



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-284675- -00000-0000

Fecha: 2013-12-04 15:01:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 178/179

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: TABLETA A PRUEBA DE MANIPULACION QUE PROPORCIONA LIBERACION DE FARMACO INMEDIATO

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	Espacio reservado para el adhesivo de radicación SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-284675- -00000-0000 Fecha: 2013-12-04 15:01:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 178 179
--	--

DIRECCIÓN I
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/EP2012/003188	Fecha 27 de Julio de 2012
Publicación Internacional No.		WO 2013/017234 A1	Fecha 07 de Febrero de 2013
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
TABLETA A PRUEBA DE MANIPULACIÓN QUE PROPORCIONA LIBERACIÓN DE FÁRMACO INMEDIATO			
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.BARNSCHEID,		Lutz	Alemán
4.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. Kornblumenweg 30,		41239 Mönchengladbach,	Alemania
4.. 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 notificaciones@clarkemodet.com.co	
PAÍS Colombia			
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
Europa		EP	11 006 254.4
			(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 13-123945// 13-123942	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: 135		9. ☒ Poderes, si fuera el caso. <i>Suscribe</i>	
2. ☒ Reivindicaciones Nº Reivindicaciones: 13		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 MANIPULACIÓN QUE PROPORCIONA LIBERACIÓN
DE FÁRMACO INMEDIATO

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La invención se refiere a tabletas a prueba de manipulación que comprenden un material de matriz y una pluralidad de materiales en partículas recubiertos que comprenden un compuesto farmacológicamente activo y forma una fase discontinua dentro del material de matriz, de
10 preferencia proporciona bajo condiciones *in vitro* liberación inmediata del compuesto farmacológicamente activo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

15 Un gran número de sustancias farmacológicamente activas tienen un gran potencial de que se abuse o se le dé mal uso, es decir, puede utilizarse para producir efectos que no son consistentes con su uso pretendido. Así, por ejemplo, los opioides que exhiben una eficacia excelente en controlar dolor severo a extremadamente severo, se consumen en exceso
20 frecuentemente para inducir estados eufóricos similares a estar intoxicado. En particular, se consumen en exceso las sustancias activas que tienen un efecto psicotrópico por consiguiente.

25 Para permitir el consumo en exceso, las formas de dosis correspondientes, tales como tabletas o cápsulas son trituradas, por ejemplo, molidas por el toxicómano, la sustancia activa se extrae del polvo de esta forma obtenido utilizando un líquido de preferencia acuoso y después se filtra opcionalmente a través de una guata de algodón o
30 celulosa, la solución resultante se administra en forma parenteral, en particular en forma intravenosa. Este tipo de

000002

dosis resulta en una difusión aún más rápida de la sustancia activa comparada con el consumo en exceso oral, con el resultado deseado por el toxicómano, principalmente el golpe. Este golpe o estos estados eufóricos similares a intoxicación
5 también se alcanzan si la forma de dosis en polvo se administra nasalmente, es decir, se inhala.

Se han desarrollado diversos conceptos para la evasión de consumo en exceso de fármacos.

Se ha propuesto incorporar en forma de dosis
10 agentes aversivos y/o antagonistas en una forma que solamente se producen los efectos aversivos y/o antagonistas cuando la forma de dosis se manipulan. Sin embargo, la presencia de tales agentes aversivos principalmente no es deseable y existe una necesidad para proporcionar suficiente resistencia
15 para manipulación sin basarse en agentes aversivos y/o antagonistas.

Otro concepto para evitar el consumo en exceso se basa en las propiedades mecánicas de las formas de dosis farmacéuticas, particularmente una resistencia a la ruptura
20 incrementada (resistencia a la trituración). La principal ventaja de tales formas de dosis farmacéuticas es que la trituración, particularmente la pulverización, por medios convencionales, tales como la molienda en un mortero o la trituración por medio de un martillo, es imposible o por lo
25 menos se impide sustancialmente. Por lo tanto, la pulverización necesaria para consumir en exceso, de la forma de dosis por medios usualmente disponibles para un toxicómano potencial se evita o por lo menos se complica.

Tales formas de dosis farmacéuticas son útiles para
30 evitar el consumo en exceso de fármaco de los compuestos farmacológicamente activos contenidos en el mismo, como no

pueden convertirse en polvo por medios convencionales y de este modo, no pueden administrarse en una forma en polvo, por ejemplo, en forma nasal. Si las propiedades mecánicas, particularmente la alta resistencia a la ruptura de estas formas de dosis farmacéuticas los hace resistentes a la manipulación. En el contexto de tales formas de dosis farmacéuticas a prueba de manipulación pueden 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, WO 2006/082099, y WO 2009/092601.

Estas formas de dosis aseguradas contra el consumo en exceso se distinguen por una liberación de preferencia retardada controlada de la sustancia activa que tiene potencial consumo en exceso. Sin embargo, una liberación rápida de la sustancia activa es necesaria para numerosas aplicaciones terapéuticas, por ejemplo, alivio del dolor utilizando sustancias activas con potencial consumo en exceso.

La WO 2010/140007 describe formas de dosis que comprenden materiales en partículas no recubiertos extruidos por fusión que comprenden un fármaco, en donde los materiales en partículas extruidos por fusión se encuentran presentes como una fase discontinua en una matriz. Las formas de dosificación proporcionan liberación prolongada del fármaco.

La WO 2008/107149 describe formas de dosis en multipartículas con consumo en exceso impedido que contiene una o más sustancias activas que tienen potencial consumo en exceso, por lo menos un polímero sintético natural, y por lo menos un desintegrante, con los materiales en partículas individuales de la tableta teniendo una resistencia a la

000004

ruptura de por lo menos 500 N y una liberación de sustancia activa de por lo menos 75% después de 45 minutos. Las cápsulas ejemplificadas proporcionan liberación rápida del compuesto farmacológicamente activo.

5 La US 2010/0092553 y la US 2007/224129 A1 describen formas farmacéuticas orales multipartículas sólidas cuya composición y estructura hacen posible evitar el mal uso. Las micropartículas tienen una capa de recubrimiento extremadamente delgada que asegura la liberación modificada
10 del fármaco y simultáneamente en parte resistencia a la trituration en las micropartículas recubiertas para evitar el mal uso.

 La WO 2008/033523 describe una composición farmacéutica que puede incluir un granulado que puede por lo
15 menos incluir un ingrediente farmacéuticamente activo susceptible al consumo en exceso. El material en partículas contiene tanto un alcohol soluble como alcohol insoluble y por lo menos material parcialmente soluble en agua. Ambos materiales se granulan en la presencia de alcohol y agua. El
20 granulado puede también incluir un recubrimiento sobre el granulado que muestra resistencia a la trituration. La deposición de material sobre el gránulo se realiza utilizando un solvente a base de alcohol.

 Las propiedades de cápsulas, sin embargo, no son
25 satisfactorias en todos los aspectos, por ejemplo, con respecto al tiempo de desintegración, acatamiento del paciente (por ejemplo, capacidad de ingerir) y facilidad de fabricación. Además, las cápsulas frecuentemente contienen gelatina causando así el riesgo de encefalopatía espongiforme
30 bobina (BSE o TSE). Hasta donde las formas de dosis a prueba de manipulación se refieren, las cápsulas son desventajosas

000005

ya que pueden típicamente abrirse fácilmente liberando así los ingredientes en forma de polvo o partícula sin requerir ningún impacto mecánico. Si los componentes de diferentes tipos se encuentran contenidos en una cápsula, por ejemplo, 5 materiales en partículas que contienen fármaco además de materiales en partículas sin fármaco, un toxicómano potencial puede ser capaz de distinguir visualmente los componentes intactos, ininterrumpidos de diferentes tipos (por ejemplo, de acuerdo con su color, tamaño u otras propiedades 10 macroscópicas) permitiendo la separación manual.

Las propiedades de estas formas de dosis a prueba de manipulación, sin embargo, no son satisfactorias en todos los aspectos. Existe una necesidad para formas de dosis a prueba de manipulación que poseen resistencia a la 15 trituración y liberación del compuesto farmacológico activo tan pronto como sea posible (liberación inmediata), es decir, debe mostrar un incremento gradual alcanzando 85% a 100% alrededor de 30 a 45 minutos o antes. La forma de dosis debe ser ventajosamente de una forma, tamaño y peso que pueda 20 tomarse oralmente con facilidad. Por supuesto, la forma de dosis debe también ser fácil de fabricar en una forma rentable. Cuando se trata de manipular la forma de dosis para preparar una formulación adecuada para consumo en exceso mediante la administración intravenosa, la parte líquida de 25 la formulación que puede separarse del resto por medio de una jeringa debe ser tan poca como sea posible, por ejemplo, debe contener menos de 20% en peso del compuesto farmacológicamente activo originalmente contenido en la forma de dosis.

30 La fabricación de micropartículas o gránulos funcionalmente recubiertos, sin embargo, no es satisfactoria

000006

con respecto al esfuerzo excesivo de fabricación al aplicar el recubrimiento de película en un procedimiento de aspersión orgánica, que necesita medición excesiva para evitar explosiones de vapor. A partir de una perspectiva ambiental y toxicológica, el uso de solventes orgánicos es adicionalmente indeseable. Además, aplicar una cubierta de película funcional en general requiere altos esfuerzos para asegurar la integridad de la barrera funcional y por lo tanto es una etapa de producción que genera altos costos de fabricación.

Es un objeto de acuerdo con la invención proporcionar formas de dosis farmacéuticas a prueba de manipulación que proporcionan liberación rápida del compuesto farmacológicamente activo y que tiene ventajas comparadas con la forma de dosis farmacéuticas a prueba de manipulación de la técnica anterior.

Se ha logrado este objeto mediante las reivindicaciones de patente.

LA INVENCION

La invención se refiere a una tableta a prueba de manipulación, de preferencia para administración oral, que comprende

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

(ii) una pluralidad de materiales en partículas recubiertos en una cantidad de menos de dos tercios del peso total de la tableta; en donde tales materiales en partículas comprenden un compuesto farmacológicamente activo y un polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia un óxido de polialquileno; y forma una fase discontinua dentro del material de matriz;

000007

que de preferencia se proporciona bajo condiciones *in vitro* de liberación inmediata del compuesto farmacológicamente activo de acuerdo con Ph. Eur.

Se ha encontrado sorprendentemente que el perfil de liberación *in vitro* de la forma de dosis a prueba de manipulación puede acelerarse al insertar materiales en partículas que contienen el compuesto farmacológicamente activo en un material de matriz e incrementar la relación en peso relativa del material de matriz con los materiales en partículas recubiertos.

Además, se ha encontrado sorprendentemente que las mezclas de material de matriz, opcionalmente en forma precompactada o pre-granulada, pueden mezclarse con los materiales en partículas recubiertos y subsecuentemente compactarse en tabletas que a su vez muestran excelentes, es decir tiempos de desintegración aceleradas y características de liberación *in vitro*.

Aún más, se ha encontrado sorprendentemente que las formas de dosis orales pueden diseñarse para que proporcionen el mejor término medio entre resistencia a la manipulación, tiempo de desintegración y liberación de fármaco, carga del fármaco, capacidad de procesamiento (especialmente capacidad de formación de tabletas) y acatamiento del paciente.

En particular, se ha encontrado sorprendentemente que la desintegración y liberación de fármaco pueden acelerarse cuando se proporcionan los materiales en partículas con un recubrimiento, de preferencia con un material de recubrimiento que comprende un polímero soluble en agua. Se ha encontrado inesperadamente que la disolución del recubrimiento no impide adicionalmente la desintegración y liberación del fármaco, respectivamente, pero provoca una

000008

aceleración significativa del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La Figura 1 ilustra esquemáticamente una modalidad
5 preferida de las tabletas de acuerdo con la invención.

La Figura 2 ilustra esquemáticamente otra modalidad
preferida de las tabletas de acuerdo con la invención.

La Figura 3 muestra perfiles de liberación in vitro
de diferentes tabletas de acuerdo con la invención que tienen
10 composiciones y tamaños de materiales en partículas
diferentes.

La Figura 4 muestra perfiles de liberación in vitro
de diferentes tabletas de acuerdo con la invención que tienen
composiciones diferentes.

15 La Figura 5 ilustra el comportamiento de los
materiales en partículas contenidos en las tabletas de
acuerdo con la invención cuando se someten a una prueba de
resistencia a la ruptura, en particular su deformabilidad.

La Figura 6 ilustra el comportamiento de materiales
20 en partículas convencionales cuando se someten a una prueba
de resistencia a la ruptura.

La Figura 7 muestra el diagrama de fuerza-distancia
obtenido al medir las propiedades mecánicas de los materiales
en partículas convencionales.

25 La Figura 8 muestra el diagrama de distancia-fuerza
obtenido al medir las propiedades mecánicas de materiales en
partículas de acuerdo con la invención.

La Figura 9 muestra el diagrama de distancia-fuerza
obtenido al medir las propiedades mecánicas de materiales en
30 partículas de acuerdo con la invención.

Como se utiliza en la presente, el término

000009

"tableta" se refiere a la entidad farmacéutica que está comprendida de un compuesto farmacológicamente activo y que se administra actualmente a, o se toma por, un paciente. Puede ser comprimido o moldeado en su fabricación, y puede ser de casi cualquier tamaño, forma, peso y color. La mayoría de las tabletas se pretenden para ser ingeridas completas y por consiguiente, las tabletas preferidas de acuerdo con la invención se diseñan para administración oral. Sin embargo, las tabletas alternativamente pueden disolverse en la boca, masticarse o disolverse en líquido antes de ingerir, y algunas pueden colocarse en una cavidad corporal. De este modo, la tableta de acuerdo con la invención puede adaptarse alternativamente para administración bucal, lingual, rectal o vaginal. Los implantes también son posibles.

La tableta de acuerdo con la invención de preferencia puede ser considerada como una formulación MUPS (Sistema de gránulo de unidad múltiple). En una modalidad preferida, la tableta de acuerdo con la invención es monolítica. En otra modalidad preferida, la tableta de acuerdo con la invención no es monolítica. A este respecto, monolítica de preferencia significa que la tableta se forma o está compuesta de material sin juntas o costuras o consiste de o constituye una unidad simple.

De preferencia, la tableta de acuerdo con la invención contiene todos los ingredientes en una unidad compacta densa que en comparación con cápsulas tiene una densidad comparativa alta.

Las tabletas de acuerdo con la invención comprenden subunidades que tienen morfología y propiedades diferentes, principalmente materiales en partículas que contienen fármaco y material de matriz, en donde los materiales en partículas

000010

recubiertos forman una fase discontinua dentro del material de matriz. Los materiales en partículas recubiertos típicamente tienen propiedades mecánicas que difieren de las propiedades mecánicas del material de matriz. De preferencia, los materiales en partículas recubiertos tienen una resistencia mecánica superior que el material de matriz. Los materiales en partículas recubiertos dentro de las tabletas de acuerdo con la invención pueden visualizarse por medios convencionales tales como espectroscopia de resonancia magnética nuclear de estado sólido, microscopía de electrón de trama, espectroscopia en terahertz y similares.

Una ventaja de las tabletas de acuerdo con la invención es que los mismos materiales en partículas pueden mezclarse con material de matriz en diferentes cantidades para producir así tabletas de resistencia diferentes.

La tableta de acuerdo con la invención tiene de preferencia un peso total en el margen de 0.01 a 1.5 g, de mayor preferencia en el margen de 0.05 a 1.2 g, aún de mayor preferencia en el margen de 0.1 g a 1.0 g, todavía de mayor preferencia en el margen de 0.2 g a 0.9 g, y de mayor preferencia en el margen de 0.3 g a 0.8 g. En una modalidad preferida, el peso de la tableta total se encuentra dentro del margen de 500 ± 450 mg, de mayor preferencia de 500 ± 300 mg, aún de más preferencia 500 ± 200 mg, todavía de más preferencia 500 ± 150 mg, de mayor preferencia de 500 ± 100 mg, y en particular 500 ± 50 mg.

Se ha encontrado sorprendentemente que el peso de la tableta total, que es una función del tamaño total de la tableta, puede optimizarse para proporcionar el mejor término medio entre la resistencia a la manipulación, tiempo de desintegración y liberación de fármaco, carga de fármaco,

000011

capacidad de procesamiento (especialmente capacidad de formación de tabletas) y acatamiento del paciente.

En una modalidad preferida, la tableta de acuerdo con la invención es una tableta redonda. Las tabletas de esta
5 modalidad de preferencia tienen un diámetro en el margen de alrededor de 1 mm a alrededor de 30 mm, en particular en el margen de alrededor de 2 mm a alrededor de 25 mm, más en particular alrededor de 5 mm a alrededor de 23 mm, incluso más en particular alrededor de 7 mm a alrededor de 13 mm; y
10 un espesor en el margen de alrededor de 1.0 mm a alrededor de 12 mm, en particular en el margen de alrededor de 2.0 mm a alrededor de 10 mm, incluso más en particular de 3.0 mm a alrededor de 9.0 mm, incluso aún más en particular de alrededor de 4.0 mm a alrededor de 8.0 mm.

15 En otra modalidad preferida, la tableta de acuerdo con la invención es una tableta oblonga. Las tabletas de esta modalidad de preferencia tienen una extensión longitudinalmente (extensión longitudinal) de alrededor de 1 mm a alrededor de 30 mm, en particular en el margen de 2 mm a
20 alrededor de 25 mm, más en particular alrededor de 5 mm a alrededor de 23 mm, incluso más en particular alrededor de 7 mm a alrededor de 20 mm; un ancho en el margen de alrededor de 1 mm a alrededor de 30 mm, en particular en el margen de alrededor de 2 mm a alrededor de 25 mm, más en particular
25 alrededor de 5 mm a alrededor de 23 mm, incluso más en particular alrededor de 7 mm a alrededor de 13 mm; y un espesor en el margen de alrededor de 1.0 mm a alrededor de 12 mm, en particular en el margen de alrededor de 2.0 mm alrededor de 10 mm, incluso más en particular de 3.0 mm a
30 alrededor de 9.0 mm, incluso más en particular de alrededor de 4.0 mm a alrededor de 8.0 mm.

Las tabletas de acuerdo con la invención pueden opcionalmente proporcionarse parcial o completamente, con un recubrimiento convencional. Las tabletas de acuerdo con la invención son películas de preferencia recubiertas con composiciones de recubrimiento de película convencional. Los materiales de recubrimiento adecuados se encuentran comercialmente disponibles, por ejemplo, bajo la marca comercial 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), poli(met)acrilatos, tales como copolímeros de aminoalquilmetacrilato, copolímeros de metilmetacrilato ácido metacrilato, copolímeros de metilmetacrilato ácido metacrílico; polímeros de vinilo, tales como polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, polivinilacetato; y formadores de película naturales.

En una modalidad particularmente preferida, el recubrimiento es soluble en agua. En una modalidad preferida, el recubrimiento se basa en alcohol polivinílico, tal como parte de alcohol polivinílico hidrolizada y puede adicionalmente contener polietilenglicol, tal como macrogol 3350, y/o pigmentos. En otra modalidad preferida, el recubrimiento se basa en hidroxipropilmetilcelulosa, de preferencia hipromelosa tipo 2910 que tiene una viscosidad de 3 a 15 mPas.

El recubrimiento puede ser resistente a jugos gástricos y disolverse como una función del valor de pH del ambiente de liberación. Por medio de este recubrimiento, es posible asegurar que la tableta de acuerdo con la invención

000013

pasa a través del estomago sin disolverse y el compuesto activo se libera únicamente en los intestinos. El recubrimiento que es resistente a los jugos gástricos de preferencia se disuelve en un valor de pH de entre 5 y 7.5.

