativa del óxido de polialquileno al polímero adicional está dentro del rango de $8 \pm 7:1$, más preferentemente $8 \pm 6:1$,
15 todavía más preferentemente $8 \pm 5:1$, aún más preferentemente $8 \pm 4:1$, a lo sumo preferentemente $8 \pm 3:1$, y en particular $8 \pm 2:1$. En todavía otra modalidad preferida, la proporción en peso relativa del óxido de polialquileno al polímero adicional
20 está dentro del rango de $11 \pm 8:1$, más preferentemente $11 \pm 7:1$, todavía más preferentemente $11 \pm 6:1$, aún más preferentemente $11 \pm 5:1$, a lo sumo preferentemente $11 \pm 4:1$, y en particular $11 \pm 3:1$.

En otra modalidad preferida, el material
25 particulado de acuerdo a la invención no contiene ningún polímero adicional además del óxido de polialquileno y opcionalmente, polietilenglicol.

En una modalidad preferida, el material particulado contiene al menos un lubricante. En
30 otra modalidad preferida, el material particulado

no contiene lubricante. Los lubricantes especialmente preferidos se seleccionan de

- estearato de magnesio y ácido esteárico;

5 - glicéridos de ácidos grasos, incluyendo monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos, y mezclas de los mismos; preferentemente de ácidos grasos de C_6 a C_{22} ; especialmente se prefieren los glicéridos parciales
10 de los ácidos grasos de C_{16} a C_{22} tal como behenato de glicerol, palmitostearato de glicerol y monostearato de glicerol;

- ésteres de ácido graso de polioxietilen glicerol, tales como mezclas de mono-
15 , di- y triésteres de glicerol y di- y monoésteres de macrogoles teniendo pesos moleculares dentro del rango de desde 200 a 4000 g/mol, por ejemplo, macrogolglicerolcaprilocaprato, macrogolglicerollaurato, macrogolglicerolococoato,
20 macrogolglicerollinoleato, macrogol-20-glicerolmonostearato, macrogol-6-glicerolcaprilocaprato, macrogolglicerololeato; macrogolglicerolstearato,
macrogolglicerolhidroxistearato, y
25 macrogolglicerolrizinoleato;

- glicéridos poliglicolizados, tal como el conocido y comercialmente disponible bajo la marca comercial "Labrasol";

- alcoholes grasos que pueden ser
30 lineales o ramificados, tales como alcohol de

cetil, alcohol de estearil, alcohol de cetilestearil, 2-octildodecano-1-ol y 2-hexildecano-1-ol;

- polietilenglicoles teniendo un peso molecular entre 10.000 y 60.000 g/mol; y

- ceras naturales semi-sintéticas o sintéticas, preferentemente ceras con un punto de ablandamiento de al menos 50°C, más preferentemente 60°C, y en particular cera de carnauba y cera de abejas.

Preferentemente, la cantidad del lubricante varia de 0.01% en peso a aproximadamente 10% en peso, más preferentemente en el rango de 0.05% en peso a aproximadamente 7.5% en peso, a lo sumo preferentemente en el rango de 0.1% en peso a aproximadamente 5% en peso, y en particular en el rango de 0.1% en peso a aproximadamente 1% en peso, en base al peso total del material particulado.

Preferentemente, el material particulado comprende además un plastificante. El plastificante mejora la capacidad de procesamiento del óxido de polialquileno. Un plastificante preferido es polialquilenglicol, como polietilenglicol, triacetin, ácidos grasos, ésteres de ácido graso, ceras y/o ceras microcristalinas. Los plastificantes particularmente preferidos son polietilenglicoles, tales como PEG 6000.

Preferentemente, el contenido del plastificante está dentro del rango de desde 0.5 a 30% en peso, más preferentemente 1.0 a 25% en peso,

todavía más preferentemente 2.5% en peso a 22.5% en peso, aún más preferentemente 5.0% en peso a 20% en peso, a lo sumo preferentemente 6 a 20% en peso y en particular 7% en peso a 17.5% en peso, en base
5 al peso total del material particulado.

En una modalidad preferida, el plastificante es un polialquilenglicol teniendo un contenido dentro del rango de $7\pm6\%$ en peso, más preferentemente $7\pm5\%$ en peso, todavía más
10 preferentemente $7\pm4\%$ en peso, aún más preferentemente $7\pm3\%$ en peso, a lo sumo preferentemente $7\pm2\%$ en peso, y en particular $7\pm1\%$ en peso, en base al peso total del material particulado.

15 En otra modalidad preferida, el plastificante es un polialquilenglicol teniendo un contenido dentro del rango de $10\pm8\%$ en peso, más preferentemente $10\pm6\%$ en peso, todavía más preferentemente $10\pm5\%$ en peso, aún más
20 preferentemente $10\pm4\%$ en peso, a lo sumo preferentemente $10\pm3\%$ en peso, y en particular $10\pm2\%$ en peso, en base al peso total del material particulado.

En una modalidad preferida, la proporción
25 en peso relativa del óxido de polialquileo al polialquilenglicol está dentro del rango de $5.4\pm2:1$, más preferentemente $5.4\pm1.5:1$, todavía más preferentemente $5.4\pm1:1$, aún más preferentemente $5.4\pm0.5:1$, a lo sumo preferentemente $5.4\pm0.2:1$, y
30 en particular $5.4\pm0.1:1$. Esta proporción satisface

92

los requerimientos del alto contenido relativo de óxido de polialquileo y buena capacidad de extrusión.

Los plastificantes algunas veces pueden actuar como un lubricante, y los lubricantes algunas veces pueden actuar como un plastificante.

El material particulado y el material matriz de las tabletas de acuerdo a la invención preferentemente no contienen ningún polímero seleccionados del grupo que consiste de

- acrilatos (tales como polímeros acrílicos y metacrílicos incluyendo ácido acrílico y copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietil, metacrilato de cianoetil, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamida de ácido metacrílico, poli(metil metacrilato), polimetacrilato, copolímero de poli(metil metacrilato), poliacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquil, poli(anhídrido de ácido metacrílico), y copolímeros de metacrilato de glicidil; por ejemplo, Eudragit® NE, NM, RS o RL).
- alquilcelulosas y celulosas de hidroxialquil (tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxilpropilmetilcelulosa); y
- agentes gelificantes que se hidratan para formar geles para controlar el movimiento de agua, tal como hidroxipropilmetilcelulosa

(HPMC) con grado de alto peso molecular (alta viscosidad), pectina, goma garrofín y goma xantano.

En una modalidad preferida, la tableta de
5 acuerdo a la invención no contiene sustancias que irritan los pasajes nasales y/o faringe, es decir, sustancias las cuales, cuando se administran a través de los pasajes nasales y/o faringe, llevándose aproximadamente a reacción física que ya
10 sea no es placentera para el paciente que no desea o no puede continuar la administración, por ejemplo quemadura, o contrarresta fisiológicamente la toma del compuesto activo correspondiente, por ejemplo debido a secreción nasal incrementada o estornudo.
15 Los ejemplos de sustancias adicionales que irritan los pasajes nasales y/o faringe son aquellos que causan quemadura, picazón, urgencia de estornudar, formación incrementada de secreciones o una combinación de al menos dos de estos estímulos.
20 Las sustancias correspondientes y las cantidades de las mismas que son convencionalmente para utilizarse se conocen por el experto en la materia. Algunas de las sustancias que irritan los pasajes nasales y/o faringe de acuerdo con lo anterior se
25 basan en uno o más constituyentes o una o más partes de la planta de un fármaco de sustancia caliente. Los fármacos de sustancia caliente correspondientes se conocen per se por el experto en la materia y se describen, por ejemplo, en
30 "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre

Inhaltsstoffe" por Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2nd., edición revisada, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1982, páginas 82 et seq. La descripción correspondiente se introduce aquí como
5 una referencia y parece ser parte de la descripción.

La tableta de acuerdo a la invención además preferentemente no contiene antagonistas para el compuesto farmacológicamente activo,
10 preferentemente antagonistas contra sustancias psicotrópicas, en particular antagonistas contra opioides. Los antagonistas adecuados para un compuesto farmacológicamente activo dado se conocen por el experto en la materia y pueden estar
15 presentes como tales o en la forma de derivados correspondientes, en particular ésteres o éteres, o en cada caso en la forma de compuestos fisiológicamente aceptables correspondientes, en particular en la forma de las sales o solvatos de
20 los mismos. La tableta de acuerdo a la invención preferentemente no contiene antagonistas seleccionados de entre el grupo comprendiendo naloxona, naltrexona, nalmeveno, nalida, nalmexona, nalorфина o nalufina, en cada caso opcionalmente en
25 la forma de un compuesto fisiológicamente aceptable correspondiente, en particular en la forma de una base, una sal o solvato; y no neurolépticos, por ejemplo un compuesto seleccionado de entre el grupo comprendiendo haloperidol, prometacina,
30 flufenazina, perfenazina, levomepromazina,

tioridazina, perazina, clorpromazina,
clorprotixina, zuclopentixol, flupentixol,
protipendil, zotepina, benperidol, pipamperona,
melperona y bromperidol.

5 La tableta de acuerdo a la invención además
preferentemente no contiene emético. Los eméticos
se conocen por el experto en la materia y pueden
estar presente como tales o en la forma de
derivados correspondientes, en particular ésteres o
10 éteres, o en cada caso en la forma de compuestos
fisiológicamente aceptables correspondientes, en
particular en la forma de las sales o solvatos de
los mismos. La tableta de acuerdo a la invención
preferentemente no contiene emético en base a uno o
15 más constituyentes de raíz de ipecacuana (ipecac),
por ejemplo en base a emetina constituyente, como,
por ejemplo, se describen en "Pharmazeutische
Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" por Prof.
Dr. Hildebert Wagner, 2nd, edición revisada, Gustav
20 Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1982. La
descripción de la literatura correspondiente se
introduce se introduce aquí como una referencia y
parece ser parte de la descripción. La tableta de
acuerdo a la invención preferentemente también no
25 contiene apomorfina como un emético.

Finalmente, la tableta de acuerdo a la
invención preferentemente también no contiene
sustancia amarga. Las sustancias amargas, y las
cantidades efectivas para utilizarse pueden
30 encontrarse en US-2003/0064099 A1, la descripción

correspondiente de la cual debe parecer ser la descripción de la presente solicitud y se introduce aquí como una referencia. Ejemplos de sustancias amargas son aceites aromáticos, tales como aceite
5 de menta, aceite de eucalipto, aceite de almendras, mentol, sustancias con aroma frutal, sustancias con aroma a limón, naranjas, limas, pomelo o mezclas de los mismos, y/o benzoato de denatonio.

La tableta de acuerdo a la invención de
10 acuerdo con lo anterior preferentemente no contiene sustancias que irritan los pasajes nasales y/o faringe, ni antagonistas para el compuesto farmacológicamente activo, ni eméticos, ni sustancias amargas.

15 Los contenidos particularmente preferidos de compuesto farmacológicamente activo, óxido de polialquileno, plastificante y antioxidante del material particulado, relativos al peso total del material particulado, se resumen como modalidades
20 B¹ a B⁶ en la tabla de abajo:

	% en peso	B ¹	B ²	B ³	B ⁴	B ⁵	B ⁶
	compuesto activo	45±30	45±25	45±20	45±15	45±10	45±5
	óxido de polialquileno	45±30	45±25	45±20	45±15	45±10	45±5
25	plastificante	8±6	8±5	8±4	8±3	8±2	8±1
	antioxidante	0.10±0.08	0.10±0.06	0.10±0.04	0.10±0.03	0.10±0.02	0.10±0.01

en donde el compuesto farmacológicamente activo es preferentemente un opioide, particularmente preferentemente tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo; el óxido de
30 polialquileno preferentemente es un óxido de

97

polietileno teniendo un peso molecular medio ponderado de al menos 500,000 g/mol; el plastificante preferentemente es un polietilenglicol; y el antioxidante preferentemente es α -tocoferol.

Además del material particulado y el material matriz granulado o preferentemente precompactado, la tableta de acuerdo a la invención puede comprender uno o más excipientes farmacéuticos tales como aglutinantes, rellenos, lubricantes y lo similar.

En una modalidad preferida, la tabla comprende adicionalmente un lubricante. Se prefiere estearato de magnesio. Lubricantes preferidos adicionales se describen arriba y por lo tanto no se repiten a continuación.

Si la tableta contiene un lubricante adicional fuera del material matriz pre-granulado o preferentemente pre-compactado, su contenido es preferentemente no más de 1% en peso, más preferentemente no más de 0.5% en peso, en base al peso total de la tableta.

Aunque el material particulado que se contiene en la tableta de acuerdo a la invención preferentemente muestra resistencia mecánica incrementada, la tableta como tal preferentemente tiene propiedades mecánicas convencionales. Típicamente, la tableta de acuerdo a la invención puede aplastarse por ejemplo, por medio de un martillo produciendo así una composición fracturada

conteniendo el material matriz, el material
particulado y cualquier otro ingrediente contenido
en la tableta. Sin embargo, el material
particulado obtenido así en forma más o menos
5 aislada preferentemente no puede aplastarse y
fracturarse además por medio de un martillo.

Preferentemente, el material particulado se
extruye por derretido en caliente y/o tiene una
resistencia a rompimiento de al menos 300 N.

10 La tableta de acuerdo a la invención es a
prueba de alteración. Preferentemente, la
resistencia a alteración se logra en base a las
propiedades mecánicas del material particulado de
manera que se evita la trituración o al menos se
15 impide substancialmente. De acuerdo a la
invención, el término trituración significa que la
pulverización del material particulado utilizando
medios convencionales usualmente disponibles para
un toxicómano, por ejemplo una mano de mortero y
20 mortero, un martillo, un mazo u otros medios
convencionales para pulverizar bajo la acción de
fuerza. De esta manera, resistencia a alteración
preferentemente significa que la pulverización del
material particulado utilizando medios
25 convencionales se evita o al menos substancialmente
se impide.

Preferentemente, las propiedades mecánicas
del material particulado de acuerdo a la invención,
particularmente su resistencia a rompimiento y
30 capacidad de deformación, substancialmente se basan

en la presencia y distribución espacial de óxido de polialquileno, aunque su mera presencia típicamente no es suficiente para lograr dichas propiedades. Las propiedades mecánicas ventajosas del material
5 particulado de acuerdo a la invención pueden no lograrse automáticamente al procesar simplemente el compuesto farmacológicamente activo, óxido de polialquileno, y opcionalmente excipientes adicionales por medio de métodos convencionales
10 para la preparación de las tabletas. De hecho, usualmente los aparatos adecuados pueden seleccionarse para la preparación y los parámetros de procesamiento críticos deben ajustarse, particularmente presión/fuerza, temperatura y
15 tiempo. De esta manera, incluso si se utilizan aparatos convencionales, los protocolos del proceso usualmente deben adaptarse para satisfacer los criterios requeridos.

En general, el material particulado
20 mostrando las propiedades deseadas pueden obtenerse solamente si, durante preparación del material particulado,

- componentes adecuados
- en cantidades adecuadas

25 se exponen a

- una presión suficiente
- a una temperatura suficiente
- por un periodo de tiempo suficiente.

De esta manera, sin considerar el aparato
30 utilizado, los protocolos del proceso deben

adaptarse para satisfacer los criterios requeridos. Por lo tanto, la resistencia a rompimiento y capacidad de deformación del material particulado es separable de la composición.

5 El material particulado contenido en la tableta de acuerdo a la invención preferentemente tiene una resistencia a rompimiento de al menos 300 N, al menos 400 N, o al menos 500 N, preferentemente al menos 600 N, más preferentemente
10 al menos 700 N, todavía más preferentemente al menos 800 N, aún más preferentemente al menos 1000 N, a lo sumo preferentemente al menos 1250 N y en particular al menos 1500 N.

Para verificar si un material particulado
15 muestra una resistencia a rompimiento particular de por ejemplo, 300 N o 500 N típicamente no es necesario someter dicho material particulado a fuerzas mucho más altas que 300 N y 500 N, respectivamente. De esta manera, la prueba de
20 resistencia a rompimiento usualmente puede terminarse una vez que la fuerza correspondiente a la resistencia a rompimiento deseada se ha excedido ligeramente, por ejemplo, a fuerzas de por ejemplo, 330 N y 550 N, respectivamente.

25 La "resistencia a rompimiento" (resistencia a aplastado) de una tableta y de un material particulado se conoce por el experto. En este aspecto puede referirse a, por ejemplo, W.A. Ritschel, Die Tablette, 2. Auflage, Editio Cantor
30 Verlag Aulendorf, 2002; H Liebermann et al.,

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 2550%
(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,

en particular intravenoso o nasal.

El material particulado convencional típicamente tiene una resistencia a rompimiento por debajo de 200 N.

5 La resistencia a rompimiento de tabletas redondas/material particulado convencional puede estimarse de acuerdo a la siguiente fórmula empírica: Resistencia a Rompimiento [en N] = 10 x Diámetro de la tableta/Material particulado [en
10 mm]. De esta manera, de acuerdo a dicha fórmula empírica, una tableta redonda/material particulado teniendo una resistencia a rompimiento de al menos 300 N requeriría un diámetro de al menos 30 mm). Tal material particulado, sin embargo, no podría
15 tragarse, dejando solo una tableta conteniendo una pluralidad de tal material particulado. La fórmula empírica anterior preferentemente no se aplica al material particulado de acuerdo a la invención, que no es convencional pero preferentemente especial.

20 Además, la fuerza de masticado promedio real es aproximadamente 220 N (cf., por ejemplo, P.A. Proeschel et al., J Dent Res, 2002, 81(7), 464-468). Esto significa que el material particulado convencional teniendo una resistencia a
25 rompimiento por debajo de 200 N puede aplastarse en masticado espontáneo, mientras el material particulado de acuerdo a la invención preferentemente no.

Todavía, cuando se aplica una aceleración
30 gravitacional de aproximadamente 9.81 m/s^2 , 300 N

corresponde a una fuerza gravitacional de más de 30 kg, es decir, el material particulado de acuerdo a la invención preferentemente puede soportar un peso de más de 30 kg sin pulverizarse.

5 Los métodos para medir la resistencia a rompimiento de una tableta se conocen por el experto. Los dispositivos adecuados están comercialmente disponibles.

 Por ejemplo, la resistencia a rompimiento
10 (resistencia a aplastado) puede medirse de acuerdo con la Farmacopea Europea 5.0, 2.9.8 o 6.0, 2.09.08 "Resistencia a Aplastado de las Tabletas". La prueba se propone para determinar, bajo condiciones definidas, la resistencia a aplastado de las
15 tabletas y material particulado, respectivamente, medida por la fuerza necesaria para alterarlas mediante aplastado. El aparato consiste de 2 mordazas quedando una frente a la otra, una de las cuales se mueve hacia la otra. Las superficies
20 planas de las mordazas son perpendiculares a la dirección de movimiento. Las superficies de aplastado de las mordazas son planas y más grandes que la zona de contacto con la tableta y material particulado, respectivamente. El aparato se
25 calibra utilizando un sistema con una precisión de 1 Newton. La tableta y material particulado, respectivamente, se coloca entre las mordazas, tomando en cuenta, donde sea aplicable, la forma, la marca de rompimiento y la inscripción; para cada
30 medición y la inscripción; para cada medición la

tableta y material particulado, respectivamente, se orienta en la misma manera con respecto a la dirección de aplicación de la fuerza (y la dirección de extensión en la cual está por medirse la resistencia a rompimiento). La medición se lleva a cabo en 10 tabletas y material particulado, respectivamente, teniendo cuidado de que todos los fragmentos se hayan removido antes de cada determinación. El resultado se expresa como los valores medio, mínimo y máximo de las fuerzas medidas, todas expresadas en Newton.

Una descripción similar de la resistencia a rompimiento (fuerza de rompimiento) puede encontrarse en USP. La resistencia a rompimiento alternativamente puede medirse de acuerdo al método descrito en la misma donde se establece que la resistencia a rompimiento es la fuerza requerida para causar que una tableta y material particulado, respectivamente, fallen (es decir, se rompan) en un plano específico. Las tabletas y material particulado, respectivamente, generalmente se colocan entre dos platinas, una de las cuales se mueve para aplicar suficiente fuerza a la tableta y material particulado, respectivamente, para causar fractura. Para tabletas redondas (sección transversal circular) y material particulado, respectivamente, la carga ocurre a través de su diámetro (algunas veces referida como carga diametral), y la fractura ocurre en el plano. La fuerza de rompimiento de las tabletas y material

particulado, respectivamente, se llama comúnmente en la presente dureza en la literatura farmacéutica; sin embargo, el uso de este término se confunde. En ciencia de material, el término

5 dureza se refiere a la resistencia de una superficie a penetración o indentación por una sonda pequeña. El término resistencia a aplastado también se utiliza frecuentemente para describir la resistencia de las tabletas y material particulado,

10 respectivamente, a la aplicación de una carga compresiva. Aunque este término describe la naturaleza real de la prueba de manera más exacta que lo que lo hace la dureza, implica que las tabletas y material particulado, respectivamente,

15 se aplastan en realidad durante la prueba, que con frecuencia no es el caso.

Alternativamente, la resistencia a rompimiento (resistencia a aplastado) puede medirse de acuerdo con WO 2008/107149, que puede

20 considerarse como una modificación del método descrito en la Farmacopea Europea. El aparato utilizado para la medición es preferentemente un probador de materiales "Zwick Z 2.5", $F_{\max} = 2.5 \text{ kN}$ con una extracción máxima de 1150 mm, que debería

25 establecerse con una columna y un husillo, un espacio detrás de 100 mm y una velocidad de prueba ajustable entre 0.1 y 800 mm/min junto con el software testControl. Un experto sabe como ajustar de manera apropiada la velocidad de prueba, por

30 ejemplo, a 10 mm/min, 20 mm/min, o 40 mm/min, por

ejemplo. La medición se realiza utilizando un pistón de presión con inserciones de atornillado y un cilindro (diámetro 10 mm), un transductor de fuerza, $F_{\max}$. 1 kN, diámetro = 8 mm, clase 0.5 de 10 N, clase 1 de 2 N para ISO 7500-1, con el certificado de prueba M del fabricante de acuerdo a DIN 55350-18 (fuerza gruesa Zwick $F_{\max}$ = 1.45 kN) (todos los aparatos de Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Alemania) con Orden No BTC-FR 2.5 TH. D09 para el probador, Orden No BTC-LC 0050N. P01 para el transductor de fuerza, Orden No BO 70000 S06 para el dispositivo centrador.

Cuando se utiliza el software testControl (testXpert V10.11), los siguientes establecimientos y parámetros ejemplificados se han revelado útiles:

posición LE: longitud de sujeción 150 mm.
Velocidad LE: 500 mm/min, longitud de sujeción después de pre-paso: 195 mm, velocidad de pre-paso: 500 mm/min, sin control de pre-fuerza-pre-fuerza: pre-fuerza 1N, velocidad de pre-fuerza 10 mm/min - datos de la muestra: sin forma de muestra, medir la distancia transversal de longitud 10 mm, sin entrada requerida antes de la prueba-prueba/fin de la prueba; velocidad de la prueba: controlada por posición 10 mm/min, cambio de velocidad de retraso: 1, umbral de caída de fuerza 50% $F_{\max}$, sin umbral de fuerza para pruebas de rompimiento, sin variación de longitud max, límite de fuerza superior: 600N-compensación de expansión: sin corrección de longitud de medición - acciones después de la

107

prueba: LE a fijarse después de la prueba, sin
descarga de muestra - TRS: memoria de datos:
intervalo de distancia TRS hasta rompimiento 1 μ m,
intervalo de tiempo TRS 0.1s, intervalo de fuerza
5 TRS 1N - máquina; controlador de distancia
transversal: extremo suave superior 358 mm, extremo
suave inferior 192 mm - espacio de prueba inferior.
La instalación paralela de la placa superior e
inferior debe asegurarse - estas partes no deben
10 tocarse durante o después de la prueba. Después de
la prueba, un espacio pequeño (por ejemplo, 0.1 o
0.2 mm) todavía debe estar presente entre dos
soportes en contacto íntimo con el material
particulado probado, representando el grosor
15 restante del material particulado deformado.