5 El recubrimiento puede también aplicarse, por ejemplo, para mejorar la impresión estética y/o el sabor de la tableta y la facilidad con la cual se puede ingerir. Recubrir las tabletas de acuerdo con la invención también puede servir para otros propósitos, por ejemplo, mejorar
10 estabilidad y vida de anaquel. Las formulaciones de recubrimiento adecuadas comprenden un polímero que forma película tal como, por ejemplo, alcohol polivinílico o hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo, hipromelosa, un plastificante tal como, por ejemplo, un glicol, por ejemplo,
15 propilenglicol o polietilenglicol, un opacificante, tal como, por ejemplo, dióxido de titanio, y un suavizante de película, tal como, por ejemplo, talco. Los solventes del recubrimiento adecuado son agua así como también solventes orgánicos. Ejemplos de solventes orgánicos son alcoholes, por ejemplo,
20 etanol o isopropanol, cetonas, por ejemplo, acetona, o hidrocarburos halogenados, por ejemplo, cloruro de metileno. Tabletillas revestidas de acuerdo con la invención se preparan de preferencia para fabricar primero los núcleos y subsecuentemente revestir los núcleos utilizando técnicas
25 convencionales, tales como revestir en una bandeja de revestimiento.

Como se utiliza en la presente, el término "a prueba de manipulación" se refiere a tabletas que son resistentes a la conversión en una forma adecuada para mal
30 uso o consumo en exceso, en particular para administración nasal y/o intravenosa, por medios convencionales tales como

000014

moler en un mortero o triturar por medio de un martillo. En este respecto, las tabletas como tales pueden ser triturables por medios convencionales. Sin embargo, los materiales en partículas recubiertos contenidos en las tabletas de acuerdo con la invención muestran propiedades mecánicas de tal manera que no pueden pulverizarse por medios convencionales o más allá. Como los materiales en partículas recubiertos son de tamaño macroscópico y contienen el compuesto farmacológicamente activo, no pueden administrarse nasalmente haciendo así a las tabletas resistentes a la manipulación. De preferencia, cuando se trata de manipular la forma de dosis para preparar una formulación adecuada para consumo en exceso por administración intravenosa, la parte líquida de la formulación que puede separarse del resto por medio de una jeringa es tampoco como sea posible, de preferencia contiene no más de 20% en peso, de mayor preferencia de no más de 15% en peso, incluso de mayor preferencia de no más de 10% en peso, y de mayor preferencia de no más de 5% en peso del compuesto farmacológicamente activo originalmente contenido. De preferencia, esta propiedad se prueba al (i) dispersar una tableta que es ya sea intacta o se ha triturado manualmente por medio de dos cucharas en 5 ml de agua purificada, (ii) calentar el líquido hasta el punto de ebullición, (iii) calentar el líquido en un recipiente cubierto durante 5 minutos sin la adición de agua purificada adicional, (iv) preparar 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 quebrantar las tabletas por medio de un martillo o mortero, los materiales en

000315

partículas recubiertos pueden también, dependiendo de las circunstancias, tender a adherirse entre sí formándose agregados y aglomerados, respectivamente, que son mayores en tamaño que los materiales en partículas recubiertos sin
5 tratar.

Los sujetos a los cuales las tabletas de acuerdo con la invención pueden administrarse no se limitan particularmente. De preferencia, los sujetos son animales, de mayor preferencia seres humanos.

10 En las tabletas de acuerdo con la invención, los materiales en partículas recubiertos se incorporan en un material de matriz. Desde una perspectiva macroscópica, el material de matriz de preferencia forma una fase continua en la cual los materiales en partículas recubiertos se insertan
15 como fase discontinua.

De preferencia, el material de matriz es una masa coherente homogénea, de preferencia una mezcla homogénea de constituyentes sólidos, los cuales los materiales en partículas recubiertos se insertan por consiguiente separando
20 espacialmente los materiales en partículas recubiertos entre sí. Aunque es posible que la superficie de los materiales en partículas recubiertos se encuentre en contacto o por lo menos en una proximidad muy cercana entre sí, la pluralidad de materiales en partículas recubiertos de preferencia no se
25 considera como una sola masa coherente continua dentro de la tableta.

En otras palabras, la tableta de acuerdo con la invención comprende los materiales en partículas recubiertos como el o los elementos de volumen de un primer tipo en el
30 cual el compuesto farmacológicamente activo y el polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia el óxido de

000016

polialquileno se encuentra contenido, de preferencia en forma homogénea, y el material de matriz como elemento de volumen de un segundo tipo difiere del material que forma los materiales en partículas recubiertos, de preferencia no
5 contienen ningún compuesto farmacológicamente activo ni polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia sin óxido de polialquileno, pero opcionalmente polietilenglicol que difiere del óxido de polietileno en su peso molecular.

Un propósito del material de matriz en la tableta
10 de acuerdo con la invención es asegurar la desintegración rápida y la liberación subsecuente del compuesto farmacológicamente activo de las tabletas desintegradas, es decir de los materiales en partículas recubiertos. De este modo, el material de matriz de preferencia no contiene ningún
15 excipiente que pueda tener un efecto retardante en la desintegración y liberación del fármaco, respectivamente. De este modo, el material de matriz de preferencia no contiene ningún polímero que se emplee típicamente como material de matriz en formulaciones de liberación prolongada.

20 La Figura 1 ilustra esquemáticamente una modalidad preferida de la tableta de acuerdo con la invención. La tableta (1) contiene una pluralidad de materiales en partículas recubiertos (2) tiene núcleo (2a) y recubrimiento (2b) que forma una fase discontinua dentro del material de
25 matriz (3) que a su vez forma una fase continua.

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

Se ha encontrado sorprendentemente que el contenido
30 del material de matriz en la tableta puede optimizarse para proporcionar el mejor término medio entre la resistencia a la

000017

manipulación, tiempo de desintegración o liberación de fármaco, carga de fármaco, capacidad de procesamiento (especialmente capacidad de formación de tableta) y acatamiento del paciente.

5 De preferencia, el contenido del material de matriz es de al menos 35% en peso, al menos 37.5% en peso o al menos 40% en peso; de mayor preferencia al menos 42.5% en peso, al menos 45% en peso, al menos 47.5% en peso o al menos 50% en peso; aún de mayor preferencia por lo menos 52.5% en peso; al
10 menos 55% en peso, al menos 57.5% en peso, o al menos 60% en peso; todavía de mayor preferencia al menos 62.5% en peso, al menos 65% en peso, al menos 67.5% en peso, o al menos 60% en peso; de mayor preferencia al menos 72.5% en peso, al menos 75% en peso, al menos 77.5% en peso, o al menos 70% en peso,
15 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; basada en el peso total de la tableta.

De preferencia, el contenido del material de matriz es cuando mucho 90% en peso, cuando mucho 87.5% en peso, cuando mucho 85% en peso, o cuando mucho 82.5% en peso; de
20 mayor preferencia cuando mucho 80% en peso, cuando mucho 77.5% en peso, cuando mucho 75% en peso, o cuando mucho 72.5% en peso; aún de mayor preferencia cuando mucho 70% en peso, cuando mucho 67.5% en peso, cuando mucho 65% en peso o cuando
25 mucho 62.5% en peso; todavía de mayor preferencia cuando mucho 60% en peso, cuando mucho 57.5% en peso, cuando mucho 55% en peso o cuando mucho 52.5% en peso; de mayor preferencia cuando mucho 50% en peso, cuando mucho 47.5% en peso, cuando mucho 45% en peso, o cuando mucho 42.5% en peso;
30 y en particular cuando mucho 40% en peso, cuando mucho 37.5% en peso o cuando mucho 35% en peso; basado en el peso total

000018

de la tableta.

En una modalidad preferida, el contenido del material de matriz se encuentra dentro del margen de $40 \pm 5\%$ en peso, de mayor preferencia de $40 \pm 2.5\%$ en peso, basado en el peso total de la tableta. En otra modalidad preferida, el contenido del material de matriz se encuentra dentro del margen de $45 \pm 10\%$ en peso de mayor preferencia de $45 \pm 7.5\%$ en peso, aún de mayor preferencia de $45 \pm 5\%$ en peso, y de mayor preferencia de $45 \pm 2.5\%$ en peso, basado en el peso total de la tableta. En aún otra modalidad preferida, el contenido del material de matriz se encuentra en el margen de $50 \pm 10\%$ en peso, de mayor preferencia de $50 \pm 7.5\%$ en peso, aún de mayor preferencia de $50 \pm 5\%$ en peso, y de mayor preferencia de $50 \pm 2.5\%$ en peso, basado en el peso total de la tableta. En aún otra modalidad preferida, el contenido del material de matriz se encuentra dentro del margen de $55 \pm 10\%$ en peso, de mayor preferencia de $55 \pm 7.5\%$ en peso, aún de mayor preferencia de $55 \pm 5\%$ en peso y de mayor preferencia de $55 \pm 2.5\%$ en peso, basado en el peso total de la tableta.

De preferencia, el material de matriz es una mezcla, de preferencia una mezcla homogénea de por lo menos dos constituyentes diferentes, de mayor preferencia por lo menos tres constituyentes diferentes. En una modalidad preferida, todos los constituyentes del material de matriz se distribuyen homogéneamente en la fase continua que se forma por el material de matriz.

En una modalidad preferida, la mezcla de todos los constituyentes del material de matriz se mezclan y se emplean como un polvo, es decir, en forma no pre-compactada, se mezcla subsecuentemente con los materiales en partículas que contienen el compuesto farmacológicamente activo y el óxido

000019

de polietileno, y después se comprimen las tabletas. Las tabletas que tienen valores de aceptación entre 5 y 6 de acuerdo con Ph. Eur 2.9.40 "Uniformidad de Dosis Unitarias" (UDU) pueden obtenerse cuando se ajusta apropiadamente la prensa de tableta. Las vibraciones deben evitarse a un grado máximo (por ejemplo, al desacoplar una tolva y prensa de tableta) y el espacio libre de las partes del equipo deben ser tan pequeñas como sea posible. Por ejemplo, en una prensa de tableta rotativa IMA S250 PLUS con 26 estaciones, los siguientes parámetros son adecuados; punzones redondos de 10 cm de diámetro, radio de curvatura 8 mm sin grabar; curva de llenado 13 mm; peso de la tableta 500 mg; velocidad: 13700 - 13800 tabletas por hora; fuerza de pre-compresión 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-compresión): 3.5 mm; altura de la barra de tableta (compresión principal): 3.3 mm y 3.1 mm; velocidad de revolución de alimentador (Filomat): 40 rmp.

En otra modalidad preferida, el material de matriz se proporciona también en forma de material en partículas, es decir, en el curso de la fabricación de las tabletas de acuerdo con la invención, los constituyentes del material de matriz se procesan de preferencia en materiales en partículas, se mezclan subsecuentemente con materiales en partículas recubiertos que contienen el compuesto farmacológicamente activo y el polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia en óxido de polialquileno, y después se comprime en las tabletas.

De preferencia, el tamaño promedio de los materiales en partículas del material de matriz se encuentran entre el margen de $\pm 60\%$, de mayor preferencia de $\pm 50\%$, aún de

000020

mayor preferencia de $\pm 40\%$, todavía de mayor preferencia de $\pm 30\%$, de mayor preferencia de $\pm 20\%$, y en particular $\pm 10\%$ del tamaño promedio de los materiales en partículas recubiertos que contienen el compuesto farmacológicamente activo y el polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia el óxido de polialquileno.

Se ha encontrado sorprendentemente que cuando se procesa de esta manera, el fenómeno de segregación sobre mezclado de materiales en partículas recubiertos con el material de matriz en forma de material en partículas puede reducirse o incluso suprimirse completamente, mejorando así sustancialmente la uniformidad de contenido de las tabletas de acuerdo con la invención.

Esto es particularmente sorprendente, cuando más grande son los materiales en partículas que se mezclarán y comprimirán las tabletas, más difícil típicamente es satisfacer los requerimientos de contenido uniforme. Cuando se compara con las tabletas convencionales, las tabletas de acuerdo con la invención se fabrican de materiales en partículas recubiertos comparativamente grandes y opcionalmente, también de materiales en partículas precompactado comparativamente grandes de material de matriz. De preferencia, el AV. (valor de aceptación) acerca de la uniformidad de contenido de las tabletas de acuerdo con la invención es cuando mucho 15, de mayor preferencia cuando mucho 14, incluso de mayor preferencia cuando mucho 13, aún de mayor preferencia cuando mucho 12, incluso de más preferencia cuando mucho 11, de mayor preferencia cuando mucho 10 y en particular cuando mucho 9. Los métodos para determinar el AV se conocen por los técnicos especializados. De preferencia, el AV se determina de acuerdo con Eur. Ph.

000021

Esta modalidad preferida de las tabletas de acuerdo con la invención se ilustra esquemáticamente en la Figura 2. La tableta (1) contiene una pluralidad de materiales en partículas recubiertos (2) que tienen núcleo (2a) y recubrimiento (2b) que forma una fase discontinua dentro del material de matriz (3) que a su vez forma una fase continua y también se proporciona en forma de material en partículas, los materiales en partículas individuales están en contacto íntimo entre sí en los límites (4). Los materiales en partículas del material de matriz típicamente tienen una resistencia mecánica inferior que aquella de los materiales en partículas recubiertos (2), los materiales en partículas del material de matriz se deforman en el curso de la fabricación de las tabletas por compresión.

Los materiales en partículas del material de matriz principalmente también pueden recubrirse, opcionalmente con el mismo material de recubrimiento de los materiales en partículas recubiertos de acuerdo con la invención o con otro material de recubrimiento. De preferencia, sin embargo, los materiales en partículas del material de matriz se encuentran descubiertas.

Los materiales en partículas del material de matriz pueden fabricarse por métodos convencionales para la preparación de agregados y aglomerados de las mezclas en polvo tales como granulación y compactación.

En una modalidad preferida, la mezcla de todos los constituyentes del material de matriz se mezclan y se precompactan produciendo así un material de matriz precompactado.

Los métodos adecuados para la fabricación del material de matriz pre-compactado se conocen por la persona

000022

con experiencia. De preferencia, las pre-compactación procede por granulación en seco, de preferencia doble compresión o compactación con rodillo. Cuando se procede de esta manera, los parámetros de procesos se encontrarán ajustados típicamente para lograr las propiedades deseadas (véase lo siguiente). Los parámetros de proceso típicos son la fuerza de compactación (de preferencia ajustada dentro del margen de 2 a 12 kN), desplazamiento de rodillo (de preferencia ajustado dentro del margen de 2 a 5 mm) y el tamiz de gránulo (de preferencia ajustado dentro del margen de 1.0 a 2.0 mm). Las propiedades deseadas del material pre-compactado incluyen principalmente el tamaño del material en partículas y el contenido de material en partículas finas. La densidad también puede jugar un papel. El tamaño del material en partículas se encuentra de preferencia dentro del margen para el tamaño de los materiales en partículas (de preferencia al menos 60% > 700 μm para materiales en partículas que tienen dimensiones de 0.8 x 0.8 mm). El contenido de los materiales en partículas finas (es decir, materiales en partículas que tienen un tamaño de menos de 600 μm) se encuentra de preferencia cuando mucho 40%, de mayor preferencia cuando mucho 30%, de mayor preferencia cuando mucho 20%. El efecto de los parámetros de proceso en las propiedades deseadas puede determinarse fácilmente por una persona con experiencia mediante la experimentación de rutina.

En otra modalidad preferida, la mezcla de todos los constituyentes del material de matriz se granula en seco produciendo así un material de matriz granulado. En aún otra modalidad preferida, la mezcla de todos los constituyentes del material de matriz se granula en húmedo por medio de un solvente no acuoso, por ejemplo, etanol produciendo así otro

000023

material de matriz granulado. La granulaci3n acuosa, sin embargo, se evita de preferencia, cuando 3sta t3picamente tiene una influencia perjudicial sobre la desintegraci3n de la tableta. En a3n otra modalidad preferida, la mezcla de
5 todos los constituyentes del material de matriz se granule en fusi3n, por ejemplo, por medio de un extrusor, un mezclador de alto esfuerzo calentable o un granulador.

Como ya se mencion3 en lo anterior, el material de matriz es la tableta que de acuerdo con la invenci3n debe
10 asegurar la desintegraci3n r3pida y liberaci3n subsecuente del compuesto farmacol3gicamente activo a partir de las tabletas desintegradas, es decir, de los materiales en part3culas recubiertos. De este modo, el material de matriz de preferencia no tiene ning3n excipiente que pueda tener un
15 efecto retardante sobre la desintegraci3n y liberaci3n de f3rmaco, respectivamente. Adem3s, el material de matriz de preferencia no contiene ning3n compuesto farmacol3gicamente activo.

De preferencia, el material de matriz comprende un
20 desintegrante. Los desintegrantes adecuados se conocen por la persona con experiencia y se seleccionan de preferencia del grupo que consiste de carboximetilcelulosa de sodio reticulada (Na-CMC) (por ejemplo, Croscarmelosa, Ac-Di-Sol®); case3na reticulada (por ejemplo Esma-Spreng®); mezclas de
25 polisac3rido obtenidas de soya (por ejemplo Emcosoy®); almid3n de ma3z pre-tratado (por ejemplo Amijel®); alginato de sodio; polivinilpirrolidona (PVP) (por ejemplo Kollidone®, Polyplasdne®, Polydone®); polivinilpirrolidona reticulada (PVP CI) (por ejemplo Polyplasdne® XL); almid3n y almid3n
30 pre-tratado tales como almid3n de carboximetilo de sodio (por ejemplo Explotab®, Prejel®, Primotab® ET, Starch® 1500,

000024

Ulmatriyl®). Los polímeros reticulados son desintegrantes particularmente preferidos, especialmente carboximetilcelulosa de sodio reticulada (Na-CMC) o polivinilpirrolidona reticulada (PVP CI).

5 De preferencia, el desintegrante se encuentra contenido en el material de matriz pero no en los materiales en partículas recubiertos de la tableta de acuerdo con la invención.

En una modalidad preferida, el contenido del
10 desintegrante en el material de matriz se encuentra dentro del margen de $5 \pm 4\%$ en peso, de mayor preferencia de $5 \pm 3\%$ en peso, aún de mayor preferencia de $5 \pm 2.5\%$ en peso, todavía de mayor preferencia de $5 \pm 2\%$ en peso, de mayor preferencia de $5 \pm 1.5\%$ en peso, y en particular $5 \pm 1\%$ en peso basado en el
15 peso total del material de matriz. En otra modalidad preferida, el contenido del desintegrante en el material de matriz se encuentra dentro del margen de $7.5 \pm 4\%$ en peso, de mayor preferencia de $7.5 \pm 3\%$ en peso, aún de mayor preferencia de $7.5 \pm 2.5\%$ en peso, todavía de mayor preferencia de $7.5 \pm 2\%$
20 en peso, de mayor preferencia de $7.5 \pm 1.5\%$ en peso, y en particular $7.5 \pm 1\%$ en peso basado en el peso total del material de matriz. En aún otra modalidad preferida, el contenido del desintegrante en el material de matriz se encuentra dentro del margen de $10 \pm 4\%$ en peso, de mayor
25 preferencia de $10 \pm 3\%$ en peso, aún de mayor preferencia de $10 \pm 2.5\%$ en peso, todavía de mayor preferencia de $10 \pm 2\%$ en peso, de mayor preferencia de $10 \pm 1.5\%$ en peso, y en particular $10 \pm 1\%$ en peso, basado en el peso total del material de matriz. En otra modalidad preferida, el contenido
30 del desintegrante en el material de matriz se encuentra dentro del margen de $12.5 \pm 4\%$ en peso, de mayor preferencia de

000025

12.5±3% en peso, aún de mayor preferencia de 12.5±2.5% en peso, todavía de mayor preferencia de 12.5±2% en peso, de mayor preferencia de 12.5±1.5% en peso, y en particular 12.5±1% en peso, basado en el peso total del material de matriz.