En una modalidad preferida, el material
particulado se considera como rompiéndose si se
fractura en al menos dos piezas separadas de
morfología comparable. La materia separada
20 teniendo una morfología diferente a aquella del
material particulado deformado, por ejemplo, polvo,
no se considera como piezas que califican para la
definición de rompimiento.

El material particulado de acuerdo a la
25 invención preferentemente muestra resistencia
mecánica sobre un amplio rango de temperatura,
además de la resistencia a rompimiento (resistencia
a aplastado) opcionalmente también suficiente
dureza, resistencia a producción, resistencia a
30 fatiga, resistencia a impacto, elasticidad de

impacto, resistencia a tracción, resistencia compresiva y/o módulo de elasticidad, opcionalmente también a bajas temperaturas (por ejemplo, por debajo de -24°C , por debajo de -40°C o
5 posiblemente incluso en nitrógeno líquido), para que sea virtualmente imposible de pulverizar por masticado espontáneo, trituración en un mortero, martilleo, etc. De esta manera, preferentemente, la resistencia comparativamente alta a rompimiento
10 del material particulado de acuerdo a la invención se mantiene incluso a temperatura baja o muy baja, por ejemplo, cuando la tableta se enfría inicialmente para incrementar su fragilidad, por ejemplo a temperaturas por debajo de -25°C , por
15 debajo de -40°C o incluso en nitrógeno líquido.

El material particulado de acuerdo a la invención se caracteriza por un cierto grado de resistencia a rompimiento. Esto no significa que el material particulado deba mostrar también un
20 cierto grado de dureza. Dureza y resistencia a rompimiento son propiedades físicas diferentes. Por lo tanto, la resistencia a alteración de la tableta no necesariamente depende de la dureza del material particulado. Por ejemplo, debido a su
25 resistencia a rompimiento, resistencia a impacto, módulo de elasticidad y resistencia a tracción, respectivamente, el material particulado preferentemente puede deformarse, por ejemplo, plásticamente, cuando se ejerce una fuerza externa,
30 por ejemplo utilizando un martillo, pero no puede

pulverizarse, es decir, desmoronarse en un alto número de fragmentos. En otras palabras, el material particulado de acuerdo a la invención se caracteriza por un cierto grado de resistencia a rompimiento, pero no necesariamente también por un cierto grado de estabilidad de la forma.

Por lo tanto, en el significado de la especificación, un material particulado que se deforma cuando se expone a una fuerza en una dirección de extensión particular pero que no se rompe (deformación plástica o flujo de plástico) preferentemente está por considerarse como teniendo la resistencia a rompimiento deseada en dicha dirección de extensión.

Material particulado preferido presente en las tabletas de acuerdo a la invención es aquel que tiene una resistencia a tracción adecuada según se determina por un método de prueba actualmente aceptado en la materia. Material particulado preferido adicional es aquel teniendo un Módulo de Young como se determina por un método de prueba de la técnica. Todavía material particulado preferido adicional es aquel teniendo un alargamiento aceptable en rompimiento.

Sin importar si el material particulado de acuerdo a la invención tiene una resistencia a rompimiento incrementada o no, el material particulado de acuerdo a la invención preferentemente muestra un cierto grado de deformabilidad. El material particulado contenido

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-distanciafuerza-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-distanciafuerza-desplazamiento correspondiente. En particular, la
15 Figura 5A 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
20 (9). El 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
25 ejerce fuerza del todo y de esta manera, no se despliega la gráfica en el diagrama de fuerza-distanciafuerza-desplazamiento abajo. Cuando se comienza la medición, la mordaza superior se mueve en dirección de mordaza inferior (8b),
30 preferentemente a una velocidad constante. La

Figura 5B 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 (9). Debido a su

5 deformabilidad, el material particulado (9) se aplana sin fracturarse. El diagrama de fuerza-distanciafuerza-desplazamiento indica que después de una reducción del desplazamiento d_0 de la mordaza superior (8a) y mordaza inferior (8b) por

10 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

15 el material particulado (9) causa deformación adicional, aunque el material particulado (9) no se fractura. El diagrama de fuerza-distanciafuerza-desplazamiento indica que después de una reducción del desplazamiento d_0 de la mordaza superior (8a) y

20 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

25 fuerza en el diagrama de fuerza-distanciafuerza-desplazamiento.

En contraste, la Figura 6 ilustra de manera esquemática la medición y el diagrama de fuerza-distanciafuerza-desplazamiento correspondiente de

30 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 situación inicial al comienzo de la
medición. El material particulado muestra
5 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
10 (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
15 en el diagrama de fuerza-distanciafuerza-
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
20 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
25 ligeramente sin fracturarse. El diagrama de
fuerza-distanciafuerza-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
30 $d_1 = d_0 - x_1$, 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
5 repentina del material particulado comparativo (9). El diagrama de fuerza-distanciafuerza-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
10 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
15 la fuerza en el diagrama de fuerza-distanciafuerza-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-
20 distanciafuerza-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
25 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-distanciafuerza-
30 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 el diagrama de fuerza-distanciafuerza-

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
5 desplazamiento d de la mordaza superior (8a) y 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
10 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
15 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
20 en el diagrama de fuerza-distanciafuerza-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
25 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
30 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
5 500 N, y en particular al menos 625 N, o al menos
750 N, o al menos 875 N, o 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
10 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-distanciafuerza-
15 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)
20 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
25 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
30 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
5 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
10 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
15 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 90% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \leq 0.9 \cdot d_0$), preferentemente a lo mucho
20 80% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \leq 0.8 \cdot d_0$), 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, $d \leq 0.6 \cdot d_0$),
25 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, $d \leq 0.4 \cdot d_0$), a lo sumo preferentemente a lo mucho 30% del
30 desplazamiento original d_0 (es decir, $d \leq 0.3 \cdot d_0$).

d_0), y en particular a lo mucho 20% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \leq 0.2 \cdot d_0$), o a lo mucho 15% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \leq 0.15 \cdot d_0$), a lo mucho 10% del
5 desplazamiento original d_0 (es decir, $d \leq 0.1 \cdot d_0$), o a lo mucho 5% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \leq 0.05 \cdot d_0$).

Preferentemente, el material particulado contenido en la tableta de acuerdo a la invención
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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 5 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 10 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 15 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 20 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 25 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 30 desplazamiento original d_0 (es decir, $d \geq 0.6 \cdot d_0$).

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 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 al menos 0.05 mm o al menos 0.10 mm, preferentemente al menos 0.15 mm o 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 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*

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 la materia que tiene implicaciones estructurales 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 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 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 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 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

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
5 productos de liberación inmediata típicamente 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
10 para la mayoría de los productos de liberación inmediata.

Preferentemente, bajo condiciones fisiológicas la tableta de acuerdo a la invención se ha liberado después de 30 minutos al menos 70%,
15 más preferentemente al menos 75%, todavía más 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
20 originalmente contenido en la tableta.

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
25 preferentemente al menos 76%, aún más 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.

30 Los perfiles de liberación preferidos

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

5

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

Preferentemente, el perfil de liberación, el fármaco y los excipientes farmacéuticos de la 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 "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 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 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

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
5 paletas equipado con plomo, 50 rpm, 37 ± 5 °C, 900 mL fluido intestinal estimulado pH 6.8 (regulador de fosfato) o pH 4.5. En una modalidad preferida, la velocidad rotacional de la paleta se incrementa a 75 rpm.

10 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
15 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
20 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
25 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,
30 "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.

5 Preferentemente, la tableta de acuerdo a la invención tiene bajo condiciones *in vitro* un tiempo de desintegración medido de acuerdo con la Farmacopea Europea de a lo mucho 5 minutos, más preferentemente a lo mucho 4 minutos, todavía más
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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 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 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 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					
- 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
- 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
- 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

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
5 particulado que se fabrica por compresión convencional en una primer etapa y después se calienta arriba de la temperatura de ablandamiento del óxido de polialquileno en el material particulado en una segunda etapa para formar
10 tabletas duras. En estos aspectos, termoformación 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
15 caliente.

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
20 derretimiento preferentemente proporciona un 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
25 logra por medio de una boquilla y un perforador, 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
30 masa monolítica mostrando temperatura ambiente, que

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.

5 Este corte puede realizarse por técnicas usuales, 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
10 a temperatura ambiente, es decir, después de que el 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
15 cortar el filamento extruido inmediatamente después 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
20 se realiza preferentemente al transportar opcionalmente el filamento extruido aún caliente por medio de correas transportadoras, permitiéndole enfriar y solidificarse, y subsiguientemente cortarlo en material particulado extruido.
25 Alternativamente, la formación puede tener lugar 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
30 posible someter los filamentos extruidos a la etapa

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
5 extrusor de tornillo doble.

El material particulado de acuerdo a la invención puede producirse por diferentes procesos, los particularmente preferidos de los cuales se explican en mayor detalle abajo. Varios procesos
10 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
15 2006/082099.

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;
20 (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
25 polialquileno hasta su punto de ablandamiento;

(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
30 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;

5 (e) opcionalmente formar el material particulado; y

(f) opcionalmente proporcionar un revestimiento de película.

Puede suministrarse calor directamente, por
10 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
15 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,
20 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))
25 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
30 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,
5 por medio de una prensa formadora de tabletas comprendiendo boquilla y perforadores de forma apropiada.

Un proceso particularmente preferido para la fabricación del material particulado de acuerdo
10 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
15 del extrudato.

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
20 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
- 25 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
30 el extrusor.

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
5 o mezclador compulsorio.

La mezcla, preferentemente derretida, se ha 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
10 al menos una superficie interior.

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
15 tornillos (extrusores de tornillo doble) se 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,
20 causados por humedad atmosférica) pueden estar presentes.

El extrusor preferentemente comprende al menos dos zonas de temperatura, con calentamiento de la mezcla al menos hasta el punto de
25 ablandamiento del óxido de polialquileno 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,
30 el rendimiento es de 0.5 kg/hora a 3.5 kg/hora. En

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 barías. La presión superior de la boquilla 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.

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 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. 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 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

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
5 típicas son 120°C y 150°C.

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*
10 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
15 extrudatos por medio de cuchillos revolventes o giratorios, alambres, cuchillas o con la ayuda de cortadores láser.
20

Preferentemente, el almacenamiento intermedio o final del extrudato opcionalmente
25 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
30 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 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.

5 Preferentemente, la extrusión se realiza por medio de extrusores de tornillo doble o extrusores de engranaje planetario, extrusores de tornillo doble (co-giratorios o giratorios a la inversa) prefiriéndose particularmente.

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

15 El proceso para la preparación del material 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.

20 Particularmente es ventajoso si el compuesto intermediario de esta manera obtenido, por ejemplo, el filamento obtenido por extrusión, muestra propiedades uniformes. Particularmente deseables son la densidad uniforme, distribución uniforme del
25 compuesto activo, propiedades mecánicas uniformes, porosidad uniforme, apariencia uniforme de la superficie, etc. Solamente bajo estas circunstancias la uniformidad de las propiedades farmacológicas, tales como la estabilidad del
30 perfil de liberación, pueden asegurarse y la

cantidad de rechazo puede mantenerse baja.

Preferentemente, el material particulado de acuerdo a la invención puede considerarse como "pastillas extruidas". El término "pastillas
5 extruidas" tiene implicaciones estructurales que se entienden por expertos en la materia. Un experto en la materia sabe que las formas de dosificación en pastilla pueden prepararse por un número de técnicas, incluyendo:

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

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

"Pastillas extruidas" pueden distinguirse de otros tipos de pastillas, ya que las pastillas extruidas típicamente tienen una forma diferente.
25 La forma de las pastillas extruidas típicamente son más similares a varilla cortada que las perfectamente redondas.

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

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

10 Las diferencias estructurales entre "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
15 farmacológicos. Por lo tanto, un experto en la técnica de formulación farmacéutica no consideraría "pastillas extruidas" por ser equivalentes a "pastillas aglomeradas".

Las tabletas de acuerdo a la invención
20 pueden prepararse por cualquier método 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
25 ejemplo, se combinan y/o granulan (por ejemplo, granulan en húmedo), con material matriz y la mezcla resultante (por ejemplo, combinada o granulada) se comprime entonces, preferentemente en
30 moldes, para formar tabletas. También se contempla que el material particulado en la presente descrito

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
5 alta granulación cortante, seguida por compresión.

Cuando las tabletas de acuerdo a la invención se fabrican por medio de una prensa excéntrica, la fuerza de compresión está preferentemente dentro del rango de desde 5 a 15
10 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
15 aproximadamente 13 kN.

Las tabletas de acuerdo a la invención pueden comprender opcionalmente un revestimiento, por ejemplo, un revestimiento cosmético. El revestimiento se aplica preferentemente después de
20 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
25 comercialmente disponibles de Colorcon.

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
30 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
5 preferentemente al menos 99.4% y en particular al
menos 99.6%, de su contenido original antes de
almacenamiento. Los métodos adecuados para medir
el contenido del compuesto farmacológicamente
activo en la tableta se conocen por el experto. En
10 este aspecto se hace referencia a la Farmacopea
Europea o USP, especialmente a análisis HPLC de
fase inversa. Preferentemente, la tableta se
almacena en contenedores cerrados, preferentemente
sellados.

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

El material particulado y tabletas de
acuerdo a la invención pueden utilizarse en
20 medicina, por ejemplo, como un analgésico. El
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
25 analgésico.

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
30 invención se refiere al uso de una tableta como se

describe arriba para evitar u ocultar el abuso del compuesto farmacológicamente activo contenido en la misma.

Un aspecto adicional de acuerdo a la
5 invención se refiere al uso de una tableta como se describe arriba para evitar u ocultar la sobredosis no intencional del compuesto farmacológicamente activo contenido en la misma.

En este aspecto, la invención también se
10 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
15 trastorno, previniendo así una sobredosis del compuesto farmacológicamente activo, particularmente debido a trituración de la tableta por acción mecánica.

20 EJEMPLOS

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

Ejemplo 1:

25 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
30 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 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 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 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
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
barniz AMB	-	-	-	-	-	3.88	-	-	-
revestimiento de película									

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:

	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

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

El compromiso más prometedor entre
5 capacidad de formación de tabletas y tamaño se
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
10 conformidad del paciente, aunque la proporción en
peso relativa de material particulado a material
matriz de aproximadamente 1:1 parece ventajosa con
respecto al tiempo de desintegración y tiempo de
disolución.

15 Ejemplo 4-1:

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

Los gránulos teniendo la siguiente
composición se preparan para fabricar pastilla-
20 tabletas. Los gránulos a salir de la fase, es
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
25 fabrican "manualmente" (los componentes se pesan
por separado para cada tableta y se mezclan
directamente antes de la formación de tabletas)
utilizando una prensa de estación única (Korsch
EK0):

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 substancial 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

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.

10 Las siguientes composiciones se procesan 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:

	liberado después de 30 mins.	excipiente	Fastillas Tramadol	Avicel 101	Lactosa	Mg- estearato	PVP CL	Esmag preg	Primojel	NaCMC	Material compactado (fuerza de compresión 20-25kN)	Superficie de tableta (fuerza de compresión 7.5 kN)	Desinte- gración	reves- tida con película	forma
a	87.4 (5 kN)		50.00%	22.25%	22.25%	0.50%	5.00%				OK	-	+	no	Redonda 12 mm biplana (5 kN y 10 kN), oblonga 7x17 mm (7.5 kN)
b	64.1		50.00%	45.00%			5.00%				OK	0	+	no	Redonda 12 mm biplana
c	n.d.	15% de PEG6000	50.00%	29.5%		0.50%	6.00%				OK	-	-	no	Redonda 12 mm biplana
d	87.7		50.00%	45.00%				5.00%			ligeramente inestable	++	++	no	Redonda 12 mm biplana
e	72.2		50.00%	45.00%						5.00%	OK	0	+	no	Redonda 12 mm biplana
f	n.d.		50.00%	45.00%					5.00%		OK	0	-	no	Redonda 12 mm biplana
g	n.d.	15% de NaHCO ₃ 10% de ácido cítrico	50.00%	26.00%							agrega fuerza a la matriz	-	-	no	Redonda 12 mm biplana
i	71.1	1% de xantano	50.00%	44.00%			5.00%				sólo podrá compactarse con dificultades	-	0	no	Redonda 12 mm biplana
j-1	77.4	45% de Prosolv SMCCHD60	50.00%				5.00%				OK	+	++	no	Redonda 12 mm biplana
j-2	81.2	50% de Prosolv SMCCHD60	50.00%								OK	0	++	no	Redonda 12 mm biplana
k	28.4	45% de Parteck	50.00%				5.00%				OK	0	+	no	
l	n.d.	50% de Zaldiar tableta efervescente	50.00%								agrega fuerza a la matriz	-	-	no	Redonda 12 mm biplana
m	77.6		50.00%	22.25%	22.25%	0.50%				5.00%	OK	+		no	Redonda 12 mm biplana
m'	89.9		50.98%	21.81%	21.81%	0.46%				4.90%	OK	+		si	Redonda 12 mm biplana
n	78.2		50.00%	22.25%	22.25%	0.50%		5.00%			OK	0		no	Redonda 12 mm biplana

5

10

15

20

25

30

Se investigan las características de liberación de las tabletas que contienen el

n'	92.9		50.98%	21.81%	21.81%	0.49%		4.90%			OK	0		si	Redonda 12 mm biplana
n''	86.3		50.98%	21.81%	21.81%	0.49%		4.90%			OK	0		si	pentagonal
o	60.0	45% de Prosolv SMCCHD90	50.00%							5.00%	OK	0		no	Redonda 12 mm biplana
o'	90.5	44.12% de Prosolv SMCCHD90	50.98%							4.90%	OK	0		si	Redonda 12 mm biplana
o''	75.4	44.12% de Prosolv SMCCHD90	50.98%							4.90%	OK	0		si	pentagonal
p	74.3	45% de Prosolv SMCCHD90	50.00%					6.00%			OK	0		no	Redonda 12 mm biplana
p'	93.5	44.12% de Prosolv SMCCHD90	50.98%					4.90%			OK	0		si	Redonda 12 mm biplana
q	54.3		50.00%	42.50%						7.50%	OK	0		no	Redonda 12 mm biplana
q'	60.2		50.98%	41.67%						7.35%	OK	0		si	Redonda 12 mm biplana
r	69.3		50.00%	42.50%					7.50%		OK	0		no	Redonda 12 mm biplana
r'	84.8		50.98%	41.67%					7.35%		OK	0		si	Redonda 12 mm biplana
u	39.9	50% de MicrocelLac	50.00%											no	Redonda 12 mm biplana
u'	70.3	50% de MicrocelLac	50.00%											si	Redonda 12 mm biplana
v	78.6	50% de EASYtab SP	50.00%											no	Redonda 12 mm biplana
v'	93.5	50% de EASYtab SP	50.00%									+	+	si	Redonda 12 mm biplana
w	n.d.	50% de EASYtab SP	50.00%									+	++	no	Redonda 12 mm biplana
w'	n.d.	50% de EASYtab SP	50.00%											si	Redonda 12 mm biplana

++ buena, + satisfactoria, 0 aceptable, - deficiente, -- inaceptable

152

material matriz de esta manera compactado. Los resultados se representan en la Figura 4 (900 mL HCl, 50 rpm, aparato de paletas sin plomo).

Ejemplo 4-3:

5 Ya que el método de pegado no es estado de la técnica para granulación en seco, las pruebas correspondientes concernientes a la granulación en seco se conducen por medio de un compactador de rodillo. Esto tiene la ventaja de que todos los
10 parámetros relevantes (desplazamiento de rodillo, fuerza de compresión, tamaño del granulador) pueden ajustarse de tal manera que se obtiene un granulado que tienen las propiedades deseadas (tamaño de partícula, dureza, capacidad de compresión,
15 densidad).

Parámetros (Gerteis MiniPactor):

desplazamiento de rodillo: 2 a 3 mm

velocidad de revolución: 2 a 5 rpm

fuerza de compactación: 3 a 15 kN/cm

20 tamaño de pantalla: 1.0 a 1.25 a 1.5 a 2.0 mm

Los compactos de esta manera preparados (granulados secos) se mezclan con material particulado y se comprimen en tabletas. En la mezcla, el lubricante (estearato de magnesio y
25 estearilfumarato de sodio, respectivamente) se agrega como un excipiente externo no contenido en los compactos ni en el material particulado.

Grupo	#1	#2	#3	#4	#5
Avicel PH 101	95.00%		50.00%		
Esma Spreng	5.00%				
Prosolv SMCC HD 90		95.00%		100.00%	
Na-CMC		5.00%			
Monohidrato de Lactosa 230			50.00%		
Prosolv Easytab					100.00%

Los experimentos revelaron que las tabletas
5 hechas de compactos y hechas de granulados pegados
muestran una liberación similarmente rápida.

Experimentos de confirmación:

Grupo	#6	#7	#8	#9	#10	#11	#12
Avicel PH 101	89.5%	94.5		89%	89.50%		89.70%
Avicel DG						89.5%	
Esma Spreng	10.00%	5%					
Prosolv SMCC HD 90			87.5%				
Na-CMC			12%				
PVP CL				10%	10%	10%	10%
Na-estearilfumarato				1%			
estearato de Mg	0.5	0.5	0.5%		0.5	0.5%	0.3%

Las tabletas (500 mg) se preparan del
material particulado de acuerdo al Ejemplo 2-5 (250
mg) y el material matriz de acuerdo al Ejemplo 4-3
#12 (250 mg).

La liberación *in vitro* se determina de
acuerdo a la Farmacopea Europea:

tiempo	% liberado (n=6)
0	0.0
5	56.8
10	83.4
15	93.3
20	98.1
25	99.9
30	101.1
35	101.4
40	101.7
45	101.9
50	102.0
55	102.0
60	102.0

La liberación *in vitro* de las tabletas se compara con un producto comercial no resistente a alteración que contiene Tapentadol HCl (tabletas
5 revestidas con película). Después de 30 minutos (de acuerdo a la Farmacopea Europea 2.9.3), ambas formulaciones liberaron la cantidad completa del ingrediente farmacológicamente activo (100%).

Ejemplo 5:

10 Las propiedades mecánicas de pastillas neutrales comerciales, convencionales se investigan bajo las siguientes condiciones:

	5-1 (comparativo)	5-2	5-3
15 producto	pastillas neutrales (Hans G. Werner GmbH & Co.)	pastillas tramadol TRF IR	pastillas tramadol TRF IR
Tramadol HCl		46.59% en peso	4.17% en peso
PEG 6000		8.31% en peso	8.33% en peso
vitamina E		0.10% en peso	0.20% en peso
PEO		45.00% en peso	87.30% en peso
Diámetro de pastillas	0.85 mm - 1.00 mm		
Equipo de prueba	Zwick/Roell		
20 tipo	BTC-FR2.5TH.D09		
sensor de fuerza	KAF-TC/2.5 kN		
aplicaciones de software	testXpert V10.11		
equipo de medición	placa 2.5 cm x 9.0 cm + ambos 2.0 cm x 4.0 cm		
velocidad	10 mm/min		
extremo suave	192 mm	192 mm	192 mm

25 Se miden la reducción del desplazamiento entre la placa y ambos x en mm (= "compresión [c]") y la fuerza correspondiente f en N. La fuerza máxima f_{max} medida durante la medición y la reducción correspondiente de desplazamiento x_{max} se
30 resumen en la tabla de abajo:

155

5

	5-1 (Figura 7)		5-2 (Figura 8)		5-3 (Figura 9)	
	f_{max} [N]	x_{max} [mm]	f_{max} [N]	x_{max} [mm]	f_{max} [N]	x_{max} [mm]
promedio	5.272	0.01	587.285	0.87	588.255	0.89
s	2.129	0.03	2.320	0.06	2.897	0.05
v	40.37	198.70	0.40	6.73	0.49	5.13
min	2.260	0.00	585.226	0.82	583.385	0.82
max	8.432	0.08	592.581	1.00	592.413	0.96

10 Está claro a partir de los datos anteriores
que el material comparativo particulado del ejemplo
5-1 se rompe a fuerzas muy bajas de solamente
aproximadamente 5 N y puede deformarse por menos de
0.1 mm. En contraste, el material particulado
inventivo de los ejemplos 5-2 y 5-3 no se rompe del
15 todo, y puede deformarse (aplanarse) por más de 0.8
mm.