En una modalidad preferida, el contenido del desintegrante en la tableta se encuentra dentro del margen de 2±1.8% en peso, de mayor preferencia de 2±1.5% en peso, aún de mayor preferencia de 2±1.3% en peso, todavía de mayor preferencia de 2±1.0% en peso, de mayor preferencia de 2±0.8% en peso, y en particular 2±0.5% en peso, basado en el peso total de la tableta. En otra modalidad preferida, el contenido del desintegrante en la tableta se encuentra dentro del margen de 4±1.8% en peso, de mayor preferencia de 4±1.5% en peso, aún de mayor preferencia de 4±1.3% en peso, todavía de mayor preferencia de 4±1.0% en peso, de mayor preferencia de 4±0.8% en peso, y en particular 4±0.5% en peso, basado en el peso total de la tableta. En aún otra modalidad preferida, el contenido del desintegrante en la tableta se encuentra dentro del margen de 6±1.8% en peso, de mayor preferencia de 6±1.5% en peso, aún de mayor preferencia de 6±1.3% en peso, todavía de mayor preferencia de 6±1.0% en peso, de mayor preferencia de 6±0.8% en peso, y en particular 6±0.5% en peso, basado en el peso total de la tableta. En otra modalidad preferida, el contenido del desintegrante en la tableta se encuentra dentro del margen de 8±1.8% en peso, de mayor preferencia de 8±1.5% en peso, aún de mayor preferencia de 8±1.3% en peso, todavía de mayor preferencia de 8±1.0% en peso, de mayor preferencia de 8±0.8% en peso, y en particular 8±0.5% en peso, basado en el peso total de la tableta.

De preferencia, el material de matriz comprende un

000026

desintegrante en combinación con uno o más excipientes farmacéuticos insolubles en agua, de preferencia rellenos/aglutinantes y/o lubricantes.

De preferencia, el material de matriz comprende un relleno o un aglutinante. Como muchos rellenos pueden considerarse como aglutinantes y viceversa, para propósitos de especificación "relleno/aglutinante" se refiere a cualquier excipiente que es adecuado como relleno, aglutinante o ambos. De este modo, el material de matriz de preferencia 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® Vitacel®); éter de celulosa (por ejemplo, Natrosol®, Klucel®, Methocel®, Blanose, Pharmacoat®, Viscontran®); manitol; dextrinas; dextrosa; fosfato de ácido de calcio (por ejemplo Emcompress®); maltodextrina (por ejemplo Emdex®); lactosa (por ejemplo Fast-Flow Lactose®; Ludipress®, Tablettose®, Zeparox®); polivinilpirrolidona (PVP) (por ejemplo, Kollidone®, Polyplasdone®, Polydone®); sacarosa (por ejemplo, Nu-Tab®, Sugar Tab®); sales de magnesio (por ejemplo, $MgCO_3$, MgO , $MgSiO_3$); almidones y almidones pre-tratados (por ejemplo, Prejel®, Primotab® ET, Starch® 1500). Los aglutinantes preferidos se seleccionan del grupo que consiste de alginatos; quitosanos; y cualquiera de los rellenos antes mencionados (=rellenos/aglutinantes).

Algunos rellenos/aglutinantes también pueden servir para otros propósitos. Se conoce, por ejemplo, que el dióxido de silicio muestra una función excelente como un

deslizante. De este modo, de preferencia, el material de matriz comprende deslizante tal como dióxido de silicio.

En una modalidad preferida, el contenido del rellenedor/aglutinante o mezcla de rellenedores/aglutinantes en el material de matriz se encuentra dentro del margen de $50 \pm 25\%$ en peso, de mayor preferencia de $50 \pm 20\%$ en peso, aún de mayor preferencia de $50 \pm 15\%$ en peso, todavía de mayor preferencia de $50 \pm 10\%$ en peso, de mayor preferencia de $50 \pm 7.5\%$ en peso, y en particular $50 \pm 5\%$ en peso, basado en el peso total del material de matriz. En otra modalidad preferida, el contenido del rellenedor/aglutinante o mezcla de rellenedores/aglutinantes en el material de matriz se encuentra dentro del margen de $65 \pm 25\%$ en peso, de mayor preferencia de $65 \pm 20\%$ en peso, aún de mayor preferencia de $65 \pm 15\%$ en peso, todavía de mayor preferencia de $65 \pm 10\%$ en peso, de mayor preferencia de $65 \pm 7.5\%$ en peso, y en particular $65 \pm 5\%$ en peso, basado en el peso total del material de matriz. En aún otra modalidad preferida, el contenido del rellenedor/aglutinante o mezcla de rellenedores/aglutinantes en el material de matriz se encuentra dentro del margen de $80 \pm 19\%$ en peso, de mayor preferencia de $80 \pm 17.5\%$ en peso, aún de mayor preferencia de $80 \pm 15\%$ en peso, todavía de mayor preferencia de $80 \pm 10\%$ en peso, de mayor preferencia de $80 \pm 7.5\%$ en peso, y en particular $80 \pm 5\%$ en peso, basado en el peso total del material de matriz. En otra modalidad preferida, el contenido del rellenedor/aglutinante o mezcla de rellenedores/aglutinantes en el material de matriz se encuentra dentro del margen de $90 \pm 9\%$ en peso, de mayor preferencia de $90 \pm 8\%$ en peso, aún de mayor preferencia de $90 \pm 7\%$ en peso, todavía de mayor preferencia de $90 \pm 6\%$ en peso,

000028

de mayor preferencia de $90\pm 5\%$ en peso, y en particular $90\pm 4\%$ en peso, basado en el peso total del material de matriz.

En una modalidad preferida, el contenido del rellenedor/aglutinante o mezcla de rellenedores/aglutinantes en la tableta se encuentra dentro del margen de $25\pm 24\%$ en peso, de mayor preferencia de $25\pm 20\%$ en peso, aún de mayor preferencia de $25\pm 16\%$ en peso, todavía de mayor preferencia de $25\pm 12\%$ en peso, de mayor preferencia de $25\pm 8\%$ en peso, y en particular $25\pm 4\%$ en peso, basado en el peso total de la tableta. En otra modalidad preferida, el contenido del rellenedor/aglutinante o mezcla de rellenedores/aglutinantes en la tableta se encuentran dentro del margen de $30\pm 29\%$ en peso, de mayor preferencia de $30\pm 25\%$ en peso, aún de mayor preferencia de $30\pm 20\%$ en peso, todavía de mayor preferencia de $30\pm 15\%$ en peso, de mayor preferencia de $30\pm 10\%$ en peso, y en particular $30\pm 5\%$ en peso, basado en el peso total de la tableta. En aún otra modalidad preferida, el contenido del rellenedor/aglutinante o mezcla de rellenedores/aglutinantes en la tableta se encuentra dentro del margen de $35\pm 34\%$ en peso, de mayor preferencia de $35\pm 28\%$ en peso, aún de mayor preferencia de $35\pm 22\%$ en peso, todavía de mayor preferencia de $35\pm 16\%$ en peso, de mayor preferencia de $35\pm 10\%$ en peso, y en particular $35\pm 4\%$ en peso, basado en el peso total de la tableta. En otra modalidad preferida, el contenido del rellenedor/aglutinante o mezcla de rellenedores/aglutinantes en la tableta se encuentra dentro del margen de $40\pm 39\%$ en peso, de mayor preferencia de $40\pm 32\%$ en peso, aún de mayor preferencia de $40\pm 25\%$ en peso, todavía de mayor preferencia de $40\pm 18\%$ en peso, de mayor preferencia de $40\pm 11\%$ en peso, y en particular $40\pm 4\%$ en peso, basado en el peso total de la tableta.

000029

De preferencia, el rellenedor/aglutinante está contenido en el material de matriz pero no en los materiales en partículas recubiertos de la tableta de acuerdo con la invención.

5 En una modalidad preferida, una porción (por ejemplo 10% de la masa total de la tableta) de la matriz se granula en los materiales en partículas recubiertos (de preferencia por granulación en húmedo no acuosa, por ejemplo, con alcohol isopropílico) y el material de matriz restante se
10 agrega a los materiales en partículas recubiertos granuladas y se mezcla antes de la compresión/proceso para tabletas. De este modo, de acuerdo con esta modalidad, los materiales en partículas se recubren por un recubrimiento que a su vez se recubre una porción del material de matriz, mientras que el
15 resto del material de matriz se emplea de preferencia en forma no granulada.

De preferencia, el material de matriz comprende un diluyente o lubricante, de preferencia seleccionado del grupo que consiste de estearato de calcio; estearato de magnesio;
20 monobehenato de glicerol (por ejemplo Compritol®); Myvatex®; Precirol®; Precirol® Ato5; estearilfumarato de sodio (por ejemplo Pruv®); y talco. El estearato de magnesio se prefiere particularmente. De preferencia, el contenido del lubricante en el material de matriz es cuando mucho 10.0% en peso, de
25 mayor preferencia cuando mucho 7.5% en peso, aún de mayor preferencia cuando mucho 5.0% en peso, todavía de mayor preferencia cuando mucho 2.0% en peso, incluso de mayor preferencia cuando mucho 1.0% en peso, y de mayor preferencia cuando mucho 0.5% en peso, basado en el peso total del
30 material de matriz y basado en el peso total de la tableta.

En una modalidad particularmente preferida, el

000030

material de matriz comprende una combinación de desintegrante, rellенador/aglutinante y lubricante.

Los contenidos particularmente preferidos de desintegrante, rellенador/aglutinante y lubricante del material de matriz, en relación con el peso total del material de matriz, se resumen como modalidades A¹ a A⁶ en la tabla aquí 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
Rellenador/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 de preferencia carboximetilcelulosa de sodio reticulada (Na-CMC) o polivinilpirrolidona reticulada (PVP CI); el rellенador/aglutinante es de preferencia celulosa microcristalina o una combinación de celulosa microcristalina con dióxido de silicio coloidal, y el lubricante de preferencia es estearato de magnesio.

El material de matriz de las tabletas de acuerdo con la invención puede contener adicionalmente otros excipientes que son convencionales en la técnica, por ejemplo, diluyentes, aglutinantes, auxiliares de granulación, colorantes, saborizantes, formadores de poros, tensioactivos, deslizantes, agentes de regulación de humedad y desintegrantes. La persona experimentada será capaz fácilmente de determinar las cantidades apropiadas de cada uno de estos excipientes.

De preferencia, formadores de poros incluyen, pero no se limitan a glucosa, fructosa, manitol, manosa, galactosa, sorbitol, pululan, dextrano, polímero hidrofóbico soluble en agua, hidroxialquilcelulosa, carboxialquilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosa, éteres de celulosa, resinas acrílicas, polivinilpirrolidona,

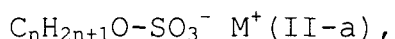
polivinilpirrolidona reticulada, óxido de polietileno, carboceras, carbopol, dioles, polioles, alcoholes polihídricos, polialquilenglicoles, polietilenglicoles, polipropilenglicoles o polímeros de bloque de los mismos, 5 poliglicoles, poli(α - ω)alquilendioles; compuestos inorgánicos; sales de metal álcali; sales de metal alcalinotérreo, o combinaciones de los mismos.

Los tensioactivos preferidos son tensioactivos no iónicos, aniónicos, catiónicos o anfotéricos.

10 En una modalidad preferida, el material de matriz contiene un tensioactivo iónico, en particular, un tensioactivo aniónico.

Los tensioactivos aniónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a ésteres de ácido sulfúrico, tales como 15 laurilsulfato de sodio (dodecilsulfato de sodio, por ejemplo, Texapon® K12), cetilsulfato de sodio (por ejemplo Lanette E®), sulfato de cetilesterilo de sodio, sulfato estearilo de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio (docusato de sodio); y las sales de potasio o calcio correspondientes de los mismos.

20 De preferencia, el tensioactivo aniónico tiene la fórmula general (II-a)



en donde n es un número entero de 8 a 30, de preferencia de 10 a 24, de mayor preferencia de 12 a 18, y M 25 se selecciona de Li^+ , Na^+ , K^+ , NH_4^+ , $1/2 Mg^{2+}$ y $1/2 Ca^{2+}$.

Los tensioactivos aniónicos adecuados adicionales incluyen sales de ácido cólico, que incluye glicocolato de sodio (por ejemplo, Konakion® MM, Cernevit®), taurocolato de sodio y las sales de potasio o amonio correspondientes.

30 En otra modalidad preferida, el material de matriz contiene un tensioactivo no iónico. Tensioactivos no iónicos

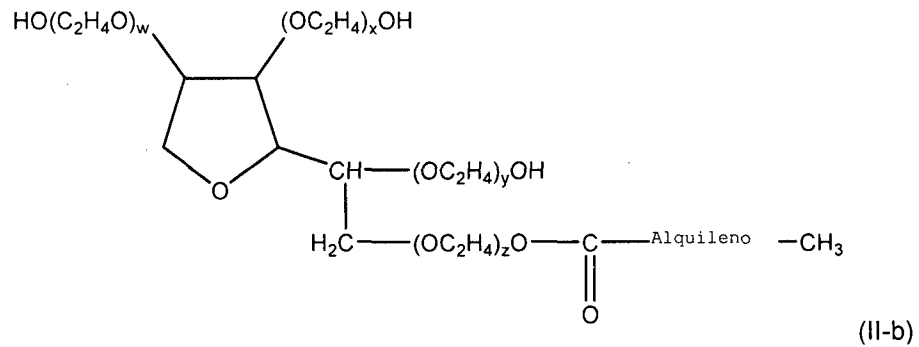
adecuados incluyen, pero no se limitan a

- alcoholes grasos que pueden ser lineales o ramificados, tales como alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol cetilestearílico, 2-octildodecano-1-ol y
5 2-hexildecano-1-ol;

esteroles, tales como colesterol;

- ésteres de ácido graso parcial de sorbitán, tales como sorbitanmonolaurato, sorbitanmonopalmitato, sorbitanmonoestearato, sorbitantriestearato,
10 sorbitanmonooleato, sorbitanesquiroleato y sorbitantrioleato;

- ésteres de ácido graso parcial de polioxietilensorbitán (ésteres de ácido graso polióxietilensorbitan), de preferencia un monoéster de ácido graso de polioxietilensorbitán, un diéster de ácido graso de polioxietilensorbitán, o un triéster de ácido graso de polioxietilensorbitán; por ejemplo, mono-y laurilo, palmitilo, estearilo y ésteres de oleilo, tal como el tipo conocido bajo el nombre "polisorbato" y disponible comercialmente bajo el nombre comercial "Tween" incluyendo
20 Tween® 20 [polioxietilen (20) sorbitán monolaurato], Tween® 21 [polioxietilen(4)sorbitan monolaurato], Tween® 40 [polioxietilen(20)sorbitán monopalmitato], Tween® 60 [polioxietilen(20)sorbitán monoestearato], Tween® 65 [polioxietilen(20)sorbitán triestearato], Tween® 80
25 [polioxietilen(20)sorbitán monooleato], Tween 81 [polioxietilen(5)sorbitán monooleato], y Tween® 85 [polioxietilen(20)sorbitán trioleato]; de preferencia un monoéster de ácido graso de polioxietilen sorbitán de acuerdo con la fórmula general (II-b)



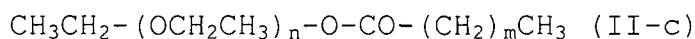
en donde $(w+x+y+z)$ se encuentra entre el margen de 15 a 100, de preferencia 16 a 80, de mayor preferencia de 17 a 60, aún de mayor preferencia de 18 a 40 y de mayor preferencia de 19 a 21; y el alquileo es un grupo alquileo opcionalmente insaturado que comprende de 6 a 30 átomos de carbono, de mayor preferencia de 8 a 24 átomos de carbono y de mayor preferencia de 10 a 16 átomos de carbono;

- los ésteres de ácido graso polioxietilenglicerol tales como mezclas de mono, di y triésteres de glicerol y di y monoésteres de macrogoles que tienen pesos moleculares dentro del margen desde 200 a 4000 g/moles, por ejemplo, macrogolglicerolcaprilcaprato, macrogolglicerollaurato, macrogolglicerolcocoato, macrogolglicerollinoleato, macrogol-20-glicerolmonoestearato, macrogol-6-glicerolcaprilcaprato, macrogolglicerololeato; macrogolglicerolestearato, macrogolglicerolhidroxiestearato (por ejemplo, Cremophor® RH 40), y macrogolglicerolrizinoleato (por ejemplo, Cremophor® EL);

ésteres de ácido graso de polioxietileno, el ácido graso de preferencia tiene de alrededor de 8 a alrededor de 18 átomos de carbono, por ejemplo, macrogololeato, macrogolestearato, macrogol-15-hidroxiestearato, ésteres de polioxietileno de ácido 12-hidroxiesteárico, tal como el tipo conocido y comercialmente disponible bajo la marca comercial

000034

"Solutol HS 15"; de preferencia de acuerdo con la fórmula general (II-c)



en donde n es un número entero desde 6 a 500, de preferencia de 7 a 250, de mayor preferencia de 8 a 100, aún de mayor preferencia de 9 a 75, todavía de preferencia de 10 a 50, incluso de mayor preferencia de 11 a 30, de mayor preferencia de 12 a 25, y en particular de 13 a 20; y

en donde m es un número entero de 6 a 28, de mayor preferencia de 6 a 26, aún de mayor preferencia de 8 a 24, todavía de mayor preferencia de 10 a 22, incluso de mayor preferencia de 12 a 20, de mayor preferencia de 14 a 18 y en particular 16;

- los éteres de alcohol graso de polioxietileno, por ejemplo, macrogolcetilstearyléter, macrogolariléter, macrogololeiléter, macrogolesteariléter;

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

- ésteres de ácido graso de sacarosa; por ejemplo, diestearato de sacarosa, dioleato de sacarosa, dipalmitato de sacarosa, monoestearato de sacarosa, monooleato de sacarosa, monopalmitato de sacarosa, monomiristato de sacarosa y monolaurato de sacarosa;

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

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

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

000035

- los productos de reacción de un aceite de ricino natural o hidrogenado y óxido de etileno tal como los diversos tensioactivos líquidos conocidos y comercialmente disponible bajo la marca comercial "Cremophor"; y

5 - ésteres de ácido graso parcial de alcoholes multifuncionales, tales como ésteres de ácido graso de glicerol, por ejemplo, ésteres de mono-y tri-laurilo, palmitilo, estearilo y oleilo, por ejemplo, monoestearato de glicerol, monooleato de glicerol, por ejemplo, monooleato de
10 glicerilo 40, conocido y comercialmente disponible bajo el nombre comercial "Peceol"; dibehenato de glicerol, diestearato de glicerol, monolinoleato de glicerol; monoestearato de etilenglicol, monopalmitoestearato de etilenglicol, monoestearato de pentaeritritol.

15 En una modalidad preferida, el material de matriz de acuerdo con la invención comprende un tensioactivo o mezcla de diferentes tensioactivos obtenidos por

(i) esterificar ácidos grasos de C_{12} - C_{18} saturados o insaturados, opcionalmente soportando un grupo hidroxilo, con
20 un polietilenglicol y opcionalmente, glicerol; en donde el polietilenglicol de preferencia comprende 10 a 40 unidades de óxido de etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); y/o

(ii) éterificar triglicéridos ácido grasos de C_{12} - C_{18} saturados o insaturados que soportan un grupo hidroxilo
25 con óxido de etileno de modo que la porción de polietilenglicol se enlaza al grupo hidroxilo del ácidos graso de C_{12} - C_{18} mediante una unión éter; en donde la porción de polietilenglicol de preferencia comprende de 30 a 50 unidades de óxido de etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$).

30 En una modalidad preferida, el contenido del tensioactivo es al menos 0.001% en peso o al menos 0.005% en

000035

peso, de mayor preferencia al menos 0.01% en peso o al menos 0.05% en peso, aún de mayor preferencia al menos 0.1% en peso, al menos 0.2% en peso, o al menos 0.3% en peso, todavía de mayor preferencia 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, basado en el peso total de la tableta.

En una modalidad preferida, sin embargo, el material de matriz de la tableta de acuerdo con la invención consiste de uno o más desintegrantes, uno o más rellenos/aglutinantes y uno o más lubricantes, pero no contiene ningún otro constituyente.