Los diagramas de fuerza-desplazamiento
correspondientes se muestran en las Figuras 7, 8 y
9, respectivamente.

20

REIVINDICACIONES

1. Una tableta a prueba de alteración comprendiendo (i) un material matriz en una cantidad de más de un tercio del peso total de la
5 tableta; y (ii) una pluralidad de material particulado en una cantidad de menos de dos tercios del peso total de la tableta; en donde el material particulado comprende un compuesto farmacológicamente activo y un óxido de
10 polialquileno; y forma una fase discontinúa dentro del material matriz.

2. La tableta de acuerdo a la reivindicación 1, que proporciona bajo condiciones *in vitro* liberación inmediata del compuesto
15 farmacológicamente activo de acuerdo con la Farmacopea Europea

3. La tableta de acuerdo a la reivindicación 1 o 2, que tiene bajo condiciones *in vitro* un tiempo de desintegración medido de acuerdo
20 con la Farmacopea Europea de a lo mucho 3 minutos.

4. La tableta de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el contenido del material matriz es al menos 40% en peso, en base al peso total de la tableta.

25 5. La tableta de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto farmacológicamente activo es un opioide.

6. La tableta de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el
30 material particulado tiene un diámetro promedio de

157

aproximadamente 1000 ± 250 μm y/o una longitud promedio de aproximadamente 750 ± 250 μm .

7. La tableta de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto farmacológicamente activo se dispersa en el óxido de polialquileno.

8. La tableta de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el contenido del óxido de polialquileno es al menos 25% en peso, en base al peso total de un material particulado.

9. La tableta de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el contenido del compuesto farmacológicamente activo es al menos 25% en peso, en base al peso total de un material particulado.

10. La tableta de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el material particulado se extruye por derretido en caliente.

11. La tableta de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el material particulado se reviste con película.

12. La tableta de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el material matriz también está presente en forma de material particulado.

13. La tableta de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el material matriz se compacta o granula en seco.

14. La tableta de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el material matriz comprende aglutinante, relleno, desintegrante y/o lubricante.

5 15. La tableta de acuerdo a la reivindicación 14, en donde el desintegrante se retícula.

RESUMEN

La invención se refiere a una tableta a prueba de alteración comprendiendo (i) un material matriz en una cantidad de más de un tercio del peso total de la tableta; y (ii) una pluralidad de material particulado en una cantidad de menos de dos tercios del peso total de la tableta; en donde el material particulado comprende un compuesto farmacológicamente activo y un óxido de polialquileno; y forma una fase discontinúa dentro del material matriz.

Fig. 1

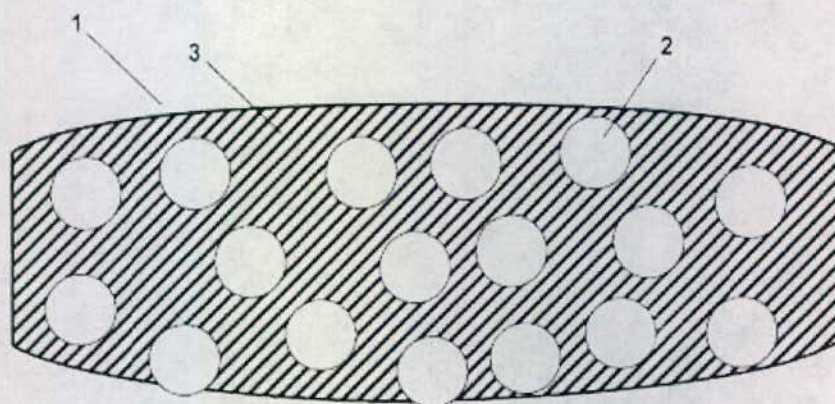
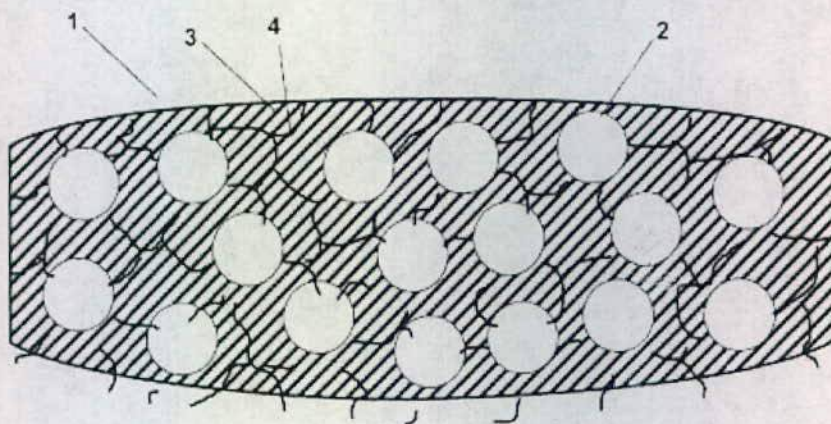