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

Como se utiliza en la presente el término "agente formador de gel" se utiliza para referirse a un compuesto que, al entrar en contacto con un solvente (por ejemplo, agua), absorbe el solvente y se hincha, de preferencia formando una sustancia viscosa o semi-viscosa. Los agentes formadores de gel preferidos son no reticulados. Esta sustancia puede moderar la liberación del compuesto farmacológicamente activo de los materiales en partículas insertadas en un medio acuoso y alcohólico acuoso. Con la hidratación completa, una solución o dispersión viscosa espesa típicamente se produce lo que reduce significativamente y/o minimiza la cantidad de solvente libre que puede contener una cantidad de compuesto farmacológicamente activo solubilizado, y que puede involucrar una jeringa. El gel que se forma también puede reducir la cantidad global del compuesto farmacológicamente

000037

activo extraíble con el solvente al atrapar el compuesto farmacológicamente activo dentro de una estructura de gel. De este modo, el agente formador de gel puede jugar un papel importante en conferir resistencia a la manipulación a las
5 tabletas de acuerdo con la invención.

Los agentes formadores de gel que de preferencia no están contenidos en el material de matriz incluyen polímeros farmacéuticamente aceptables, polímeros típicamente hidrofílicos, tales como hidrogeles. Los ejemplos
10 representativos de agentes de formación de gel incluyen óxido de polietileno, alcohol polivinílico, celulosa de hidroxipropilmetilo, carbómeros, ácidos poli(urónicos) y mezclas de los mismos.

De este modo, el polímero fisiológicamente
15 aceptable, de preferencia el óxido de polialquileno que está contenido en los materiales en partículas recubiertos de las tabletas de acuerdo con la invención de preferencia no está tampoco contenido en el material de matriz.

De preferencia, el compuesto farmacológicamente
20 activo el cual está contenido en los materiales en partículas recubiertos de la tableta de acuerdo con la invención de preferencia no se encuentra tampoco contenido en el material de matriz.

De este modo, en una modalidad preferida, la
25 cantidad total del compuesto farmacológicamente activo contenido en la tableta de acuerdo con la invención se encuentra presente en los materiales en partículas recubiertos que forman una fase discontinua dentro del material de matriz; y el material de matriz que forma una
30 fase continua no contiene ningún compuesto farmacológicamente activo.

000038

La tableta de acuerdo con la invención contiene una pluralidad de materiales en partículas recubiertos. Los materiales en partículas recubiertos comprenden un compuesto farmacológicamente activo y un polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia un óxido de polialquileno. De preferencia, el compuesto farmacológicamente activo se dispersa en el polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia el óxido de polialquileno.

Para el propósito de especificación, el término "material en partículas" se refiere a una masa discreta de material que es sólido, por ejemplo, a 20°C o a temperatura media o a temperatura ambiente. De preferencia un material en partículas es sólido a 20°C, de preferencia, los materiales en partículas recubiertos son monolitos. De preferencia, el compuesto farmacológicamente activo y el polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia el óxido de polialquileno se distribuyen íntima y homogéneamente en los materiales en partículas recubiertos de manera que los materiales en partículas recubiertos no contengan ningún segmento en donde cualquier compuesto fisiológicamente activo esté presente en la ausencia de polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia óxido de polialquileno o en donde el polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia óxido de polialquileno se encuentra presente en la ausencia del compuesto farmacológicamente activo.

Los materiales en partículas son recubiertos con película y el polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia el óxido de polialquileno se distribuye de preferencia homogéneamente en el núcleo de la forma de dosis farmacéutica (tableta), es decir, el recubrimiento de película de preferencia no contiene polímero fisiológicamente

000039

aceptable, de preferencia óxido de polialquileno, sino
opcionalmente polialquilenglicol que difiere de óxido de
polialquileno en su peso molecular inferior. No obstante, el
recubrimiento de película como tal, puede, por supuesto,
5 contener uno o más polímeros, lo cual sin embargo, de
preferencia difiere del óxido de polialquileno contenido en
el núcleo.

Los materiales en partículas recubiertos son de
tamaño macroscópico, típicamente el diámetro medio se
10 encuentra dentro del margen de 100 μm a 1500 μm , de
preferencia de 200 μm a 1500 μm , de mayor preferencia de 300
 μm a 1500 μm , aún de mayor preferencia 400 μm a 1500 μm , de
mayor preferencia de 500 μm a 1500 μm , y en particular 600 μm
a 1500 μm . Las tabletas de acuerdo con la invención
15 comprenden materiales en partículas como una fase
discontinua, es decir, los materiales en partículas
recubiertos forman una fase discontinua en el material de
matriz que el cual a su vez forma de preferencia una fase
continua. A este respecto, los medios discontinuos que no se
20 encuentran en todas y cada una de los materiales en
partículas en contacto íntimo con otros materiales en
partículas, sino que los materiales en partículas recubiertos
se encuentran al menos parcialmente separados entre sí por el
material de matriz en el cual los materiales en partículas
25 recubiertos se insertan. En otras palabras, los materiales en
partículas recubiertos de preferencia no forman una sola masa
coherente dentro de las tabletas de acuerdo con la invención.

La tableta de acuerdo con la invención comprende
materiales en partículas en una cantidad de menos de dos
30 tercios del peso total de la tableta.

Se ha encontrado sorprendentemente que el contenido

000040

de materiales en partículas en la tableta puede optimizarse para proporcionar el mejor término medio entre la resistencia a la manipulación, tiempo de desintegración y liberación de fármaco, carga de fármaco, capacidad de procesamiento
5 (especialmente capacidad de formación de tableta) y acatamiento del paciente.

De preferencia, el contenido de los materiales en partículas recubiertos en las tabletas de acuerdo con la invención es cuando mucho 65% en peso, de mayor preferencia
10 cuando mucho 62.5% en peso, aún de mayor preferencia cuando mucho 60% en peso, todavía de mayor preferencia cuando mucho 57.5% en peso, de mayor preferencia cuando mucho 55% en peso y en particular cuando mucho 52.5% en peso, basado en el peso total de los tabletas.

15 De preferencia, el contenido de los materiales en partículas recubiertos en las tabletas de acuerdo con la invención es al menos 10% en peso, al menos 12.5% en peso, al menos 15% en peso, o al menos 17.5% en peso, de mayor preferencia al menos 20% en peso, al menos 22.5% en peso, al
20 menos 25% en peso, o al menos 27.5% en peso, de mayor preferencia al menos 30% en peso, al menos 32.5% en peso, al menos 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, basado en el peso total de la
25 tableta.

En una modalidad preferida, el contenido de los materiales en partículas recubiertos en las tabletas de acuerdo con la invención se encuentran dentro del margen de $35 \pm 30\%$ en peso, de mayor preferencia de $35 \pm 25\%$ en peso, aún
30 de mayor preferencia de $35 \pm 20\%$ en peso, todavía de mayor preferencia de $35 \pm 15\%$ en peso, de mayor preferencia de $35 \pm 10\%$ en peso, y en particular $35 \pm 5\%$ en peso, basado en el peso total de la tableta. En otra modalidad preferida, el

000041

contenido de los materiales en partículas recubiertos en las tabletas de acuerdo con la invención se encuentran dentro del margen de $40\pm 30\%$ en peso, de mayor preferencia de $40\pm 25\%$ en peso, aún de mayor preferencia de $40\pm 20\%$ en peso, todavía de mayor preferencia de $40\pm 15\%$ en peso, de mayor preferencia de $40\pm 10\%$ en peso, y en particular $40\pm 5\%$ en peso, basado en el peso total de la tableta. En aún otra modalidad preferida, el contenido de los materiales en partículas recubiertos en las tabletas de acuerdo con la invención se encuentran dentro del margen de $45\pm 30\%$ en peso, de mayor preferencia de $45\pm 25\%$ en peso, aún de mayor preferencia $45\pm 20\%$ en peso, todavía de mayor preferencia $45\pm 15\%$ en peso, de mayor preferencia de $45\pm 10\%$ en peso, y en particular $45\pm 5\%$ en peso, basado en el peso total de la tableta. En aún otra modalidad preferida, el contenido de los materiales en partículas recubiertos en las tabletas de acuerdo con la invención se encuentran dentro del margen de $50\pm 30\%$ en peso, de mayor preferencia de $50\pm 25\%$ en peso, aún de mayor preferencia de $50\pm 20\%$ en peso, todavía de mayor preferencia de $50\pm 15\%$ en peso, de mayor preferencia de $50\pm 10\%$ en peso, y en particular $50\pm 5\%$ en peso, basado en el peso total de la tableta. En otra modalidad preferida, el contenido de los materiales en partículas recubiertos en las tabletas de acuerdo con la invención se encuentran dentro del margen de $55\pm 30\%$ en peso, de mayor preferencia de $55\pm 25\%$ en peso, aún de mayor preferencia $55\pm 20\%$ en peso, todavía de mayor preferencia $55\pm 15\%$ en peso, de mayor preferencia de $55\pm 10\%$ en peso, y en particular $55\pm 5\%$ en peso, basado en el peso total de la tableta. En aún otra modalidad preferida, el contenido de los materiales en partículas recubiertos en las tabletas de acuerdo con la invención se encuentran dentro del margen de $60\pm 30\%$ en peso, de mayor preferencia de $60\pm 25\%$ en peso, aún de mayor preferencia de $60\pm 20\%$ en peso, todavía de mayor preferencia de $60\pm 15\%$ en peso, de mayor preferencia de $60\pm 10\%$ en peso, y en particular $60\pm 5\%$ en peso, basado en el peso total de la tableta.

La forma de los materiales en partículas recubiertos no se encuentra particularmente limitada. Cuando

000042

los materiales en partículas recubiertos se fabrican de preferencia por extrusión de fusión en caliente, los materiales en partículas recubiertos preferidos presentes en las tabletas de acuerdo con la invención son generalmente
5 cilíndricos en forma. El diámetro de tales materiales en partículas recubiertos es por lo tanto el diámetro de su sección transversal circular. La forma cilíndrica se provoca por el proceso de extrusión de acuerdo con el cual los diámetros de la sección transversal circular es una función
10 de la matriz de extrusión y la longitud de los cilindros es una función de la longitud del corte de acuerdo con lo cual la hebra extruida del material se corta en piezas preferiblemente de longitud más o menos predeterminada.

La idoneidad cilíndrica, es decir, de materiales en
15 partículas esféricos para la fabricación de tabletas de acuerdo con la invención es inesperada. Típicamente, la relación 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 Féret
20 ortogonal. Para materiales en partículas esféricos, la proporción de aspecto tiene valores arriba de 1. Entre más pequeño sea el valor más esférica será el material en partículas. Las proporciones de aspecto debajo de 1.1 se consideran típicamente satisfactoria, las proporciones de
25 aspecto arriba de 1.2, sin embargo, se consideran típicamente no adecuadas para la fabricación de tabletas convencionales. Se ha encontrado sorprendentemente que cuando se fabrican las tabletas de acuerdo con la invención, incluso los materiales en partículas que tienen proporciones de aspecto arriba de
30 1.2 pueden procesarse sin dificultad y que no es necesario proporcionar materiales en partículas esféricos. En una

000043

modalidad preferida, la proporción de aspecto de los materiales en partículas recubiertos es cuando mucho de 1.40, de mayor preferencia cuando mucho 1.35, aún de mayor preferencia cuando mucho 1.30, todavía de mayor preferencia cuando mucho 1.25, incluso de mayor preferencia cuando mucho 1.20, de mayor preferencia cuando mucho 1.15 y en particular, cuando mucho 1.10. En otra modalidad preferida, la proporción de aspecto de los materiales en partículas recubiertos es al menos 1.10, de mayor preferencia al menos 1.15, aún de mayor preferencia al menos 1.20, todavía de mayor preferencia al menos 1.25, incluso de mayor preferencia al menos 1.30, de mayor preferencia al menos 1.35 y en particular al menos 1.40.

Los materiales en partículas recubiertos en las tabletas de acuerdo con la invención son de tamaño macroscópico, es decir, tienen típicamente un tamaño de partícula promedio de al menos 50 μm , de mayor preferencia al menos 100 μm , aún de mayor preferencia al menos 150 μm o al menos 200 μm , todavía de mayor preferencia al menos 250 μm o al menos 300 μm , de mayor preferencia al menos 400 μm o al menos 500 μm , y en particular al menos 550 μm o al menos 600 μm .

Los materiales en partículas recubiertos preferidas tienen una longitud promedio y diámetro promedio de alrededor de 1000 μm o menos. Cuando los materiales en partículas recubiertos se fabrican por tecnología de extrusión, la "longitud" de los materiales en partículas recubiertos es la dimensión de los materiales en partículas recubiertos que es paralela a la dirección de extrusión. El "diámetro" de los materiales en partículas recubiertos es la dimensión más larga que es perpendicular a la dirección de extrusión.

000044

Los materiales en partículas recubiertos particularmente preferidas, tienen un diámetro promedio de menos de alrededor de 1000 μm , de mayor preferencia de menos de alrededor de 800 μm , aún de mayor preferencia de menos de
5 alrededor de 650 μm . Los materiales en partículas recubiertos especialmente preferidas tienen un diámetro promedio de menos de 700 μm , en particular menos de 600 μm , aún más particularmente menos de 500 μm , por ejemplo, menos de 400 μm , los materiales en partículas particularmente preferidas
10 tienen un diámetro promedio en el margen de 200-1000 μm , de mayor preferencia de 400-800 μm , aún de mayor preferencia de 450-700 μm , todavía de mayor preferencia 500-650 μm , por ejemplo, alrededor de 500-600 μm . Los materiales en partículas adicionales preferidas, tienen un diámetro
15 promedio de entre alrededor de 300 μm y alrededor de 400 μm , o entre alrededor de 400 μm y 500 μm , o de entre alrededor de 500 μm y 600 μm , o de entre 600 μm y 700 μm o de entre 700 μm y 800 μm .

Los materiales en partículas preferidas que se
20 encuentran presentes en las tabletas de acuerdo con la invención tienen una longitud promedio de menos de alrededor de 1000 μm , de preferencia una longitud promedio de menos de alrededor de 800 μm , aún de mayor preferencia una longitud promedio de menos de alrededor de 650 μm , por ejemplo, una
25 longitud de alrededor de 800 μm , alrededor de 700 μm , alrededor de 600 μm , alrededor de 500 μm , alrededor de 400 μm o alrededor de 300 μm . Los materiales en partículas especialmente preferidos tienen una longitud promedio de menos de 700 μm , en particular menos de 650 μm , aún más
30 particularmente menos de 550 μm , por ejemplo, menos de 450 μm . Los materiales en partículas particularmente preferidos

por lo tanto tienen una longitud promedio en el margen de 200-1000 μm , de mayor preferencia de 400-800 μm , aún de mayor preferencia 450-700 μm , todavía de mayor preferencia 500-650 μm , por ejemplo, alrededor de 500-600 μm . La longitud
5 promedio mínima de las micropartículas 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, los materiales en partículas recubiertos tienen (i) un diámetro promedio de
10 alrededor de 1000 ± 300 μm , de mayor preferencia de 1000 ± 250 μm , aún de mayor preferencia de 1000 ± 200 μm , todavía de mayor preferencia 100 ± 150 μm , de mayor preferencia de 1000 ± 100 μm , y en particular 1000 ± 50 μm , y/o (ii) una longitud promedio de alrededor de 750 ± 300 μm , de mayor preferencia de 750 ± 250 μm ,
15 aún de mayor preferencia 750 ± 200 μm , todavía de mayor preferencia 750 ± 150 μm , de mayor preferencia de 750 ± 100 μm , y en particular 750 ± 50 μm .

En otra modalidad preferida, los materiales en partículas recubiertos tienen (i) un diámetro promedio de
20 alrededor de 750 ± 300 μm , de mayor preferencia de 750 ± 250 μm , aún de mayor preferencia de 750 ± 200 μm , todavía de mayor preferencia 750 ± 150 μm , de mayor preferencia de 750 ± 100 μm y, en particular 750 ± 50 μm , y/o (ii) una longitud promedio de alrededor de 750 ± 300 μm , de mayor preferencia de 750 ± 250 μm ,
25 aún de mayor preferencia 750 ± 200 μm , todavía de mayor preferencia 750 ± 150 μm , de mayor preferencia de 750 ± 100 μm , y en particular 750 ± 50 μm .

Se ha encontrado sorprendentemente que el tamaño de los materiales en partículas recubiertos en la tableta pueden
30 optimizarse para proporcionar el mejor término medio entre la resistencia a la manipulación, tiempo de desintegración y

000046

liberación de fármaco, carga de fármaco, capacidad de procesamiento (especialmente capacidad de formación de tabletas) y acatamiento del paciente.

El tamaño de los materiales en partículas puede determinarse por cualquier procedimiento convencional conocido en la técnica, por ejemplo, dispersión de luz láser, análisis de tamiz, microscopía de luz o análisis de imagen.

De preferencia, la pluralidad de los materiales en partículas recubiertos que están contenidos en la tableta de acuerdo con la invención tienen un peso promedio aritmético, en lo siguiente referido como "aaw", en donde al menos 70%, de mayor preferencia al menos 75%, aún de mayor preferencia al menos 80%, todavía de mayor preferencia al menos 85%, de mayor preferencia al menos 90% y en particular al menos 95% de los materiales en partículas individuales contenidos en una pluralidad de materiales en partículas recubiertos tiene un peso individual dentro del margen de aaw $\pm 30\%$, de mayor preferencia de aaw $\pm 25\%$, aún de mayor preferencia aaw $\pm 20\%$, todavía de mayor preferencia aaw $\pm 15\%$, de mayor preferencia de aaw $\pm 10\%$, y en particular aaw $\pm 5\%$. Por ejemplo, si la tableta de acuerdo con la invención contiene una pluralidad de 100 partículas y aaw de tal pluralidad de materiales en partículas recubiertos es de 1.00 mg, al menos 75 partículas individuales (es decir, 75%) tienen un peso individual dentro del margen de 0.70 a 1.30 mg (1.00 mg $\pm 30\%$).

Los materiales en partículas se recubren, de preferencia recubiertas con película. Se ha encontrado sorprendentemente que cuando los materiales en partículas son recubiertos con película, el tiempo de desintegración y/o la liberación del fármaco de las tabletas pueden acelerarse adicionalmente, lo cual es particularmente significativo para

000047

tabletas con liberación de fármaco inmediata.

De preferencia, la pluralidad de materiales en partículas recubiertos contenidos en la forma de dosis de acuerdo con la invención abarca la cantidad total de
5 materiales en partículas que contienen el compuesto farmacológicamente activo, es decir, de preferencia todas los todos los compuestos activos que contienen materiales en partículas se recubren.

De preferencia, el material de recubrimiento no
10 contiene un desintegrante.

Los materiales en partículas de acuerdo con la invención se proporcionan, parcial o de preferencia completamente con un recubrimiento. Los materiales en partículas de acuerdo con la invención son de preferencia
15 recubierta con película con composiciones de recubrimiento de película. Los materiales de recubrimiento adecuados se encuentran comercialmente disponibles, por ejemplo, bajo la marca comercial Opadry® y Eudragit®.

De preferencia, el material de recubrimiento
20 comprende un polímero soluble en agua. Para el propósito de especificación, un polímero soluble en agua es de preferencia un polímero no entérico que se disuelve rápidamente cuando se expone a un medio ácido como tal como el jugo gástrico. De preferencia, la solubilidad en agua del polímero en 100 g de
25 jugo gástrico artificial (HCl acuoso) a pH 1.2 y 21°C es al menos 1.0 g, de mayor preferencia al menos 2.0 g, aún de mayor preferencia al menos 3.0 g, todavía de mayor preferencia al menos 4.0 g, de mayor preferencia al menos 5.0 g, y en particular al menos 6.0 g.

30 Los ejemplos adecuados de materiales de recubrimiento adecuados incluyen ésteres de celulosa y éteres

000048

de celulosa, tales como metilcelulosa (MC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa de sodio (Na-CMC), etilcelulosa (EC), acetato-ftalato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP); poli(met) acrilatos, tales como copolímeros de aminoalquilmetacrilato, copolímeros de etilacrilato-metilmetacrilato, copolímeros de metilmetacrilato de ácido metacrílico, y copolímeros de metilmetacrilato de ácido metacrílico; polímeros de vinilo, tales como polivinilpirrolidona, polivinilacetato-ftalato, alcohol polivinílico, copolímeros de injerto de polietileno-glicol-alcohol polivinílico, polivinilacetato; y formadores de película naturales.

El material de recubrimiento puede contener excipientes tales como estabilizadores (por ejemplo, tensioactivos tales como macrogol cetoesteariléter, dodecilsulfato de sodio, y similares). Los excipientes adecuados de materiales de recubrimiento de película se conocen por las personas experiencia.

En una modalidad particularmente preferida, el recubrimiento es agua soluble. En una modalidad preferida, el recubrimiento se basa en alcohol polivinílico, tal como alcohol polivinílico-parte hidrolizada, y puede contener adicionalmente polietilenglicol, tal como macrogol 3350, y/o pigmentos. En otra modalidad preferida, el recubrimiento se basa en hidroxipropilmetilcelulosa, de preferencia hipromelosa tipo 2910 que tiene una viscosidad de 3 a 15 mPas.

Un recubrimiento particularmente preferido contiene alcohol polivinílico y opcionalmente, excipientes adicionales

000049

tales como goma de xantano y/o talco.

Los materiales en partículas son recubiertos con película y el contenido de recubrimiento de película seco es de preferencia cuando mucho 5% en peso, de mayor preferencia cuando mucho 4% en peso, aún de mayor preferencia cuando mucho 3.5% en peso, todavía de mayor preferencia cuando mucho 3% en peso, de mayor preferencia cuando mucho 2.5% en peso, y en particular cuando mucho 2% en peso, basado en el peso total de los materiales en partículas recubiertos. En una modalidad particularmente preferida, el incremento de peso se refiere al peso total de los materiales en partículas (material de partidas sin recubrir) se encuentra dentro del margen de 3.0 a 4.7% en peso, de mayor preferencia de 3.1 a 4.6% en peso, aún de mayor preferencia 3.2 a 4.5% en peso, todavía de mayor preferencia 3.3 a 4.4% en peso, de mayor preferencia de 3.4 a 4.3% en peso, y en particular 3.5 a 4.2% en peso.

Se ha encontrado sorprendentemente que la proporción en peso relativa del material de matriz: los materiales en partículas en la tableta pueden optimizarse para proporcionar el mejor término medio entre la resistencia a la manipulación, tiempo de desintegración y liberación del fármaco, capacidad de procesamiento (especialmente capacidad de formación de tableta) y el cumplimiento del paciente.

De preferencia, la proporción en peso relativa se encuentra dentro del margen de 1: 1.00 ± 0.75 , de mayor preferencia de 1: 1.00 ± 0.50 , aún de mayor preferencia de 1: 1.00 ± 0.40 , todavía de mayor preferencia de 1: 1.00 ± 0.30 , de mayor preferencia de 1: 1.00 ± 0.20 y, en particular 1: 1.00 ± 0.10 .

Los materiales en partículas recubiertos contienen

000050

al menos un compuesto farmacológicamente activo y un polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia un óxido de polialquileno. De preferencia, sin embargo, los materiales en partículas recubiertos contienen excipientes farmacéuticos
5 adicionales tales como antioxidantes y plastificantes.

El compuesto farmacológicamente activo no se limita particularmente. De preferencia, el compuesto farmacológicamente activo es un opioide.

En una modalidad preferida, los materiales en
10 partículas recubiertos y la tableta, respectivamente, contienen solamente un solo compuesto farmacológicamente activo. En otra modalidad preferida, los materiales en partículas recubiertos y la tableta, respectivamente, contienen una combinación de dos o más compuestos
15 farmacológicamente activos.

De preferencia, el compuesto farmacológicamente activo es un ingrediente activo con potencial para consumirse en exceso. Los ingredientes activos con potencial para consumirse en exceso se conocen por la persona con
20 experiencia en la técnica y comprende, por ejemplo, tranquilizantes, estimulantes, barbitúricos, narcóticos, opioides o derivados de opioides.

De preferencia, el compuesto farmacológicamente activo muestra acción psicotrópica.

25 De preferencia, el compuesto farmacológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de opiáceos, opioides, estimulantes, tranquilizantes y otros narcóticos.

En particular de preferencia, el compuesto farmacológicamente activo es un opioide. De acuerdo con el
30 índice de ATC, los opioides se dividen en alcaloides de opio natural, derivados fenilpiperidina, derivados de

000051

difenilpropilamina, derivados de benzomorfan, derivados de oripavina, derivados de morfinan y otros.

Los siguientes opiáceos, opioides, tranquilizantes u otros narcóticos son sustancias con una acción
 5 psicotrópica, es decir, tienen un potencial consumo en exceso, y por lo tanto están contenidos de preferencia en la tableta y las partículas recubiertas, respectivamente:
 alfentanilo, alobarbital, alilprodina, alfaprodina, alprazolam, anfepramona, anfetamina, anfetaminilo,
 10 amobarbital, anileridina, apocodeina, axomadol, barbital, bemidona, bencilmorfina, bezitramida, bromazepam, brotizolam, buprenorfina, butobarbital, butorfanol, camazepam, carfentanilo, catina/D-norpseudoefedrina, clordiazepóxido, clobazam, clofedanol, clonazepam, clonitaceno, clorazepato,
 15 clotiazepam, cloxazolam, cocaína, codeína, ciclobarbital, ciclorfan, ciprenorfina, delorazepam, desomorfina, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, diampromida, diamorfona, diazepam, dihidrocodeína, dihidromorfina, dihidromorfona, dimenoxadol, dimefetamol, dimetiltiambuteno,
 20 dioxafetilbutirato, dipipanona, dronabinol, eptazocina, estazolam, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, loflazepato de etilo, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, faxeladol, fencanfamina, fenetilina, fenpipramida, fenproporex, fentanilo, fludiazepam, flunitrazepam, flurazepam, halazepam,
 25 haloxazolam, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, hidroximetilmorfinano, ketazolam, ketobemidona, levacetilmetadol (LAAM), levometadona, levorfanol, levofenacilmorfanol, levoxemacina, dimesilato de lisdexanfetamina, lofentanilo, loprazolam,
 30 lorazepam, lormetazepam, mazindol, medazepam, mefenorex, meperidina, meprobamato, metapon, meptazinol, metazocina,

000052

metilmorfina, metanfetamina, metadona, metaqualona, 3-
 metilfentanilo, 4-metilfentanilo, metilfenidato,
 metilfenobarbital metiprilona, metopon, midazolam,
 modafinilo, morfina, mirofina, nabilona, nalbufeno,
 5 nalorfina, narceína, nicomorfina, nimetazepam, nitrazepam,
 nordazepam, norlevorfanol, normetadona, normorfina,
 norpipanona, opio, oxazepam, oxazolam, oxicodona, oximorfona,
 Papaver somniferum, papaveretum, pernolina, pentazocina,
 pentobarbital, petidina, fenadoxona, fenomorfanol, fenazocina,
 10 fenoperidina, piminodina, folcodeína, fenmetrazina,
 fenobarbital, fentermina, pinazepam, pipradrol, piritramida,
 prazepam, profadol, proheptazina, promedol, properidina,
 propoxifeno, remifentanilo, secbutabarbital, secobarbital,
 sufentanilo, tapentadol, temazepam, tetrazepam, tilidina (cis
 15 y trans), tramadol, triazolam, vinilbital, N-(1-metil-2-
 piperidinoetilo)-N-(2-piridil) - propionamida, (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-dimetil-aminometil-
 20 ciclohexil)fenol, (1S, 2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-
 propil)fenol, (2R, 3R)-1-dimetilamino-3 (3-metoxifenil)-2-
 metil-pentan-3-ol, (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetil-aminometil-1-(3-
 metoxifenil)-ciclohexan-1,3-diol, de preferencia como
 racemato, 2-(4-isobutil-fenil)propionato de 3-(2-
 25 dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil) fenilo, 2-(6-metoxi-
 naftalen-2-il) propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-
 hidroxi-ciclohexil) fenilo, 2-(4-isobutil-fenil)propionato de
 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)-fenilo, 2-(6-metoxi-
 naftalen-2-il) propionato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-
 30 1-enil)-fenilo, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-
 fenil éster del ácido (RR-SS)-2-acetoxi-4- trifluorometil-

000053

benzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-
 feniléster del ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-trifluorometil-
 benzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-
 feniléster del ácido (RR-SS)-4-cloro-2-hidroxi-benzoico, 3-
 5 (2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-feniléster del
 ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metil-benzoico, 3-(2-
 dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)-feniléster del ácido
 (RR-SS)-2-hidroxi-4-metoxi-benzoico, 3-(2-dimetilaminometil-
 1-hidroxi-ciclohexil)-feniléster del ácido (RR-SS)-2-hidroxi-
 10 5-nitro-benzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclo-
 hexil)-feniléster del ácido (RR-SS)-2', 4'-difluoro-3-
 hidroxi-bifenil-4-carboxílico, y los compuestos
 estereoisoméricos correspondientes, en cada caso los
 derivados correspondientes de los mismo, enantiómeros
 15 fisiológicamente aceptables, estereoisómeros, diastereómeros
 y racematos y 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 la sales de adición ácidas o básicas de los mismos
 20 y solvatos, por ejemplo, hidroccloruros.

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

25 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
 farmacológicamente activo se selecciona del grupo que
 30 consiste de tapentadol, faxeladol y axomadol.

En aún otra modalidad preferida, el compuesto

000054

farmacológicamente activo se selecciona del grupo que
consiste de 1.1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-6-
fluoro-1.3.4.9-tetrahidropirano [3,4-b] indol,
particularmente es hemicitrato; 1,1-[3-dimetilamino-3-(2-
5 tienil)-penta-metileno] -1.3.4.9-tetrahidropirano [3.4-b]
indol, particularmente es citrato; y 1.1-[3-dimetilamino-3-
(2-tienil) pentametileno] -1.3.4.9-tetrahidropirano[3.4-b]-6-
fluoroindol, particularmente su hemicitrato. Estos compuestos
se conocen a partir de, por ejemplo, la WO 2004/043967, WO
10 2005/066183.

El compuesto farmacológicamente activo puede estar
presente en la forma de una sal fisiológicamente aceptable,
por ejemplo, sal de adición de ácido fisiológicamente
aceptable.

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

Se ha encontrado sorprendentemente que el contenido
del compuesto farmacológicamente activo en la tableta y en
los materiales en partículas recubiertos, respectivamente,
30 pueden optimizarse para proporcionar el mejor término medio
entre la resistencia a la manipulación, el tiempo de

000055

desintegración y la liberación de fármaco, la carga de fármaco, la capacidad de procesamiento (especialmente la capacidad de formación de tabletas) y el acatamiento del paciente.

5 El compuesto farmacológicamente activo se encuentra presente en la tableta en una cantidad terapéuticamente efectiva. La cantidad que constituye una cantidad terapéuticamente efectiva varía de acuerdo con los ingredientes activos que se utilizan, el padecimiento a
10 tratar, la severidad del padecimiento, el paciente que se trata, y la frecuencia de administración.

El contenido del compuesto farmacológicamente activo en la tableta no se limita. La dosis del compuesto farmacológicamente activo que se adaptada para administración
15 de preferencia se encuentra en el margen de 0.1 mg a 500 mg, de mayor preferencia de en el margen de 1.0 mg a 400 mg, incluso de mayor preferencia en el margen de 5.0 mg a 300 mg, y de mayor preferencia de en el margen de 10 mg a 250 mg. En una modalidad preferida, la cantidad total del compuesto
20 farmacológicamente activo que se encuentra contenido en la tableta se encuentra dentro del margen desde 0.01 a 200 mg, de mayor preferencia de 0.1 a 190 mg, aún de mayor preferencia de 1.0 a 180 mg, todavía de mayor preferencia de 1.5 a 160 mg, de mayor preferencia de 2.0 a 100 mg y en
25 particular 2.5 a 80 mg.

De preferencia, el contenido del compuesto farmacológicamente activo se encuentra dentro del margen desde 0.01 a 80% en peso, de mayor preferencia de 0.1 a 50% en peso, aún de mayor preferencia 1 a 25% en peso, basado en
30 el peso total de la tableta.

En una modalidad preferida, el contenido del

000056

compuesto farmacológicamente activo se encuentra dentro del margen de 5.0 ± 4.5 % en peso, o 7.5 ± 7.0 % en peso, o 10 ± 9.0 % en peso, o 12.5 ± 12.0 % en peso, o 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; de mayor preferencia 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 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; aún de mayor preferencia 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 20 ± 17 % en peso, o 22.5 ± 19.0 % en peso, o 25 ± 21 % en peso; todavía de mayor preferencia 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 peso; aún de mayor preferencia 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; de mayor preferencia 5.0 ± 2.0 % en peso, o 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 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 basado en el peso total de la tableta.

En una modalidad preferida adicional, el contenido del compuesto farmacológicamente activo se encuentra dentro del margen de 20 ± 6 % en peso, de mayor preferencia de 20 ± 5 % en peso, aún de mayor preferencia de 20 ± 4 % en peso, de mayor preferencia de 20 ± 3 % en peso, y en particular 20 ± 2 % en peso,

basado en el peso total de la tableta. En otra modalidad preferida, el contenido del compuesto farmacológicamente activo se encuentra dentro del margen de $25\pm 6\%$ en peso, de mayor preferencia de $25\pm 5\%$ en peso, aún de mayor preferencia $25\pm 4\%$ en peso, de mayor preferencia de $25\pm 3\%$ en peso, y en particular $25\pm 2\%$ en peso, basado en el peso total de la tableta.

La persona con experiencia puede determinar fácilmente una cantidad apropiada de compuesto farmacológicamente activo para incluir en una tableta. Por ejemplo, en el caso de analgésicos, la cantidad total del compuesto farmacológicamente activo presente en la tableta es aquella suficiente para proporcionar analgésico. La cantidad total del compuesto farmacológicamente activo administrado a un paciente en una dosis 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.

En una modalidad preferida, el compuesto farmacológicamente activo se encuentra contenido 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 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 encuentra contenido en 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, 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, 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, el compuesto farmacológicamente activo es tapentadol, de preferencia su sal de HCl, y la tableta se adapta para administración una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o con más frecuencia. En esta modalidad, el compuesto farmacológicamente activo se encuentra contenido de preferencia en la tableta en una cantidad desde 25 a 100 mg.

En una modalidad particularmente preferida, el compuesto farmacológicamente activo es oximorfona, de preferencia su sal de HCl, y la tableta se adapta para la administración una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o con mayor frecuencia. En esta modalidad, el compuesto farmacológicamente activo se encuentra contenido de preferencia en la tableta en una cantidad de 5 a 40 mg. En otra modalidad particularmente preferida, el compuesto farmacológicamente activo es oximorfona, de preferencia su sal de HCl, y la tableta se adapta para administrarse una vez al día. En esta modalidad, el compuesto farmacológicamente activo se encuentra contenido de preferencia en la tableta en una cantidad desde 10 a 80 mg.

En otra modalidad particularmente preferida, el compuesto farmacológicamente activo es oxicodona, de preferencia su sal de HCl, y la tableta se adapta para la

000059

administración una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o con mayor frecuencia. En esta modalidad, el compuesto farmacológicamente activo se encuentra contenido de preferencia en la tableta en una cantidad de 5 a 80 mg.

5 En aún otra modalidad particularmente preferida, el compuesto farmacológicamente activo es hidromorfona, de preferencia su HCl, y la tableta se adapta para la administración una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o con mayor frecuencia. En esta modalidad, el
10 compuesto farmacológicamente activo se encuentra contenido de preferencia en la tableta en una cantidad desde 2 a 52 mg. En otra modalidad particularmente preferida, el compuesto farmacológicamente activo es hidromorfona, de preferencia su HCl, y la tableta se adapta para administración una vez al
15 día, dos veces al día, tres veces al día o con mayor frecuencia. En esta modalidad, el compuesto farmacológicamente activo se encuentra contenido de preferencia en la tableta en una cantidad de 4 a 104 mg.

Los materiales en partículas recubiertos presentes
20 en las tabletas de acuerdo con la invención de preferencia comprenden 3 a 75% en peso del compuesto farmacológicamente activo, de mayor preferencia de 5 a 70% en peso del compuesto farmacológicamente activo, aún de mayor preferencia 7.5 a 65% en peso del compuesto farmacológicamente activo, basado en el
25 peso total de un material en partículas.

De preferencia, el contenido del compuesto farmacológicamente activo es al menos 25% en peso, de mayor preferencia al menos 30% en peso, aún de mayor preferencia al menos 35% en peso, todavía de mayor preferencia al menos 40%
30 en peso, de mayor preferencia al menos 45% en peso, basado en el peso total de un material en partículas.

000000

De preferencia, el contenido del compuesto farmacológicamente activo es cuando mucho 70% en peso, de mayor preferencia cuando mucho 65% en peso, aún de mayor preferencia cuando mucho 60% en peso, todavía de mayor preferencia cuando mucho 55% en peso, de mayor preferencia cuando mucho 50% en peso, basado en el peso total de un material en partículas.

En una modalidad preferida, el contenido del compuesto farmacológicamente activo se encuentra dentro del margen de $35 \pm 30\%$ en peso, de mayor preferencia de $35 \pm 25\%$ en peso, aún de mayor preferencia de $35 \pm 20\%$ en peso, todavía de mayor preferencia de $35 \pm 15\%$ en peso, de mayor preferencia de $35 \pm 10\%$ en peso, y en particular de $35 \pm 5\%$ en peso, basado en el peso total de un material en partículas. En otra modalidad preferida, el contenido del compuesto farmacológicamente activo se encuentra dentro del margen de $45 \pm 30\%$ en peso, de mayor preferencia de $45 \pm 25\%$ en peso, aún de mayor preferencia $45 \pm 20\%$ en peso, todavía de mayor preferencia $45 \pm 15\%$ en peso, de mayor preferencia de $45 \pm 10\%$ en peso, y en particular $45 \pm 5\%$ en peso, basado en el peso total de un material en partículas. En todavía otra modalidad preferida, el contenido del compuesto farmacológicamente activo se encuentra dentro del margen de $55 \pm 30\%$ en peso, de mayor preferencia de $55 \pm 25\%$ en peso, aún de mayor preferencia $55 \pm 20\%$ en peso, todavía de mayor preferencia $55 \pm 15\%$ en peso, de mayor preferencia de $55 \pm 10\%$ en peso, y en particular $55 \pm 5\%$ en peso, basado en el peso total de un material en partículas.

El compuesto farmacológicamente activo que se incluye en la preparación de las tabletas de acuerdo con la invención de preferencia tiene un tamaño de partícula promedio de menos de 500 micras, aún de mayor preferencia de

000061

menos de 300 micras, aún de mayor preferencia de menos de 200 ó 100 micras. No existe límite inferior en el tamaño de materiales en partículas promedio y puede ser, por ejemplo, de 50 micras. El tamaño de partícula del compuesto farmacológicamente activo puede determinarse por cualquier técnica convencional en el arte, por ejemplo, dispersión de luz láser, análisis de tamiz, microscopía de luz o de análisis de imagen. Generalmente hablando, es preferible que la dimensión más grande del material en partículas compuesto farmacológicamente activo sea menor que el tamaño de los materiales en partículas recubiertos (por ejemplo, menor que la dimensión más pequeña de los materiales en partículas recubiertos).

Una persona con experiencia reconoce cómo determinar los parámetros farmacocinéticos tales como $t_{1/2}$, T_{max} , C_{max} , AUC y biodisponibilidad. Para el propósito de la descripción, los parámetros farmacocinéticos, que pueden determinarse a partir de las concentraciones de plasma sanguíneo de 3-(2-dimetilaminometilcicloexil)fenol, se definen como sigue:

C_{max}	Concentración de plasma medido máximo del ingrediente activo después de la administración simple ($\equiv$ promedio del nivel de plasma pico)
t_{max}	Intervalo de tiempo desde la administración del ingrediente activo hasta que se alcanza C_{max}
AUC	área total de la concentración plasmática/curva del tiempo que incluye la sub-área del valor medido final extrapolado hasta el infinito
$t_{1/2}$	vida media

Los parámetros anteriores son en cada caso establecidos como valores promedio de los valores individuales para todos los pacientes investigados/sujetos de prueba.