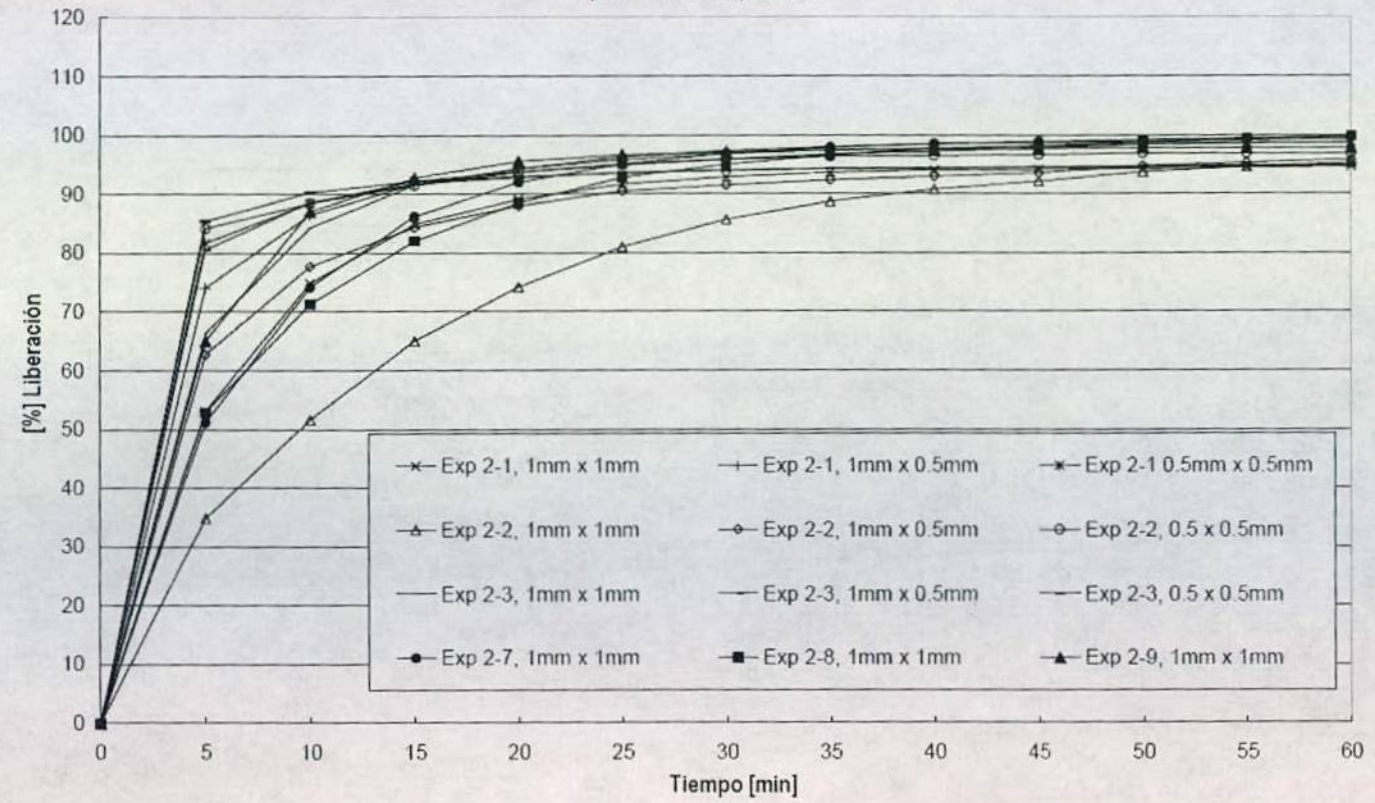
Fig. 2



162

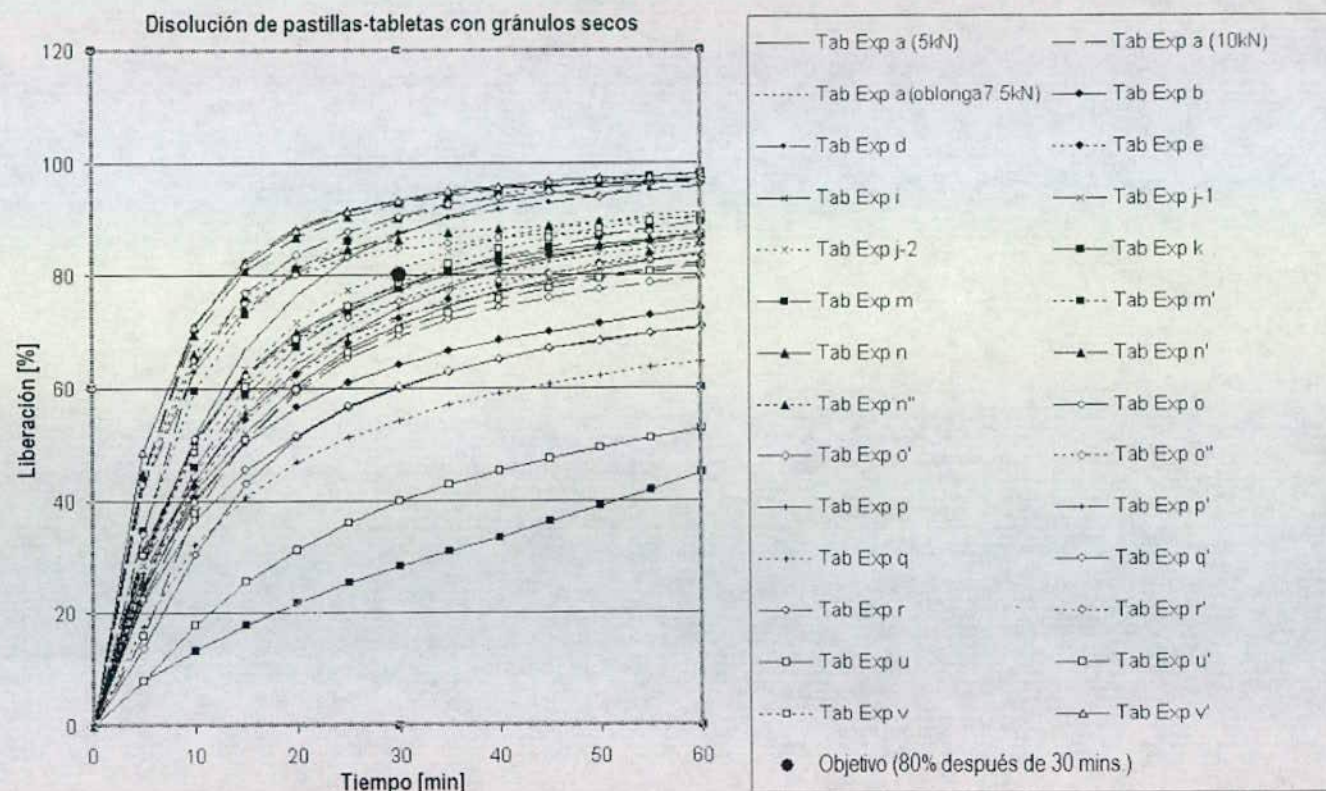
Fig. 3

Optimización de pastillas



103

Fig. 4



18

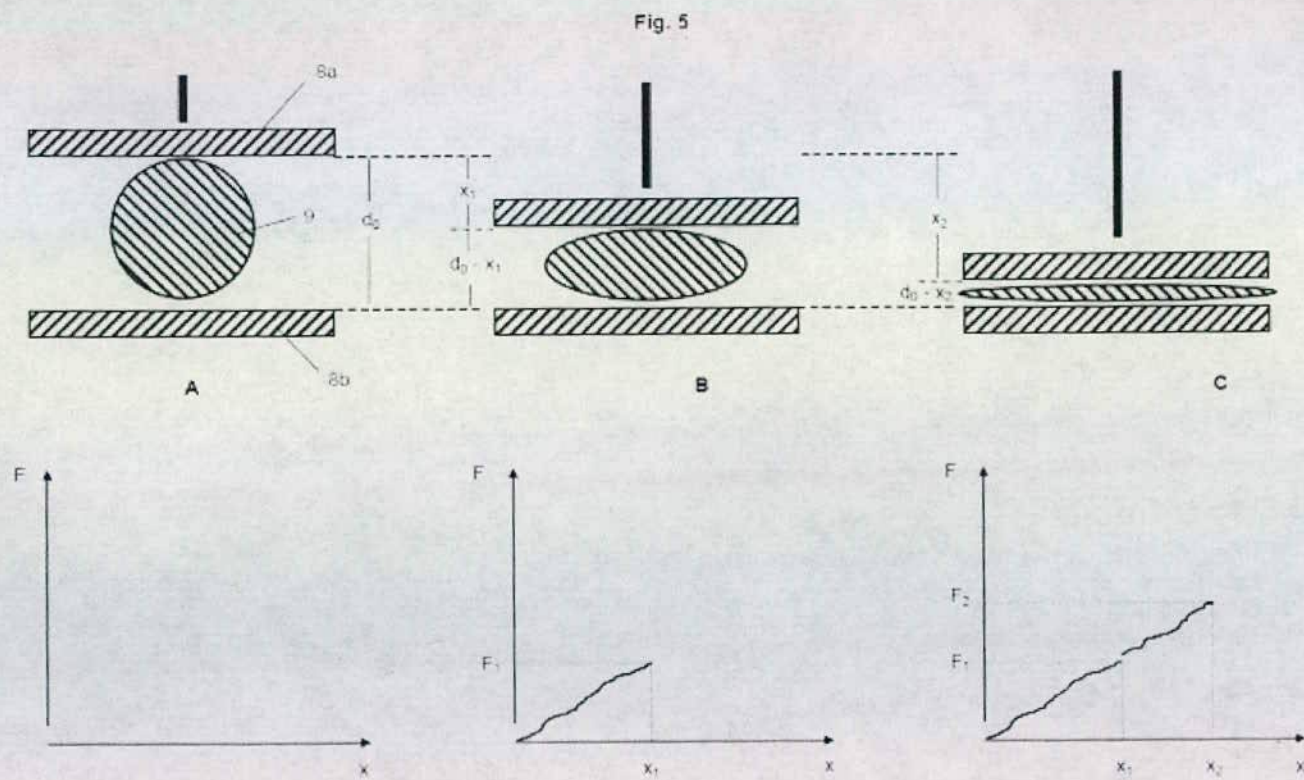
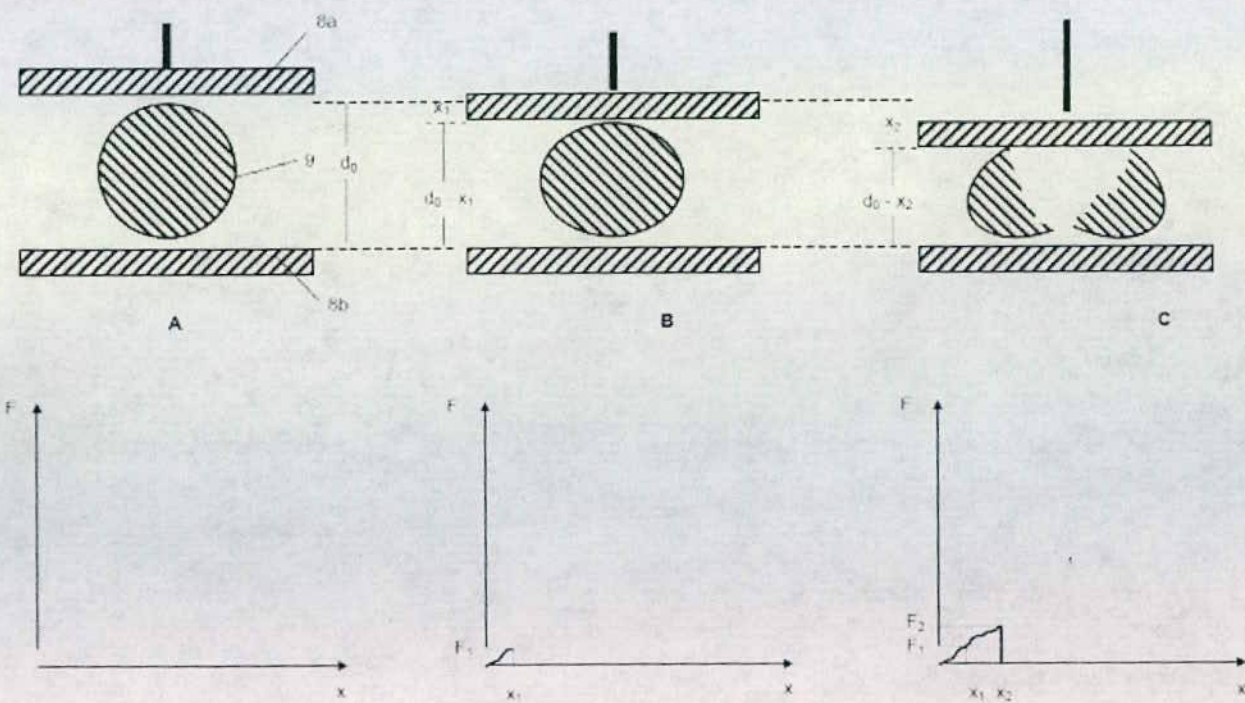


Fig. 6



166

Fig. 7

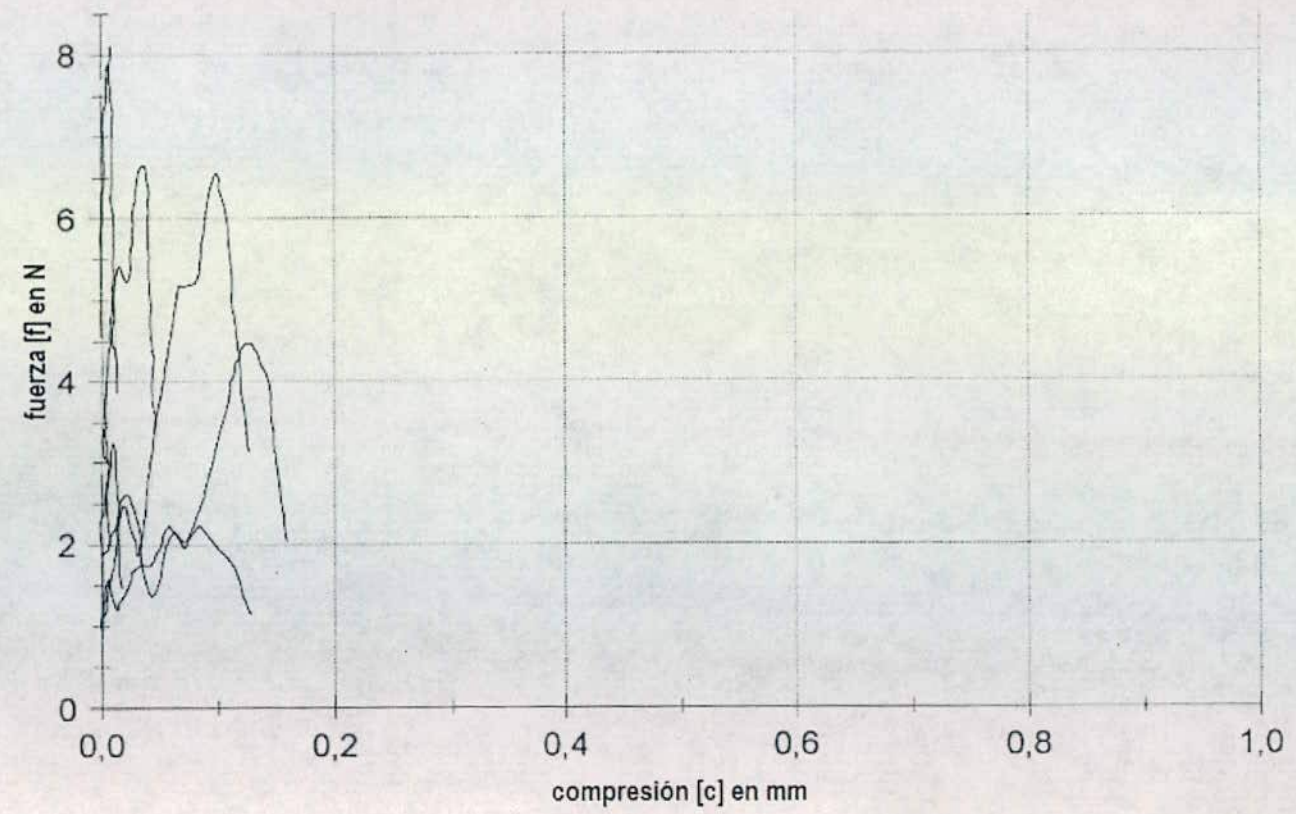
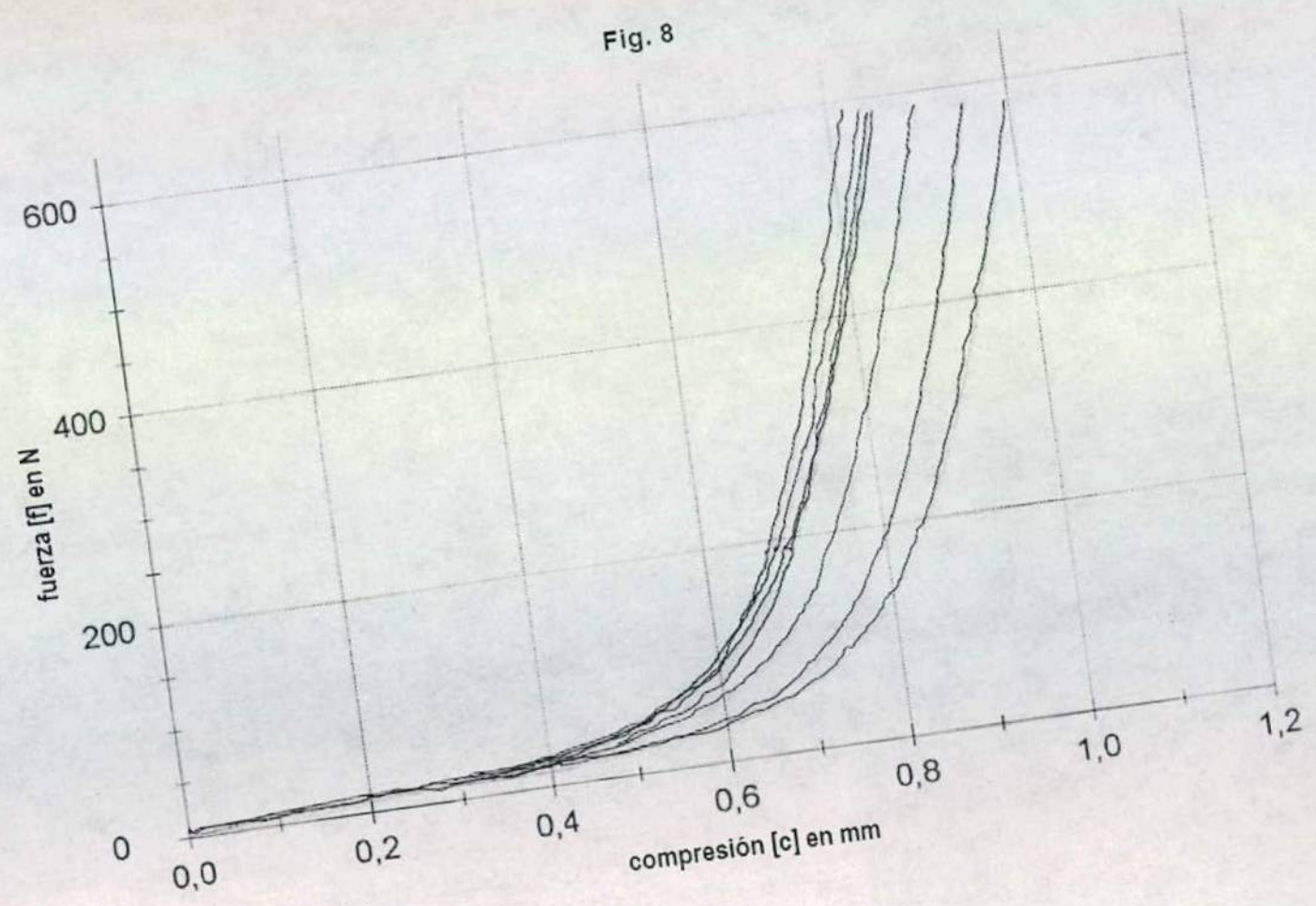
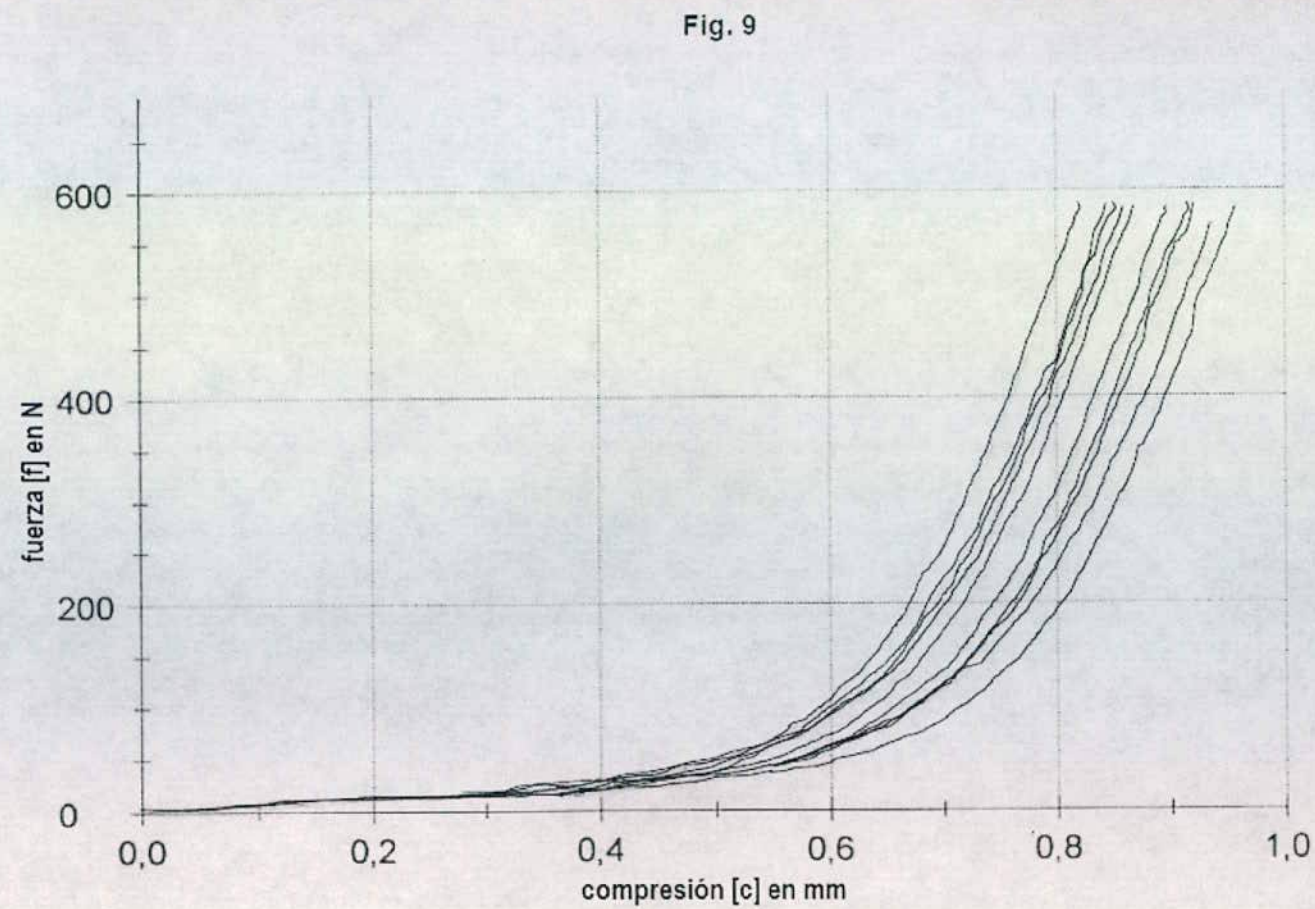