Una persona con experiencia en la técnica sabe cómo

000062

puede calcularse los parámetros farmacocinéticos del ingrediente activo a partir de las concentraciones medidas del ingrediente activo en el plasma sanguíneo. En esta conexión, puede hacerse referencia, por ejemplo, a Willi
5 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
10 clorhidrato. De preferencia, la tableta de acuerdo con la invención proporciona una biodisponibilidad absoluta promedio de tapentadol de al menos 22%, de mayor preferencia al menos 24%, aún de mayor preferencia al menos 26%, todavía de mayor preferencia al menos 28%, de mayor preferencia al menos 30%,
15 y en particular al menos 32%. El T_{max} de tapentadol se encuentra de preferencia dentro del margen de 1.25 ± 1.20 h, de mayor preferencia 1.25 ± 1.00 h, aún de mayor preferencia 1.25 ± 0.80 h, todavía de mayor preferencia 1.25 ± 0.60 h, de mayor preferencia de 1.25 ± 0.40 h, y en particular 1.25 ± 0.20
20 h. $t_{1/2}$ de tapentadol se encuentra de preferencia dentro del margen de 4.0 ± 2.8 h, de mayor preferencia de 4.0 ± 2.4 h, aún de mayor preferencia 4.0 ± 2.0 h, todavía de mayor preferencia 4.0 ± 1.6 h, de mayor preferencia de 4.0 ± 1.2 h, y en particular 4.0 ± 0.8 h. De preferencia, cuando se normaliza a una dosis de
25 100 mg de tapentadol, C_{max} de tapentadol se encuentra de preferencia dentro del margen de 90 ± 85 ng/mL, de mayor preferencia de 90 ± 75 ng/mL, aún de mayor preferencia de 90 ± 65 ng/mL, todavía de mayor preferencia 90 ± 55 ng/mL, de mayor preferencia de 90 ± 45 ng/mL, y en particular 90 ± 35 ng/mL, y/o
30 el AUC de tapentadol se encuentra de preferencia dentro del margen de 420 ± 400 ng/mL·h, de mayor preferencia de 420 ± 350

000063

ng/mL·h, aún de mayor preferencia 420 ± 300 ng/mL·h, todavía de mayor preferencia 420 ± 250 ng/mL·h, de mayor preferencia de 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 fisiológicamente aceptable del mismo, por ejemplo, el clorhidrato. De preferencia, la tableta de acuerdo con la invención proporciona una biodisponibilidad absoluta promedio de oximorfona de al menos 1%, de mayor preferencia al menos 2%, aún de mayor preferencia al menos 4%, todavía de mayor preferencia al menos 6%, de mayor preferencia al menos 8%, y en particular al menos 10%. T_{max} de oximorfona se encuentra de preferencia dentro del margen de 0.5 ± 0.45 h, de mayor preferencia de 0.5 ± 0.40 h, aún de mayor preferencia 0.5 ± 0.35 h, todavía de mayor preferencia 0.5 ± 0.30 h, de mayor preferencia de 0.5 ± 0.25 h, y en particular 0.5 ± 0.20 h. $t_{1/2}$ de oximorfona se encuentra de preferencia dentro del margen de 9.5 ± 8.0 h, de mayor preferencia de 9.5 ± 7.0 h, aún de mayor preferencia 9.5 ± 6.0 h, todavía de mayor preferencia 9.5 ± 5.0 h, de mayor preferencia de 9.5 ± 4.0 h, y en particular 9.5 ± 3.0 h. De preferencia, cuando se normaliza una dosis de 20 mg de oximorfona, C_{max} de oximorfona se encuentra de preferencia dentro del margen de 4.4 ± 3.5 ng/mL, de mayor preferencia de 4.4 ± 3.0 ng/mL, aún de mayor preferencia 4.4 ± 2.5 ng/mL, todavía de mayor preferencia 4.4 ± 2.0 ng/mL, de mayor preferencia de 4.4 ± 1.5 ng/mL, y en particular 4.4 ± 1.0 ng/mL, y/o AUC de oximorfona se encuentra de preferencia dentro del margen de 20.0 ± 15.0 ng/mL·h, de mayor preferencia de 20.0 ± 12.5 ng/mL·h, aún de mayor preferencia 20.0 ± 10.0 ng/mL·h, todavía de mayor preferencia 20.0 ± 7.5 ng/mL·h, de mayor preferencia de 20.0 ± 6.0 ng/mL·h, y en particular,

000064

20.0±5.0 ng/mL·h.

En otra modalidad preferida, el compuesto farmacológicamente activo es oxicodona o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, por ejemplo, el clorhidrato. De preferencia, la tableta de acuerdo con la invención proporciona una biodisponibilidad absoluta promedio de oxicodona de al menos 40%, de mayor preferencia al menos 45%, aún de mayor preferencia al menos 50%, todavía de mayor preferencia al menos 55%, de mayor preferencia al menos 60%, y en particular al menos 70%. T_{max} de oxicodona se encuentra de preferencia dentro del margen de 2.6±2.5 h, de mayor preferencia de 2.6±2.0 h, aún de mayor preferencia 2.6±1.8 h, todavía de mayor preferencia 2.6±0.1.6 h, de mayor preferencia de 2.6±1.4 h, y en particular 2.6±1.20 h. $t_{1/2}$ de oxicodona se encuentra de preferencia dentro del margen de 3.8±3.5 h, de mayor preferencia de 3.8±3.0 h, aún de mayor preferencia 3.8±2.5 h, todavía de mayor preferencia 3.8±2.0 h, de mayor preferencia de 3.8±1.5 h, y en particular de 3.8±1.0 h. De preferencia, cuando se normaliza a una dosis de 30 mg de oxicodona, C_{max} de oxicodona se encuentra de preferencia dentro del margen de 40±35 ng/mL, de mayor preferencia de 40±30 ng/mL, aún de mayor preferencia de 40±25 ng/mL, todavía de mayor preferencia 40±20 ng/mL, de mayor preferencia de 40±15 ng/mL, y en particular 40±10 ng/mL, y/o AUC de oxicodona se encuentra de preferencia dentro del margen de 270±250 ng/mL·h, de mayor preferencia de 270±200 ng/mL·h, aún de mayor preferencia 270±150 ng/mL·h, todavía de mayor preferencia 270±100 ng/mL·h, de mayor preferencia de 270±75 ng/mL·h, y en particular 270±50 ng/mL·h.

En aún otra modalidad preferida, el compuesto farmacológicamente activo es morfina o una sal

000085

fisiológicamente aceptable del mismo, por ejemplo, el sulfato. De preferencia, la tableta de acuerdo con la invención proporciona una biodisponibilidad absoluta promedio de morfina de al menos 15%, de mayor preferencia al menos 20%, aún de mayor preferencia al menos 25%, todavía de mayor preferencia al menos 30%, de mayor preferencia al menos 35%, y en particular al menos 40%. $T_{\max}$ de morfina se encuentra de preferencia dentro del margen de 0.625 ± 0.60 h, de mayor preferencia de 0.625 ± 0.50 h, aún de mayor preferencia de 0.625 ± 0.40 h, todavía de mayor preferencia de 0.625 ± 0.30 h, de mayor preferencia de 0.625 ± 0.20 h, y en particular 0.625 ± 0.15 h. De preferencia, cuando se normaliza una dosis de 30 mg de sulfato de morfina, $C_{\max}$ de morfina se encuentra de preferencia dentro del margen de 25 ± 20 ng/mL, de mayor preferencia de 25 ± 15 ng/mL, aún de mayor preferencia de 25 ± 10 ng/mL, todavía de mayor preferencia de 25 ± 5 ng/mL, y/o AUC de morfina se encuentra de preferencia dentro del margen de 50 ± 45 ng/mL·h, de mayor preferencia de 50 ± 40 ng/mL·h, aún de mayor preferencia de 50 ± 35 ng/mL·h, todavía de mayor preferencia de 50 ± 30 ng/mL·h, de mayor preferencia de 50 ± 25 ng/mL·h, y en particular 50 ± 20 ng/mL·h.

Las tabletas de acuerdo con la invención también pueden comprender uno o más compuestos farmacológicamente activos adicionales. El compuesto farmacológicamente activo adicional puede ser susceptible de consumo en exceso o a otro farmacéutico. Los compuestos farmacológicamente activos adicionales pueden estar presentes dentro de los materiales en partículas recubiertos ("intragranulares") o dentro de la matriz (por ejemplo, "extragranulares", o cuando el material de matriz también se proporciona en la forma de materiales en partículas, también "intragranulares"). Donde un compuesto

000066

farmacológicamente activo adicional se encuentra presente intragranularmente, puede estar presente ya sea en combinación con uno o más compuestos farmacológicamente activos dentro de los materiales en partículas mismas o en una población discreta de materiales en partículas solas y separadas de cualesquier otros compuestos farmacológicamente activos presentes en la tableta.

En una modalidad preferida, la tableta de acuerdo con la invención, de preferencia los materiales en partículas recubiertos comprenden un opioide (agonista), así como también un antagonista opioide.

Cualquier antagonista opioide convencional puede estar presente, por ejemplo, naltrexona o naloxona o sus sales farmacéuticamente aceptables. La naloxona, incluyendo sus sales, se prefiere particularmente. El antagonista opioide puede estar presente dentro de los materiales en partículas recubiertos o dentro de la matriz. Alternativamente, un antagonista opioide puede proporcionarse en materiales en partículas separadas para los compuestos farmacológicamente activos. La composición preferida de tales materiales en partículas es la misma que aquella descrita para materiales en partículas que contienen el compuesto farmacológicamente activo.

La proporción de agonista opioide a antagonista opioide en las tabletas de acuerdo con la invención es de preferencia 1:1 a 3:1 en peso, por ejemplo, alrededor de 2:1 en peso.

En otra modalidad preferida, ni los materiales en partículas recubiertos ni la tableta comprenden ningún antagonista opioide.

Los materiales en partículas recubiertos de acuerdo

000067

con la invención contienen un polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia un óxido de polialquileno.

De preferencia, el polímero fisiológicamente aceptable se selecciona del grupo que consiste de óxido de polialquileno, de preferencia óxido de polimetileno, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, policarbonato, poliestireno, polivinilpirrolidona, poli(alc)acrilato, poli(ácidos grasos hidroxí), tal como por ejemplo poli(3-hidroxí-butilato-co-3-hidroxívalerato) (Biopol®), poli(ácido hidroxívalérico); policaprolactona, alcohol polivinílico, poliésteramida, succinato de polietileno, polilactona, poliglicólido, poliuretano, poliamida, polilactido, poliacetal (por ejemplo polisacáridos opcionalmente con cadenas laterales modificadas), polilactida/glicólido, polilactona, poliglicólido, poliortoéster, polianhídrido, polímeros en bloque o polietilenglicol y tereftalato de polibutileno (Poliactive®), polianhídrido (Polifeprosan), copolímeros del mismos, copolímeros en bloque del mismos (por ejemplo, Poloxamer®), y mezclas de al menos dos de los polímeros establecidos, u otros polímeros con las características anteriores. El óxido de polialquileno se prefiere particularmente.

De preferencia, el polímero fisiológicamente aceptable es un óxido de polialquileno, de mayor preferencia se selecciona de óxido de polimetileno, óxido de polietileno y óxido de polipropileno, o copolímeros del mismos. Se prefiere el óxido de polietileno.

En una modalidad preferida, el polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia el óxido de polialquileno tiene un peso molecular promedio en peso (M_w) o

000068

peso molecular promedio de viscosidad (M_η) de al menos 200,000 o al menos 500,000 g/moles, de preferencia de al menos 1.000.000 g/moles o al menos 2.500.000 g/moles, de mayor preferencia de en el margen de alrededor de 1.000.000 g/moles a alrededor de 15.000.000 g/moles, y de mayor preferencia en el margen de alrededor de 5.000.000 a g/moles alrededor de 10.000.000 g/moles. Los métodos adecuados para determinar M_w y M_η se conocen por una persona con experiencia en la técnica. M_η se determina de preferencia por mediciones reológicas, mientras que M_w puede determinarse por cromatografía de permeación en gel (GPC).

El polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia el óxido de polialquileno puede comprender un solo polímero que tiene un peso molecular promedio particular, o una mezcla (combinación) de diferentes polímeros, tal 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 del mismo peso molecular promedio, o polímeros de diferente naturaleza química, así como también diferente peso molecular.

Para los propósitos de especificación, un polialquilenglicol tiene un peso molecular de hasta 20,000 g/moles, mientras que un óxido de polialquileno tiene un peso molecular de más de 20,000 g/moles. En una modalidad preferida, el promedio en peso sobre todos los pesos moleculares de todos los óxidos de polialquileno que se encuentran contenidos en la tableta existe al menos 200,000 g/moles. De este modo, los polialquilenglicoles, si los hay, de preferencia no se toma en consideración cuando se determina el peso molecular promedio en peso de óxido de

000069

polialquileno.

En una modalidad preferida, el polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia el óxido de polialquileno se distribuye homogéneamente en los materiales en partículas recubiertos de acuerdo con la invención. De preferencia, el compuesto farmacológicamente activo y el polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia el óxido de polialquileno se distribuyen íntima y homogéneamente en los materiales en partículas recubiertos de manera que los materiales en partículas recubiertos no contienen ningún segmentos donde cualquier compuestos farmacológicamente activo se encuentra presente en la ausencia de polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia óxido de polialquileno o donde el polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia óxido de polialquileno se encuentra presente en la ausencia del compuesto farmacológicamente activo.

Los materiales en partículas son recubiertos con película y el polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia el óxido de polialquileno de preferencia se distribuye homogéneamente en el núcleo de los materiales en partículas recubiertos, es decir, el recubrimiento de película de preferencia no contiene polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia óxido de polialquileno. Sin embargo, el recubrimiento de película como tal, puede por supuesto contener uno o más polímeros, los cuales sin embargo, de preferencia difieren del polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia el óxido de polialquileno contenido en el núcleo.

El polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia el óxido de polialquileno puede combinarse con uno o más polímeros diferentes seleccionados del grupo que

000070

consiste en óxido de polialquileno, de preferencia óxido de polimetileno, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, policarbonato, poliestireno, polivinilpirrolidona, poli(alc)acrilato, poli(ácidos grasos hidroxí), tales como por ejemplo poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) (Biopol®), poli(ácido hidroxivalérico); policaprolactona, alcohol polivinílico, poliesteramida, succinato de polietileno, polilactona, poliglicólido, poliuretano, poliamida, polilactido, poliacetal (por ejemplo polisacáridos opcionalmente con cadenas laterales modificadas), polilactido/glicólido, polilactona, poliglicólido, poliortoéster, polianhídrido, polímeros en bloque de polietilenglicol y tereftalato polibutileno (Polyactive®), polianhídrido (Polifeprosan), copolímeros del mismo, copolímeros en bloque del mismo, (por ejemplo, Poloxamer®), y mezclas de al menos dos de los polímeros establecidos, u otros polímeros con las características anteriores.

De preferencia, la dispersión de peso molecular M_w/M_n del polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia el óxido de polialquileno se encuentra dentro del margen de 2.5 ± 2.0 , de mayor preferencia de 2.5 ± 1.5 , aún de mayor preferencia de 2.5 ± 1.0 , todavía de mayor preferencia de 2.5 ± 0.8 , de mayor preferencia de 2.5 ± 0.6 , y en particular 2.5 ± 0.4 .

El polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia el óxido de polialquileno de preferencia tiene una viscosidad a 25°C de 30 a 17,600 cP, de mayor preferencia de 55 a 17,600 cP, aún de mayor preferencia de 600 a 17,600 cP y de mayor preferencia de 4.500 a 17,600 cP, medido en una solución acuosa al 5% en peso utilizando un viscosímetro

000071

Brookfield modelo RVF (huso no. 2/velocidad rotacional 2 rpm); de 400 a 4,000 cP, de mayor preferencia de 400 a 800 cP o 2,000 a 4,000 cP, medidos en una solución acuosa al 2% en peso utilizando el viscosímetro establecido (huso no. 1 o 3/velocidad rotacional de 10 rpm); o de 1,650 a 10,000 cP, de mayor preferencia de 1,650 a 5,500 cP, 5,500 a 7,500 cP o 7,500 a 10,000 cP, medidos en una solución acuosa al 1% en peso utilizando el viscosímetro establecido (uso no. 2/velocidad rotacional 2 rpm).

El óxido de polietileno que es adecuado para su uso en las tabletas de acuerdo con la invención se encuentra 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 con la invención. Para detalles concernientes a las propiedades de estos productos, pueden referirse por ejemplo a la especificación del producto.

De preferencia, el contenido de polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia el óxido de polialquileno se encuentra dentro del margen de 1 a 60% en peso, de mayor preferencia de 3 a 55% en peso, aún de mayor preferencia 5 a 50% en peso, todavía de mayor preferencia de 7 a 45% en peso, de mayor preferencia de 10 a 40% en peso y en particular 15 a 35% en peso, basado en el peso total de la tableta. En una modalidad preferida, el contenido del polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia el óxido de polialquileno es al menos 2% en peso, de mayor preferencia al menos 5% en peso, aún de mayor preferencia al menos 10% en peso, todavía de mayor preferencia al menos 15% en peso y en particular al menos 20% en peso, basado en el peso total de la tableta.

000072

En una modalidad preferida, el contenido global del polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia óxido de polialquileno se encuentra dentro del margen de $10 \pm 8\%$ en peso, de mayor preferencia de $10 \pm 6\%$ en peso, de mayor preferencia de $10 \pm 4\%$ en peso, y en particular $10 \pm 2\%$ en peso, basado en el peso total de la tableta. En otra modalidad preferida, el contenido global del polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia óxido de polialquileno se encuentra dentro del margen de $15 \pm 12\%$ en peso, de mayor preferencia de $15 \pm 10\%$ en peso, de mayor preferencia de $15 \pm 7\%$ en peso, y en particular, $15 \pm 3\%$ en peso, basado en el peso total de la tableta. En aún otra modalidad preferida, el contenido global del polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia óxido de polialquileno se encuentra dentro del margen de $20 \pm 16\%$ en peso, de mayor preferencia de $20 \pm 12\%$ en peso, de mayor preferencia de $20 \pm 8\%$ en peso, y, en particular $20 \pm 4\%$ en peso, basado en el peso total de la tableta. En todavía otra modalidad preferida, el contenido global del polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia óxido de polialquileno se encuentra dentro del margen de $25 \pm 20\%$ en peso, de mayor preferencia de $25 \pm 15\%$ en peso, de mayor preferencia de $25 \pm 10\%$ en peso, y en particular $25 \pm 5\%$ en peso, basado en el peso total de la tableta. En una modalidad preferida adicional, el contenido global del polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia óxido de polialquileno se encuentra dentro del margen de $30 \pm 20\%$ en peso, de mayor preferencia de $30 \pm 15\%$ en peso, de mayor preferencia de $30 \pm 10\%$ en peso, y, en particular de $30 \pm 5\%$ en peso, basado en el peso total de la tableta. En aún una modalidad preferida adicional, el contenido global del polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia óxido de

000073

polialquileno se encuentra dentro del margen de $35 \pm 20\%$ en peso, de mayor preferencia de $35 \pm 15\%$ en peso, de mayor preferencia de $35 \pm 10\%$ en peso, y en particular $35 \pm 5\%$ en peso. En aún una modalidad preferida adicional, el contenido global
5 del polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia óxido de polialquileno se encuentra dentro del margen de $40 \pm 20\%$ en peso, de mayor preferencia de $40 \pm 15\%$ en peso, Y lo más de preferencia $40 \pm 10\%$ en peso, y en particular $40 \pm 5\%$ en peso, basado en el peso total de la tableta.

10 De preferencia, el contenido del polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia el óxido de polialquileno se encuentra dentro del margen desde 1 a 99% en peso, de mayor preferencia de 5 a 95% en peso, aún de mayor preferencia 10 a 90% en peso, todavía de mayor preferencia de
15 15 a 85% en peso, de mayor preferencia de 20 a 80% en peso y en particular 25 a 75% en peso, basado en el peso total de los materiales en partículas recubiertos. En una modalidad preferida, el contenido del polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia el óxido de polialquileno es al
20 menos 10% en peso, de mayor preferencia al menos 15% en peso, aún de mayor preferencia al menos 20% en peso, todavía de mayor preferencia al menos 25% en peso y en particular al menos 30% en peso, basado en el peso total de los materiales en partículas recubiertos.

25 En una modalidad preferida, el contenido global del polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia óxido de polialquileno se encuentra dentro del margen de $30 \pm 20\%$ en peso, de mayor preferencia de $30 \pm 15\%$ en peso, de mayor preferencia de $30 \pm 10\%$ en peso, y en particular, $30 \pm 5\%$ en
30 peso, basado en el peso total de los materiales en partículas recubiertos. En otra modalidad preferida, el contenido global

000074

del polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia óxido de polialquileno se encuentra dentro del margen de $35 \pm 20\%$ en peso, de mayor preferencia de $35 \pm 15\%$ en peso, de mayor preferencia de $35 \pm 10\%$ en peso, y en particular, $35 \pm 5\%$ en peso, basado en el peso total de los materiales en partículas recubiertos. En todavía otra modalidad preferida, el contenido global del polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia óxido de polialquileno se encuentra dentro del margen de $40 \pm 20\%$ en peso, de mayor preferencia de $40 \pm 15\%$ en peso, de mayor preferencia de $40 \pm 10\%$ en peso, y en particular $40 \pm 5\%$ en peso, basado en el peso total de los materiales en partículas recubiertos. En todavía otra modalidad preferida, el contenido global del polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia óxido de polialquileno se encuentra dentro del margen de $45 \pm 20\%$ en peso, de mayor preferencia $45 \pm 15\%$ en peso, de mayor preferencia de $45 \pm 10\%$ en peso, y en particular $45 \pm 5\%$ en peso, basado en el peso total de los materiales en partículas recubiertos. En una modalidad preferida adicional, el contenido global del polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia óxido de polialquileno se encuentra dentro del margen de $50 \pm 20\%$ en peso, de mayor preferencia de $50 \pm 15\%$ en peso, de mayor preferencia de $50 \pm 10\%$ en peso, y en particular $50 \pm 5\%$ en peso, basado en el peso total de los materiales en partículas recubiertos. En aún otra modalidad preferida adicional, el contenido global del polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia óxido de polialquileno se encuentra dentro del margen de $55 \pm 20\%$ en peso, de mayor preferencia de $55 \pm 15\%$ en peso, de mayor preferencia de $55 \pm 10\%$ en peso, y en particular $55 \pm 5\%$ en peso. En aún una modalidad preferida adicional, el contenido global del polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia óxido de polialquileno se encuentra

000075

dentro del margen de $60 \pm 15\%$ en peso, de mayor preferencia de $60 \pm 10\%$ en peso, de mayor preferencia de $60 \pm 5\%$ en peso, y en particular $60 \pm 5\%$ en peso, basado en el peso total de los materiales en partículas recubiertos.

5 De preferencia, la proporción en peso relativa del polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia el óxido de polialquileno al compuesto farmacológicamente activo se encuentra dentro del margen de 1: 1.00 ± 0.75 , de mayor preferencia de 1: 1.00 ± 0.50 , aún de mayor preferencia de
10 1: 1.00 ± 0.40 , todavía de mayor preferencia de 1: 1.00 ± 0.30 , de mayor preferencia de 1: 1.00 ± 0.20 , y en particular 1: 1.00 ± 0.10 .

Los materiales en partículas recubiertos de acuerdo con la invención pueden contener excipientes farmacéuticos
15 adicionales convencionalmente contenidos en tabletas en cantidades convencionales, tales como antioxidantes, conservadores, lubricantes, plastificantes, rellenos, aglutinantes, y similares.

La persona con experiencia será capaz fácilmente de
20 determinar los excipientes adicionales apropiados, así como también las cantidades de cada uno de estos excipientes. Ejemplos específicos de portadores farmacéuticamente aceptables y excipientes que pueden utilizarse para formular las tabletas de acuerdo con la invención se describen en el
25 Manual de Excipientes Farmacéuticos, Asociación Farmacéutica Americana (1986).

En una modalidad preferida, los materiales en partículas recubiertos no contienen un desintegrante.

De preferencia, los materiales en partículas
30 recubiertos además comprenden un antioxidante. Los antioxidantes adecuados incluyen ácido ascórbico,

000076

hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), sales de ácido ascórbico, monotioglicerol, ácido fosforoso, vitamina C, vitamina E y derivados del mismo, benzoato de coniferilo, ácido nordihidroguajarético, ésteres de ácidos gallus, bisulfito de sodio, en particular de preferencia butilhidroxitolueno o butilhidroxianisol y α -tocoferol. El antioxidante se encuentra presente de preferencia en cantidades de 0.01% en peso a 10% en peso, de mayor preferencia de 0.03% en peso En peso a 5% en peso, de mayor preferencia de 0.05% en peso a 2.5% en peso, basado en el peso total de los materiales en partículas recubiertos.

En una modalidad preferida, los materiales en partículas recubiertos además comprenden un ácido, de preferencia ácido cítrico. La cantidad de ácido se encuentra de preferencia en el margen de 0.01% en peso a alrededor de 20% en peso, de mayor preferencia en el margen de 0.02% en peso a alrededor de 10% en peso, y aún de mayor preferencia en el margen de 0.05% en peso a alrededor de 5% en peso, y de mayor preferencia en el margen de 0.1% en peso a alrededor de 1.0% en peso, basado en el peso total de los materiales en partículas recubiertos.

En una modalidad preferida, los materiales en partículas recubiertos además comprenden otro polímero que se selecciona de preferencia de ésteres de celulosa y éteres de celulosa, en particular, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

Otros polímeros preferidos son copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol, tal como uno comercialmente disponible bajo la marca comercial Soluplus®.

La cantidad del polímero adicional, de preferencia hidroxipropilmetilcelulosa, de preferencia varía de 0.1% en

peso a alrededor de 30% en peso, de mayor preferencia en el
margen de 1.0% en peso a alrededor de 20% en peso, de mayor
preferencia en el margen de 2.0% en peso a alrededor de 15%
en peso, y en particular en el margen de 3.5% en peso a
5 alrededor de 10.5% en peso, basado en el peso total de los
materiales en partículas recubiertos.

En una modalidad preferida, la proporción en peso
relativa del polímero fisiológicamente aceptable, de
preferencia el óxido de polialquileno al polímero adicional
10 se encuentra dentro del margen de $4.5 \pm 2 : 1$, de mayor
preferencia de $4.5 \pm 1.5 : 1$, aún de mayor preferencia $4.5 \pm 1 :$
1, todavía de mayor preferencia $4.5 \pm 0.5 : 1$, de mayor
preferencia de $4.5 \pm 0.2 : 1$, y en particular $4.5 \pm 0.1 : 1$. En
otra modalidad preferida, la proporción en peso relativa del
15 polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia el óxido
de polialquileno al polímero adicional se encuentra dentro
del margen de $8 \pm 7 : 1$, de mayor preferencia de $8 \pm 6 : 1$, aún
de mayor preferencia de $8 \pm 5 : 1$, todavía de mayor preferencia
de $8 \pm 4 : 1$, de mayor preferencia de $8 \pm 3 : 1$, y, en particular
20 $8 \pm 2 : 1$. En aún otra modalidad preferida, la proporción en
peso relativa del polímero fisiológicamente aceptable, de
preferencia el óxido de polialquileno al polímero adicional
se encuentra dentro del margen de $11 \pm 8 : 1$, de mayor
preferencia de $11 \pm 7 : 1$, aún de mayor preferencia $11 \pm 6 : 1$,
25 todavía de mayor preferencia $11 \pm 5 : 1$, de mayor preferencia
de $11 \pm 4 : 1$, y en particular $11 \pm 3 : 1$.

En otra modalidad preferida, los materiales en
partículas recubiertos de acuerdo con la invención no
contienen ningún polímero adicional además del polímero
30 fisiológicamente aceptable, de preferencia el óxido de
polialquileno y opcionalmente, polietilenglicol.

000078

En una modalidad preferida, los materiales en partículas recubiertos contienen al menos un lubricante. En otra modalidad preferida, los materiales en partículas recubiertos no contienen lubricante. Los lubricantes especialmente preferidos, se seleccionan de

- estearato de magnesio y ácido esteárico;
- glicéridos de ácidos grasos, incluyendo monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos, y mezclas de los mismos; de preferencia de ácidos grasos de C_6 a C_{22} , especialmente se prefieren glicéridos parciales de los ácidos grasos de C_{16} a C_{22} tales como behenato de glicerol, palmitoestearato de glicerol y monoestearato de glicerol;
- ésteres de ácidos grasos de polioxietilenglicerol, tales como mezclas de mono-, di- y triésteres de glicerol y di-y monoésteres de macrogoles que tienen pesos moleculares dentro del margen de 200 a 4000 g/moles, por ejemplo, macrogolglicerolcaprilcaprato, macrogolglicerollaurato, macrogolglicerolcocoato, macrogolglicerollinoleato, macrogol-20-glicerolmonoestearato, macrogol-6-glicerolcaprilcaprato, macrogolglicerololeato; macrogolglicerolestearato, macrogolglicerolhidroxiestearato, y macrogolglicerolricinoleato;
- los glicéridos poliglicolizados, tal como uno conocido y comercialmente disponible bajo la marca comercial "Labrasol";
- alcoholes grasos que pueden ser lineales o ramificados, tales como cetilalcohol, estearilalcohol, alcohol cetilestearílico, 2-octildodecan-1-ol y 2-hexildecan-1-ol;
- polietilenglicoles que tienen un peso molecular entre 10,000 y 60,000 g/moles, y

000079

- ceras naturales semi-sintéticas o sintéticas, de preferencia ceras con un punto de suavizamiento de por lo menos 50°C, de mayor preferencia de 60°C, y en particular cera de carnauba y cera de abeja.

5 De preferencia, la cantidad del lubricante varía de 0.01% en peso a alrededor de 10% en peso, de mayor preferencia en el margen de 0.05% en peso a alrededor de 7.5% en peso, de mayor preferencia en el margen de 0.1% en peso a
10 alrededor de 5% en peso, y en particular en el margen de 0.1% en peso a alrededor de 1% en peso, basado en el peso total de los materiales en partículas recubiertos.

De preferencia, los materiales en partículas recubiertos además comprenden un plastificante. El plastificante mejora la procesabilidad del polímero
15 fisiológicamente aceptable, de preferencia el óxido de polialquileno. Un plastificante preferido es polialquilenglicol, como polietilenglicol, triacetina, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, ceras y/o ceras microcristalinas. Los plastificantes particularmente
20 preferidos son polietilenglicoles, tales como PEG 6000.

De preferencia, el contenido del plastificante se encuentra dentro del margen de 0.5 a 30% en peso, de mayor preferencia de 1.0 a 25% en peso, aún de mayor preferencia 2.5% en peso a 22.5% en peso, todavía de mayor preferencia
25 5.0% en peso a 20% en peso, de mayor preferencia de 6 a 20% en peso y, en particular, 7% en peso a 17.5% en peso, basado en el peso total de los materiales en partículas recubiertos.

En una modalidad preferida, el plastificante es un polialquilenglicol que tiene un contenido dentro del margen
30 de 7±6% en peso, de mayor preferencia de 7±5% en peso, aún de mayor preferencia de 7±4% en peso, todavía de mayor

000080

preferencia $7\pm 3\%$ en peso, de mayor preferencia de $7\pm 2\%$ en peso, y en particular $7\pm 1\%$ en peso, basado en el peso total de los materiales en partículas recubiertos.

En otra modalidad preferida, el plastificante es un polialquilenglicol que tiene un contenido dentro del margen de $10\pm 8\%$ en peso, de mayor preferencia de $10\pm 6\%$ en peso, aún de mayor preferencia de $10\pm 5\%$ en peso, todavía de mayor preferencia $10\pm 4\%$ en peso, de mayor preferencia de $10\pm 3\%$ en peso, y en particular $10\pm 2\%$ en peso, basado en el peso total de los materiales en partículas recubiertos.

En una modalidad preferida, la proporción en peso relativa del polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia el óxido de polialquileo al polialquilenglicol se encuentra dentro del margen de $5.4\pm 2 : 1$, de mayor preferencia de $5.4\pm 1.5 : 1$, aún de mayor preferencia $5.4\pm 1 : 1$, todavía de mayor preferencia $5.4\pm 0.5 : 1$, de mayor preferencia de $5.4\pm 0.2 : 1$, y en particular $5.4\pm 0.1 : 1$. Esta proporción satisface los requisitos del contenido de polímero relativamente alto y buena capacidad de extrusión.

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

Los materiales en partículas recubiertos y el material de matriz de las tabletas de acuerdo con la invención de preferencia no contienen ningunos polímeros seleccionados del grupo que consiste de

- acrilatos (tales como polímeros acrílicos y metacrílicos que incluyen copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, poli(ácido acrílico), poli (ácido metacrílico), copolímero de

000081

alquilamida de ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(anhídrido de ácido metacrílico), y
5 copolímeros de metacrilato de glicidilo; por ejemplo, Eudragit® NE, NM, RS o RL).

- alquilcelulosas e alquilcelulosas hidroxiladas (tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa), y

10 • los agentes gelificantes cuyo hidrato forma geles para controlar el movimiento de agua, tal como el grado de alto peso molecular (alta viscosidad) hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), pectina, goma de algarrobo y goma de xantano.

15 En una modalidad preferida, la tableta de acuerdo con la invención no contiene sustancias que irriten las fosas nasales y/o faringe, es decir, sustancias las cuales, cuando se administran entre las fosas nasales y/o faringe, produce una reacción física que es ya sea tan desagradable para al
20 paciente de que él/ella no desea o no puede continuar la administración, por ejemplo ardor o contra-actúa fisiológicamente tomando del correspondiente compuesto activo, por ejemplo, debido al incremento de secreción nasal o estornudar. Otros ejemplos de sustancias que irritan las
25 fosas nasales y/o faringe son aquellos que causan ardor, picazón, ganas de estornudar, formación incrementada de secreciones o una combinación de por lo menos dos de estos estímulos. Las sustancias correspondientes y las cantidades de las mismas que se utilizarán convencionalmente se conocen
30 por la persona con experiencia en la técnica. Algunas de las sustancias que irritan las fosas nasales y/o faringe se basan

000082

por consiguiente en uno o más constituyentes o uno o más partes de plantas de un fármaco de sustancia caliente. Los fármacos de sustancia caliente correspondientes son conocidos per se por las personas con experiencia en la técnica y se describen, por ejemplo, en "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" por el Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2a., edición revisada, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-Nueva York, 1982, páginas 82 y siguientes. La descripción correspondiente se introduce por la presente como una referencia y se considera para ser parte de la descripción.

La tableta de acuerdo con la invención, además no contiene de preferencia antagonistas para el compuesto farmacológicamente activo, de preferencia sin antagonistas contra sustancias psicotrópicas, en particular, sin antagonistas contra opioides. Los antagonistas adecuados para un compuesto farmacológicamente activo determinado se conocen por la persona con experiencia en la técnica y pueden presentarse como tales o en 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 sales o solvatos del mismo. La tableta de acuerdo con la invención de preferencia no contiene antagonistas seleccionados de entre el grupo que comprende naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalida, nalmexona, nalorfina o nalufina, en cada caso, opcionalmente en 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 que comprende el haloperidol, prometacina, flufenazina, perfenazina, levomepromazina, tioridazina, perazina, clorpromazina,

000083

clorprotixina, zuclopentixol, flupentixol, protipendilo, zotepina, benperidol, pipamperona, melperona y bromperidol.

La tableta de acuerdo con la invención, además no contiene de preferencia emético. Los eméticos se conocen por la persona con experiencia en la técnica y pueden estar presente como tal o en la forma de derivados correspondientes, en particular, ésteres o éteres, o en cada caso en la forma de los compuestos fisiológicamente aceptables correspondientes, en particular en la forma de las sales o solvatos del mismo. La tableta de acuerdo con la invención de preferencia no contiene emético basado en uno o más constituyentes de la raíz de ipecacuana (ipecac), por ejemplo, basada en el constituyente de emetina, por ejemplo, se describe en "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" por el profesor Dr. Hildebert Wagner, 2a., edición revisada, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Nueva York, 1982. La descripción de la literatura correspondiente se introduce en la presente como una referencia y se considera que es parte de la descripción. La tableta de acuerdo con la invención de preferencia tampoco contiene apomorfina como un emético.

Finalmente, la tableta de acuerdo con la invención de preferencia tampoco contiene sustancia amarga. Las sustancias amargas y las cantidades efectivas para su uso pueden encontrarse en US-2003/0064099 A1, la descripción correspondiente de la cual debe considerarse para ser la descripción de la presente solicitud y se introduce en la presente como una referencia. Ejemplos de sustancias amargas son aceites aromáticos, tales como aceite de menta, aceite de eucalipto, aceite de almendras amargas, mentol, sustancias aromáticas de frutas, sustancias aromáticas de limones,

000084

naranjas, limas, toronjas o mezclas de los mismos, y/o benzoato denatonio.

La tableta de acuerdo con la invención por consiguiente no contiene de preferencia ni sustancias que
5 irritan las fosas nasales y/o la faringe, ni antagonistas para el compuesto farmacológicamente activo, ni eméticos, ni sustancias amargas.

Los contenidos particularmente preferidos del compuesto farmacológicamente activo, polímero
10 fisiológicamente aceptable, de preferencia óxido de polialquileno, un plastificante y un antioxidante de los materiales en partículas recubiertos, en relación con el peso total de los materiales en partículas recubiertos, se resumen como las modalidades B¹ a B⁶ en la tabla siguiente:

15	%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
	polímero	45±30	45±25	45±20	45±15	45±10	45±5
	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
20	recubrimiento	4.5±3.7	4.5±3.5	4.5±3.0	4.5±2.5	4.5±2.0	4.5±1.5

en donde el compuesto farmacológicamente activo es de preferencia un opioide, en particular de preferencia tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable de los
25 mismos; el polímero es de preferencia un óxido de polialquileno, de mayor preferencia un óxido de polietileno que tiene un peso molecular promedio en peso de por lo menos 500,000 g/moles; el plastificante de preferencia es un polietilenglicol; y el antioxidante de preferencia es α-
30 tocoferol.

Además de los materiales en partículas recubiertos

000085

y el material de matriz de preferencia pre-compactado o granulado, la tableta de acuerdo con la invención puede comprender uno o más excipientes farmacéuticos tales como aglutinantes, rellenos, lubricantes y similares.

5 En una modalidad preferida, la tableta adicionalmente comprende un lubricante. El estearato de magnesio es el preferido. Se describen en lo anterior lubricantes preferidos adicionales y por lo tanto no se repetirán en lo sucesivo.

10 Si la tableta contiene un lubricante adicional fuera del material de matriz de preferencia pre-compactado o pre-granulado, su contenido de preferencia no es mayor de 1% en peso, de mayor preferencia no es mayor de 0.5% en peso, basado en el peso total de la tableta.

15 Aunque los materiales en partículas recubiertos que están contenidos en la tableta de acuerdo con la invención de preferencia muestran resistencia mecánica incrementada, la tableta como tal de preferencia tiene propiedades mecánicas convencionales. Típicamente, la tableta de acuerdo con la invención puede triturarse por ejemplo por medio de un
20 martillo produciendo así una composición fracturada que contiene el material de matriz, los materiales en partículas recubiertos y cualesquier otros ingredientes contenidos en la tableta. Sin embargo, los materiales en partículas recubiertos obtenidos así en forma más o menos aislada de
25 preferencia no pueden triturarse y fracturarse adicionalmente por medio de un martillo.

 De preferencia, los materiales en partículas recubiertos son extruidas por fusión en caliente y/o tienen una resistencia a la ruptura de al menos 300 N.