Fig. 8



8 / L

162



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(10) International Publication Number
WO 2013/017242 A1

(43) International Publication Date
7 February 2013 (07.02.2013)

- (51) International Patent Classification:
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/00 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2012/003196
- (22) International Filing Date:
27 July 2012 (27.07.2012)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
11 006 253.6 29 July 2011 (29.07.2011) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US): GRÜN-
ENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6, 52078
Aachen (DE).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): SCHWIER, Sebasti-
an [DE/DE]; Münsterstraße 44d, 52076 Aachen (DE).
HAUPTS, Marcel [DE/DE]; Schlossberg 28, 52222 Stol-
berg (DE). RÜTTGERS, Udo [DE/DE]; Hastenrather Str.
3A, 52222 Stolberg (DE). BARNSCHIED, Lutz
[DE/DE]; Kornblumenweg 30, 41239 Mönchengladbach
(DE). PÄTZ, Jana [DE/DE]; Muffendorfer Hauptstrasse
28, 53177 Bonn (DE).
- (74) Agent: BÜLLE, Jan; Kutzenberger & Wolff, Theodor-
Heuss-Ring 23, 50668 Köln (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, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: TAMPER-RESISTANT TABLET PROVIDING IMMEDIATE DRUG RELEASE

(57) Abstract: The invention relates to a tamper-resistant tablet comprising a matrix material in an amount of more than one third of the total weight of the tablet; and a plurality of particulates in an amount of less than two thirds of the total weight of the tablet; wherein said particulates comprise a pharmacologically active compound and a polyalkylene oxide; and form a discontinuous phase within the matrix material.

WO 2013/017242 A1

169
171

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

KUTZENBERGER WOLFF & PARTNER
Theodor-Heuss-Ring 23
D-50668 Cologne
ALLEMAGNE

EINGEGANGEN

20. Nov. 2013

KUTZENBERGER WOLFF & PARTNER
FRIST

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

19.11.2013

Applicant's or agent's file reference
GRA3571-WOJBdk

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2012/003196

International filing date (day/month/year)
27.07.2012

Priority date (day/month/year)
29.07.2011

Applicant
Grünenthal GmbH

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

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

Christensen, Jette
Tel. +49 89 2399-8052



170
172

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 GRA3571-WOJBdk		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA416
International application No. PCT/EP2012/003196		International filing date (day/month/year) 27.07.2012		Priority date (day/month/year) 29.07.2011
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>9</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/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C 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		Date of completion of this report		
27.05.2013		19.11.2013		
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 Hillers, Nathalie Telephone No. +49 89 2399-7857		



171
773

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2012/003196

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) and (b))
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

1-78 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 as originally filed

Drawings, Sheets

1-8 as originally filed

- ☐ a sequence listing - 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 either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):

5. ☐ This report has been established:

- ☐ taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
- ☐ without taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.4bis and 70.2(e)).

172
AA

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2012/003196

6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

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>1-15</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-15</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

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 I

Basis of the report

- 1 Reference is made to the following documents; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure. Unless otherwise specified, the relevant passages are those mentioned in the search report:

- D1 US 2009/004267 A1 (ARKENAU-MARIC ELISABETH [DE] ET AL) 1 January 2009 (2009-01-01)
- D2 US 2010/151028 A1 (ASHWORTH JUDY [DE] ET AL) 17 June 2010 (2010-06-17)
- D3 US 2008/311205 A1 (HABIB WALID A [US] ET AL) 18 December 2008 (2008-12-18)

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- 2 Severe clarity objections (Art.6 PCT)
- 3 The objection, as to claims 2 and 3 are not allowable because they define a desiderata, is mute.

As disclosed in present p.3 §5, "it is an object according to the invention to provide tamper-resistant pharmaceutical dosage forms (such as **tamper-resistant tablets**) that provide rapid release of the pharmacologically active compound" (**emphasis added**).

It seems that the feature "**rapid release**" is a feature essential to the invention. Therefore it must somehow be incorporated into claim 1 so that this latter contains all the technical features essential to the invention.

However the term "rapid" is a **relative term** which is prone to unclarity because it does not permit to delimit with precise boundaries the scope, i.e. it is not possible to compare the release rate of present tablet with the capsule of D1 (87% in 45 min), which can indeed also be considered as a "rapid release composition".

The applicant is respectfully reminded that **where patentability depends on a technical effect**, the claims must be so drafted as to include all the technical features of the invention which are essential for the technical effect.

- 4 For the chemist there is no difference between the term "polyalkylene oxide" and the term "polyalkylene glycol", herein referred as compound A.

However depending on the molecular weight compound A will have different properties: at higher molecular weight it is used as gel-forming agent as tamper-resistant means (see p.16 L.15-18, p.32 L.1-27); at lower molecular weight it is used as plasticizer (see p.37 L.26-29).

Therefore the use of the terms "polyalkylene oxide" and "polyalkylene glycol" **without** the specification on the molecular weight number in the present claims lacks clarity.

As long as the objection of lack of clarity is not overcome, the present authority will not make any difference between both terms.

It should bear in mind that an unclear term cannot be used by the applicant to distinguish his invention from the prior art.

- 5 Unjustified broadening

Definitions in claim 1 such as "a tamper-resistant tablet", "a pharmacologically active compound", and "matrix material" have an extreme broad scope.

The description of the present application discloses in the examples only the use of a specific "coating polymer(s)", "matrix material", "active agents" etc...

Thus claim 1 is not supported by the description as required by Article 6 PCT, as its scope is broader than justified by the description.

The applicant should restrict to those specific embodiments.

- 6 Registered Marks

If present application contains registered trademarks (see for example on p.62 "Galen", "Alvicel", "Gelcarin", on p.64 "Esmaspreng", "Primojel", p.67 "Prosolv SMCHD 90", "Prosolv Easytab" etc...), they should be acknowledged as such.

- 7 Inventive step

- 8 Effects not convincingly demonstrated

175
T77

-The applicant argued in the reply of 29.05.2013 (see item 3.4 on p.5 L.10-12) that *"it has been unexpectedly found that after 30 minutes (according to Ph. Eur.), both formulations release the entire amount of the pharmacologically active ingredient (100%)"*.

The present authority does not share this point of view since there is absolutely no information with regard to *"the non-tamper resistant commercial product containing Tapentadol HCl (film coated tablets)"* (see present p.76 last paragraph). Therefore it is not possible to check whether the present tested multiparticulate tablet (made of 50% by weight of particulates according to Example 2-5 and 50% by weight of a matrix material according to Example 4-3) can meaningfully be compared with the above mentioned commercial product. Therefore there is no conclusion on the technical contribution that could be made departing from present tamper-resistant multiparticulate tablets.

-Further the applicant put forward (see item 3.5 on p.5) that *"it has been surprisingly found that the release profile of the tamper resistant tablets containing matrix material may be improved compared to the release profile profiles of the particles alone. When comparing the release profile of the tablets under item 3.4 above with the release profile of the pellets under item 3.5 above, it is evident that the isolated pellets provide complete release (100%) within about 60 minutes, whereas the matrix tablets already provide a complete release (100%) within this time."*

The present authority is of the opinion that the "tablets under item 3.4" (containing 50% by weight of pellets according to **Example 2-5** and 50% by weight of a matrix material according to Example 4-3- see p.76 Example 4-4) cannot be compared with the isolated "pellets under item 3.5" because none of these isolated pellets represent Example 2-5, i.e. the pellets used in the tablet under item 3.4 (= Example 4-4).

-Further the applicant added (see p.6 §2): *"Therefore it appears that the matrix material at a content of more than one third according to claim 1 of the present application unexpectedly contributes to an improved release rate of the tamper resistant tablet"*.

On top of the previous comment the present authority does not share this opinion because the type and quantity of the ingredients used in the matrix will much more have an impact on the release rate than the feature "a matrix material in an amount of more than one third of the total weight of the tablet". So if a matrix contains ingredients that permit a release rate which is less

rapid than the release rate of the tablet under item 3.4 (=example 4-4), the applicant's finding is not true anymore, that is to say a matrix content of more than one third does not contribute to an improved release rate of the tamper resistant tablet.

- 9 The subject-matter of present claim 1 differs from the exemplified dosage forms according to D1 (in particular Example 6) in that:

(a) the dosage forms are tablets;

(b) the matrix material is present in an amount of more than one third of the total weight; and

(c) a plurality of particulates is present in an amount of less than two thirds of the total weight.

For the reasons mentioned above in item 8 the distinguishing features (b) and (c) do not result in any special effect whatsoever. Therefore the only recognized distinguishing feature is (a), which is an dosage form alternative to the exemplified capsules of D1.

It follows that the problem to be solved may then be seen in the provision of an **alternative dosage form**.

The solution suggested in present claim 1 is a tablet. This can not involve an inventive step because not only is a tablet a conventional dosage form, which is known to have some (not surprising) advantages over capsules, but also is explicitly suggested in claim 20, §105, 112 or 117 of D1.

Should the applicant argue that the tablet of present application has a quicker release rate compared to D1, this will not involve an inventive step because D1 is indeed directed to a rapid release dosage form of an active substance with abuse potential (see §10, 154) and provides different means for achieving the quick release, such means are for example described in §32, 134, 154 of D1. So the expert in galenic willing to solve the problem (quicker release rate) will use his common general knowledge or the teaching of D1 without being inventive.

The present authority reserves the right to discuss inventive step over D2 or D3, if it is relevant in a later communication.

- 10 Dependent claims do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of inventive step.

In particular claim 2 (or claim 3) does not confer an inventive step to the subject-matter of claim 1 because D1 and D2 describe dosage forms which seem to release the drug "immediately" since there is no lag time (see the release profiles in D1: §134,154,168,170,181, rev.20; in D2: §347,§339). It can also be considered that the dosage forms of D1 and D2 start disintegration at 3 min at most.

- 11 Should the applicant renders the subject-matter of the present application novel by pointing out the importance a technical feature that is not described explicitly in prior art or by introducing into the claims the use of a specific ingredient or a specific amount or whatever, inventive step may be recognized only if he demonstrates that a surprising and/or synergetic effect (with support of experimental data comparing the properties of present and prior art compositions) is attributed to the distinguishing technical feature that the skilled man will not be able to deduct from the prior art.

In the absence of a surprising effect directly attributed to the distinguishing feature or evidence of a particular prejudice, inventive step cannot be acknowledged because the introduced/distinguishing technical feature will be considered as an obvious or arbitrary alternative that the skilled man will perform by routine experiments.

The applicant is respectfully requested to identify the closest prior art document(s) and to apply the problem-solution approach. Once the problem is posed he is respectfully requested to show that the problem is solved over the whole scope.

- 12 **If comparative tests are chosen to demonstrate an inventive step resulting from an improved effect, the nature of the comparison with the closest state of the art must be such that said effect is convincingly shown to have its origin in the distinguishing feature.**

The applicant is respectfully reminded that **where patentability depends on a technical effect**, the claims must be so drafted as to include all the technical features of the invention which are essential for the technical effect.

Therefore the applicant should incorporate the **means (for example the molecular weight of the polyethylene oxide, the content, type and amount of other excipients etc...)** that would allow the claimed multiparticulate tablet to be **tamper resistant** and to provide an **immediate** release rate of the opioid.

Re Item VII

Certain defects in the international application

- 13 It seems that the relevant background art disclosed in the document D1-D3 is not mentioned in the description, nor are this document identified therein.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

- 14 Severe clarity objections (Art.6 PCT)
see herein items 2-6
- 15 The attention of the applicant is drawn to the fact that the application may not be amended in such a way that it contains subject-matter which extends beyond the content of the application as filed (Article 34(2)(b) PCT).

Should the applicant find it appropriate, when filing amended claims the applicant should at the same time bring the description into conformity with the amended claims. Care should be taken during revision, especially of the introductory portion and any statements of problem or advantage, not to add subject-matter which extends beyond the content of the application as originally filed (Article 34(2)(b) PCT).

In order to facilitate the examination of the conformity of the amended application with the requirements of Article 34(2)(b) PCT, the applicant is requested to clearly identify the amendments carried out, irrespective of whether they concern amendments by addition, replacement or deletion, and to indicate the passages of the application as filed on which these amendments are based.

Preferably these indications should be submitted in handwritten form on a copy of the relevant parts of the application as filed.

- 16 The applicant is kindly requested to take account of the above objections, restrict the subject-matter of claim 1 to a reasonable generalization and **give convincing argumentations during the regional phase.**

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 · Fax: (57 1) 6350824 · Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

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

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

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

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

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar patentes de invención, modelos de utilidad; y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

ppa. Dr. Krohn

Vice President Global Patents & Trademarks

i.V. Dr. Marx

Senior Director Patents

legal representative(s) of

Grünenthal GmbH

an organization existing under the laws of Germany

and in present execution of its business activity, domiciled at

Zieglerstraße 6

52078 Aachen

Germany

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

PCT/EP2012/003196 (WO 2013/017242)

- 1) To apply, process, obtain and/or register Patents of Invention, Utility Models; and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above- mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at

on this 4th day of November of 2013

ppa. Dr. Krohn

Vice President Global Patents & Trademarks

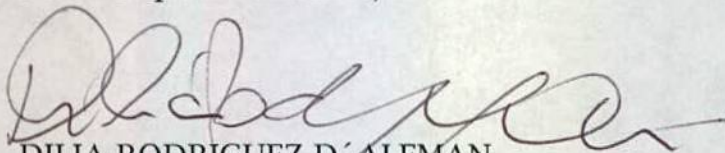
i.V. Dr. Marx

Senior Director Patents

180

Yo, **DILIA RODRÍGUEZ D´ALEMAN**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, Colombia, atentamente informo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ**, domiciliada en Bogotá, identificada con la Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 y portadora de la tarjeta profesional No. 147.463 del CSJ, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D´ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
TP 20824 CSJ

Acepto sustitución



SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ
C.C. No. 22.468.787
TP 147463 CSJ

PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante el
NOTARIO ONCE (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.
personalmente por **Lilia Rodriguez**

D'Alema
quien exhibió la c.c. **ANES (EE) JACUTX**

y Tarjeta Profesional No. **20824** C.S.J. **20 SEP 2013**

Firma 
Fecha 

Nelson J. Sánchez García
NOTARIO (E)



Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

E-MAIL: info@clarkemodet.com.co
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, A.A. 92397 COLOMBIA

CESION

El (la) abajo firmante (En adelante EL CEDENTE)

en su carácter de inventor /diseñador

con domicilio en:

por el presente documento declara que cede todos y cada uno de los derechos que le corresponden o puedan corresponderle sobre la siguiente invención, modelo de utilidad, diseño industrial

a:

con domicilio en

En prueba de la mutua aceptación de esta cesión ambas partes CEDENTE y CESIONARIO firman el presente documento.

Dado y firmado en

A los Días de De

ASSIGNMENT

The undersigned (Hereinafter THE ASSIGNOR)

See enclosure

Inventor /designor of

Priority:
EP 11 006 253.6
of July 29, 2011

domiciled at

See enclosure

do hereby declares that it assigns all and each of his rights and privileges on the following invention, industrial design, utility model
PCT/EP2012/003196

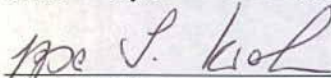
to
Grünenthal GmbH

with domicile in

Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Germany

As a proof of the mutual acceptance of this assignment, both parties ASSIGNOR and ASSIGNEE sign the present document.

Granted and signed at
on this 4th day of November of 2013



ppa. Dr. Krohn
Vice President Global Patents & Trademarks
El Cesionario /The Assignee



i.V. Dr. Marx
Senior Director Patents

El Cesionario /The Assignee

182
183

Dr. Sebastian Schwier
Münsterstraße 44d
D-52076 Aachen

04. 11. 2013



(Date, Signature)
El Cedente / The Assignor

Marcel Haupts
Schlossberg 28
D-52222 Stolberg

(Date, Signature)
El Cedente / The Assignor

Udo Rüttgers
Hastenrather Str. 3A
D-52222 Stolberg

(Date, Signature)
El Cedente / The Assignor

Dr. Lutz Barnscheid
Kornblumenweg 30
D-41239 Mönchengladbach

(Date, Signature)
El Cedente / The Assignor

Dr. Jana Pätz
Muffendorfer Hauptstraße 28
D-53177 Bonn

(Date, Signature)
El Cedente / The Assignor

183
~~184~~

Dr. Sebastian Schwier
Münsterstraße 44d
D-52076 Aachen

(Date, Signature)
El Cedente / The Assignor

Marcel Haupts
Schlossberg 28
D-52222 Stolberg

28. 10. 2013

(Date, Signature)
El Cedente / The Assignor

Udo Rüttgers
Hastenrather Str. 3A
D-52222 Stolberg

(Date, Signature)
El Cedente / The Assignor

Dr. Lutz Barnscheid
Kornblumenweg 30
D-41239 Mönchengladbach

28. 10. 2013

(Date, Signature)
El Cedente / The Assignor

*
Dr. Jana Pätz
Muffendorfer Hauptstraße 28
D-53177 Bonn

* pub. J. Pätz
04. 11. 2013

(Date, Signature)
El Cedente / The Assignor

124
135

Dr. Sebastian Schwier
Münsterstraße 44d
D-52076 Aachen

(Date, Signature)
El Cedente / The Assignor

Marcel Haupts
Schlossberg 28
D-52222 Stolberg

(Date, Signature)
El Cedente / The Assignor

Udo Rüttgers
Hastenrather Str. 3A
D-52222 Stolberg

13. 11. 2013



(Date, Signature)
El Cedente / The Assignor

Dr. Lutz Barnscheid
Kornblumenweg 30
D-41239 Mönchengladbach

(Date, Signature)
El Cedente / The Assignor

Dr. Jana Pätz
Muffendorfer Hauptstraße 28
D-53177 Bonn

(Date, Signature)
El Cedente / The Assignor

185
186

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 123944

Bogotá D.C., Diciembre 03 de 2013 - 07:48:59

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	123936	03/12/2013		2.070.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
			\$500.000.00

=====

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-284672-00000-0000

Fecha: 2013-12-04 15:00:08 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASENACIONAL II
Act. 411 PRESENTACION Folios: 187

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

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

, Diciembre 3 de 2013 - 08:03:48

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 123941

Bogotá D.C., Diciembre 03 de 2013 - 07:48:59

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	123936	03/12/2013		2.070.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
5 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	150.000.00
			\$150.000.00

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-284672- -00000-0000

Fecha: 2013-12-04 15:00:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 187

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

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

, Diciembre 3 de 2013 - 08:03:48

187



No. 13-284672- -00000-0000

Fecha: 2013-12-04 15:00:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 187

PATENTE DE INVENCION

☐

MODELO D

☐

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

☐