30 La tableta de acuerdo con la invención es resistente a la manipulación. De preferencia, la resistencia

000086

a la manipulación se logra basándose en las propiedades mecánicas de los materiales en partículas recubiertos de manera que la transformación en polvo se evita o al menos se impide sustancialmente. De acuerdo con la invención, el

5 término transformación en polvo significa la pulverización de los materiales en partículas recubiertos utilizando medios convencionales usualmente disponibles para una persona que consume en exceso, por ejemplo, un mortero, un martillo, un mazo u otros medios convencionales para pulverizar bajo la

10 acción de la fuerza. De este modo, la resistencia a la manipulación de preferencia significa que la pulverización de los materiales en partículas recubiertos utilizan medios convencionales se evita o por lo menos se impide sustancialmente.

15 De preferencia, las propiedades mecánicas de los materiales en partículas recubiertos de acuerdo con la invención, en particular su resistencia a la ruptura y la capacidad de deformabilidad, sustancialmente cuenta con la presencia y distribución espacial del polímero

20 fisiológicamente aceptable, de preferencia óxido de polialquileno, aunque su presencia simple no es suficiente típicamente para alcanzar tales propiedades. Las propiedades mecánicas ventajosas de los materiales en partículas recubiertos de acuerdo con la invención no pueden lograrse

25 automáticamente al procesar simplemente el compuesto farmacológicamente activo, el polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia el óxido de polialquileno, y opcionalmente los excipientes adicionales por medio de métodos convencionales para la preparación de tabletas. De

30 hecho, los aparatos usualmente adecuados deben seleccionarse para la preparación y parámetros de procesamiento crítico

deben ajustarse, particularmente la presión/fuerza, temperatura y tiempo. De este modo, incluso si se utilizan aparatos convencionales, los protocolos de proceso usualmente deben adaptarse para cumplir los criterios requeridos.

5 En general, los materiales en partículas recubiertos que muestran las propiedades deseadas pueden obtenerse solo si, durante la preparación de las partículas,

- componentes adecuados
- en cantidades adecuadas

10 se exponen para

- una presión suficiente
- en una temperatura suficiente
- durante un período de tiempo suficiente.

De este modo, independientemente de los aparatos
15 utilizados, los protocolos de proceso deben adaptarse para cumplir los criterios requeridos. Por lo tanto, la resistencia a la ruptura y la capacidad de deformación de las partículas es separable de la composición.

Los materiales en partículas recubiertos contenidos
20 en la tableta de acuerdo con la invención de preferencia tienen una resistencia a la ruptura de por lo menos 300 N, por lo menos 400 N, o por lo menos 500 N, de preferencia por lo menos 600 N, de mayor preferencia al menos 700 N, aún de mayor preferencia al menos de 800 N, todavía de mayor
25 preferencia al menos 1000 N, de mayor preferencia al menos 1250 N y en particular al menos 1500 N.

Para verificar si la partícula muestra una
resistencia a la ruptura particular de por ejemplo 300 N o
500 N típicamente no es necesario someter a tales partículas
30 a fuerzas mucho mayores que 300 N y 500 N, respectivamente. De este modo, la prueba de resistencia a la ruptura puede

terminarse usualmente una vez que la fuerza correspondiente a la resistencia a la ruptura deseada se ha excedido ligeramente, por ejemplo, en fuerzas de por ejemplo 330 N y 550 N, respectivamente.

5 La "resistencia a la ruptura" (resistencia a la trituración) de una tableta y de un material en partículas se conoce por la persona con experiencia. En este respecto, puede referirse a, por ejemplo, W.A. Ritschel, Die Tablette, 2. Auflage, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2002; H
10 Liebermann et al, Tablets: Tablets, Vol. 2, Informa Healthcare, 2a edición, 1990, y Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Informa Healthcare, la edición.

 Para el propósito de especificación, la resistencia a la ruptura se define de preferencia como la cantidad de
15 fuerza que es necesaria para fracturar las partículas (= fuerza de ruptura). Por lo tanto, para propósitos de especificación una partícula no muestra de preferencia la resistencia a la ruptura deseada cuando se rompe, es decir, se fractura en por lo menos dos partes independientes que se
20 separan entre sí. En otra modalidad preferida, sin embargo, las partículas se considera como que está rota si la fuerza disminuye por 50% (valor de umbral) de la fuerza más alta medida durante la medición (véase lo siguiente).

 Para el propósito de la especificación, las
25 propiedades mecánicas de los materiales en partículas recubiertos de acuerdo con la invención esencialmente se refieren a las propiedades mecánicas del núcleo de los materiales en partículas recubiertos, pero no a su recubrimiento. De este modo, si los materiales en partículas
30 recubiertos de acuerdo con la invención se les ejerce una fuerza externa provocando que el material de recubrimiento se

separe parcial de o completamente del núcleo, el cual a su vez, sin embargo, no se trastorna, los materiales en partículas recubiertos aún muestran las propiedades deseadas.

Los materiales en partículas recubiertos de acuerdo con la invención se distinguen de las partículas convencionales que pueden contenerse en tabletas en que, debido a su resistencia a la ruptura, no pueden pulverizarse por la aplicación de fuerza con medios convencionales, tales como por ejemplo un mortero, un martillo, un mazo u otro medio usual para pulverización, en dispositivos particulares desarrollados para este propósito (trituradores de tableta). En este respecto la "pulverización" significa el desmoronamiento en partículas pequeñas. La prevención de pulverización virtualmente descarta el consumo en exceso oral o parenteral, en particular consumo en exceso intravenoso o nasal.

Las partículas convencionales típicamente tienen una resistencia a la ruptura muy por debajo de 200 N.

La resistencia a la ruptura de las tabletas redondas/material en partículas convencional puede estimarse de acuerdo con la siguiente fórmula empírica: Resistencia a la Ruptura [en N] = 10 x Diámetro de la Tableta/Material en Partículas [en mm]. De este modo, de acuerdo con la fórmula empírica, una tableta redonda/material en partículas que tiene una resistencia a la ruptura de al menos 300 N puede requerir un diámetro de al menos 30 mm). Tal material en partícula, sin embargo, no puede ser tragada, y mucho menos una tableta que contiene una pluralidad de materiales en partículas. La fórmula empírica anterior de preferencia no se aplica a los materiales en partículas recubiertos de acuerdo con la invención, las cuales no son convencionales, sino más

000090

bien especiales.

Además, la fuerza de masticado en promedio actual es alrededor de 220 N (véase, por ejemplo, P.A. Proeschel et al., J Dent Res, 2002, 81 (7), 464-468). Esto significa que
5 las partículas convencionales que tienen una resistencia a la ruptura muy por debajo de 200 N pueden triturarse con el masticado espontáneo, mientras que los materiales en partículas recubiertos de acuerdo con la invención de preferencia no pueden.

10 Aún más, cuando se aplica una aceleración gravitacional de alrededor de 9.81 m/s^2 , 300 N corresponden a una fuerza gravitacional de más de 30 kg, es decir, los materiales en partículas recubiertos de acuerdo con la invención pueden soportar de preferencia un peso de más de 30
15 kg sin que se pulverice.

Los métodos para medir la resistencia a la ruptura de una tableta se conocen por el técnico especializado. Los dispositivos adecuados se encuentran comercialmente disponibles.

20 Por ejemplo, la resistencia a la ruptura (resistencia a la trituración) puede medirse de acuerdo con el Eur. Ph. 5.0, 2.9.8 o 6.0, 2.09.08 "Resistencia a la Trituración de Tabletas". La prueba se pretende para determinar, bajo condiciones definidas, la resistencia para
25 trituración de tabletas y partículas, respectivamente, medidas por la fuerza necesaria para quebrantarlas por trituración. El aparato consiste de 2 mordazas que dan de frente entre sí, una de los cuales se mueve hacia la otra. Las superficies planas de la mordaza se encuentran
30 perpendiculares a la dirección de movimiento. Las superficies de trituración de las mordazas son planas y más largas que la

000091

zona de contacto con la tableta y los materiales en partículas, respectivamente. El aparato se calibra utilizando un sistema con una precisión de 1 Newton. La tableta y el material de partículas, respectivamente, se colocan entre las mordazas, tomando en cuenta, donde es aplicable, la forma, la marca de ruptura y la inscripción; para cada medición de la tableta y el material de partículas, respectivamente, se orienta en la misma forma con respecto a la dirección de aplicación de la fuerza (y la dirección de extensión en la cual la resistencia a la ruptura se medirá). La medición se lleva a cabo en 10 tabletas y el material en partículas, respectivamente, teniendo cuidado de que todos los fragmentos sean removidos antes de cada determinación. El resultado se expresa como los valores de promedio, mínimo y máximo de las fuerzas medidas, todas expresadas en Newtons.

Una descripción similar de la resistencia a la ruptura (fuerza de ruptura) puede encontrarse en la USP. La resistencia a la ruptura, puede medirse alternativamente de acuerdo con el método descrito en la presente en donde se establece que la resistencia a la ruptura es la fuerza requerida para provocar que una tableta y material en partículas, respectivamente, falle (es decir, se rompa) en un plano específico. Las tabletas y los materiales en partículas, respectivamente, se colocan en general entre dos placas, una de las cuales se mueve para aplicar fuerza suficiente a la tableta y el material en partículas, respectivamente, para provocar la fractura. Para tabletas y materiales en partículas redondas convencionales (sección transversal circular) respectivamente, la carga ocurre a través de su diámetro (algunas veces referido como una carga diametral), y la fractura ocurre en el plano. La fuerza de

000092

fracturación de las tabletas y los materiales en partículas, respectivamente, se llama comúnmente dureza en la literatura farmacéutica; sin embargo, el uso de este término es erróneo. En la ciencia de material, el término dureza se refiere a la resistencia de una superficie a la penetración o indentación de una sonda pequeña. El término resistencia a la trituración es también frecuentemente utilizado para describir la resistencia de tabletas y el material en partículas, respectivamente, en la aplicación de una carga compresiva.

Aunque este término describe la naturaleza verdadera de la prueba más exactamente que la dureza, esto implica que las tabletas y los materiales en partículas, respectivamente, actualmente se trituran durante la prueba, lo cual a menudo no es el caso.

Alternativamente, la resistencia a la ruptura (resistencia a la trituración) puede medirse de acuerdo con WO 2008/107149, lo cual puede considerarse como una modificación del método descrito en la Eur. Ph. El aparato utilizado para la medición es de preferencia un probador de materiales "Zwick Z 2.5", $F_{\max} = 2.5 \text{ kN}$ con una extensión máxima de 1150 mm, que puede ser ajustada con una columna y un huso, un espacio libre detrás de 100 mm y una velocidad de prueba ajustable entre 0.1 y 800 mm/min junto con el software de testControl. Una persona con experiencia sabe cómo ajustar apropiadamente la velocidad de prueba, por ejemplo, para 10 mm/min, 20 mm/min, o 40 mm/min, por ejemplo. La medición se realizó utilizando un pistón de presión con inserto de rosca y un cilindro (diámetro 10 mm), un transductor de fuerza, $F_{\max} = 1 \text{ kN}$, diámetro = 8 mm, clase 0.5 de 10 N, clase 1 de 2 N a ISO 7500-1, con certificado de prueba del fabricante M de acuerdo con DIN 55350-18 (fuerza bruta Zwick $F_{\max} = 1.45 \text{ kN}$)

(todos los aparatos de Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Alemania), con No de Orden BTC-FR 2.5 TH. D09 para el probador, No de Orden BTC-LC 0050N. P01 para el transductor de fuerza, No. de orden BO 70000 S06 para el dispositivo de centrado.

5 Cuando se utiliza el software testControl (testXpert V10.11), los siguientes ajustes y parámetros ejemplificados han revelado ser útiles: posición LE: longitud de sujeción 150 mm. Velocidad LE: 500 mm/min, longitud de sujeción después de un viaje previo: 195 mm, velocidad de
10 viaje previo: 500 mm/min, ninguna fuerza de control - fuerza previa: fuerza previa 1N, velocidad de fuerza previa 10 mm/min - datos de muestra: ninguna forma de muestra, distancia transversa de la longitud de medición 10 mm, ninguna entrada requerida antes de la prueba - prueba/fin de
15 la prueba: prueba de velocidad: posición controlada 10 mm/min, cambio de velocidad de retardo: 1, umbral de detención de fuerza 50% F_{max} , umbral sin fuerza para pruebas de ruptura, sin variación de longitud máxima, límite de fuerza superior: 600N - compensación de expansión: sin
20 corrección de longitud de medición - acciones después de probar: LE para establecerse después de la prueba, sin carga de muestra - TRS: memoria de datos: intervalo de distancia de TRS hasta la ruptura 1 μ m, intervalo de tiempo de TRS 0.1s, intervalo de fuerza de TRS 1N - máquina; controlador de
25 distancia transversal: extremo suave superior 358 mm, extremo suave inferior 192 mm - espacio de prueba inferior. La disposición paralela de la placa superior y ambos deben asegurarse - estas partes no deben tocarse durante o después de la prueba. Después de la prueba, un espacio pequeño (por
30 ejemplo, 0.1 mm ó 0.2) deben aún estar presente entre los dos soportes en contacto íntimo con la partícula probada,

representando el espesor remanente del material de partículas deformado.

En una modalidad preferida, el material en partículas se considera que se ha roto si se fractura en por lo menos dos piezas separadas de morfología comparable. La materia separada que tiene una morfología diferente de aquella del material en partículas deformado, por ejemplo polvo, no se considera como piezas que califican para la definición de ruptura.

Los materiales en partículas recubiertos de acuerdo con la invención de preferencia muestran resistencia mecánica sobre un amplio margen de temperatura, además de la resistencia a la ruptura (resistencia a la trituración) opcionalmente también suficiente dureza, límite elástico, resistencia a la fatiga, resistencia al impacto, elasticidad al impacto, resistencia a la tensión, resistencia a la compresión y/o módulo de elasticidad, opcionalmente también a bajas temperaturas (por ejemplo, por debajo de -24°C , por debajo de -40°C o posiblemente incluso en nitrógeno líquido), para que sea virtualmente imposible pulverizar por masticación espontánea, molienda en un mortero, golpeteo, etc. De este modo, de preferencia, la resistencia a la ruptura comparativamente alta de las partículas de acuerdo con la invención se mantiene incluso a bajas o muy bajas temperaturas, por ejemplo, cuando la tableta se enfría inicialmente para incrementar su fragilidad, por ejemplo, a temperaturas por debajo de -25°C , por debajo de -40°C o incluso en nitrógeno líquido.

El material en partícula de acuerdo con la invención se caracteriza por un cierto grado de resistencia a la ruptura. Esto no significa que el material en partículas

000095

deba también exhibir un cierto grado de dureza. La dureza y la resistencia a la ruptura son propiedades físicas diferentes. Por lo tanto, la resistencia a la manipulación de tabletas no necesariamente depende de la dureza de los materiales en partículas recubiertos. Por ejemplo, debido a su resistencia a la ruptura, resistencia al impacto, módulo de elasticidad y resistencia a la tensión, respectivamente, los materiales en partículas recubiertos pueden de preferencia deformarse, por ejemplo, plásticamente, cuando se ejerce una fuerza externa, por ejemplo, utilizando un martillo, pero no puede pulverizarse, es decir, desmoronarse en un elevado número de fragmentos. En otras palabras, los materiales en partículas recubiertos de acuerdo con la invención se caracterizan por un cierto grado de resistencia a la ruptura, pero no necesariamente también por un cierto grado de estabilidad de forma.

Por lo tanto, en el significado de la especificación, un material en partícula que se deforma cuando se expone a una fuerza en una dirección particular de extensión pero que no se rompe (deformación plástica o flujo plástico) se considerará de preferencia como teniendo la resistencia a la ruptura deseada en una dirección de extensión.

Los materiales en partículas preferidos presentes en las tabletas de acuerdo con la invención son aquellos que tienen una resistencia a la tensión adecuada como se determina por un método de prueba actualmente aceptado en la técnica. Los materiales en partículas preferidos adicionales son aquellos que tienen un Módulo de Young como se determina por un método de prueba de la técnica. Aún otros materiales en partículas preferidas, son aquellos que tienen un

alargamiento a la ruptura aceptable.

Independientemente de si los materiales en partículas de acuerdo con la invención tienen una resistencia a la ruptura incrementada o no, los materiales en partículas
5 de acuerdo con la invención de preferencia muestran un cierto grado de deformabilidad. Los materiales en partículas contenidos en la tableta de acuerdo con la invención de preferencia tienen una deformabilidad tal que muestran un incremento, de preferencia un aumento constante de la fuerza
10 en una disminución correspondiente del desplazamiento en el diagrama de desplazamiento de fuerza cuando se somete a una prueba de resistencia a la ruptura como se describe en lo anterior.

Esta propiedad mecánica, es decir, la
15 deformabilidad de las partículas individuales, se ilustra en las Figuras 5 y 6.

La Figura 5 ilustra esquemáticamente la medición y el diagrama de desplazamiento de fuerza correspondiente. En particular, la Figura 5A muestra la situación inicial al
20 comienzo de la medición. El material en partículas muestra (9) se coloca entre la mordaza superior (8a) y la mordaza inferior (8b) las cuales cada una se encuentra en contacto íntimo con la superficie del material en partículas (9). El desplazamiento original d_0 entre la mordaza superior (8a) y
25 la mordaza inferior (8b) corresponde a la extensión del material en partículas ortogonal a la superficie de la mordaza superior (8a) y la mordaza inferior (8b). En este momento, no se ejerce fuerza alguna y de este modo, no se despliega una gráfica en el diagrama de desplazamiento de
30 fuerza siguiente. Cuando la medición está comenzando, inicia, la mordaza superior se mueve en la dirección de la mordaza

000097

inferior (8b), de preferencia en una velocidad constante. La Figura 5B muestra una situación en donde debido al movimiento de la mordaza superior (8a) hacia la mordaza inferior (8b) se ejerce una fuerza en los materiales en partícula (9). Debido a su deformabilidad, el material en partículas (9) se aplana sin ser fracturado. El diagrama de desplazamiento de fuerza indica que después de la reducción del desplazamiento d_0 de la mordaza superior (8a) y la mordaza inferior (8b) por distancia x_1 , es decir, en un desplazamiento de $d_1 = d_0 - x_1$, una fuerza F_1 se mide. La Figura 5C muestra una situación en donde, debido al movimiento continuo de la mordaza superior (8a) hacia la mordaza inferior (8b), la fuerza que se ejerce sobre los material en partícula (9) provoca deformación adicional, aunque el material en partículas (9) no se fractura. El diagrama de desplazamiento de fuerza indica que después de una reducción del desplazamiento d_0 de la mordaza superior (8a) y la mordaza inferior (8b) por la distancia x_2 , es decir, en un desplazamiento de $d_2 = d_0 - x_2$, una fuerza F_2 se mide. Bajo estas circunstancias, el material en partículas (9) no se ha roto (fracturado) y un aumento sustancialmente constante de la fuerza en la diagrama de desplazamiento de fuerza se mide.

En contraste, la Figura 6 ilustra esquemáticamente la medición y el diagrama de desplazamiento de fuerza correspondiente de un material en partícula comparativo convencional que no tienen el grado de deformabilidad como los materiales en partículas de acuerdo con la invención. La Figura 6A muestra la situación inicial del comienzo de la medición. El material en partícula de muestra comparativa (9) se coloca entre la mordaza superior (8a) y la mordaza inferior (8b) las cuales cada una se encuentra en contacto

íntimo con la superficie del material en partícula comparativa (9). El desplazamiento original d_0 entre la mordaza superior (8a) y la mordaza inferior (8b) corresponde a la extensión del material en partícula comparativo

5 ortogonal a las superficies de la mordaza superior (8a) y la mordaza inferior (8b). En este momento, ninguna fuerza se ejerce en nada y de este modo, ninguna gráfica se despliega en el diagrama de desplazamiento de fuerza siguiente. Cuando está comenzando la medición, la mordaza superior se mueve en

10 dirección de la mordaza inferior (8b), de preferencia en una velocidad constante. La Figura 6B muestra una situación donde debido al movimiento de la mordaza superior (8a) hacia la mordaza inferior (8b) se ejerce una fuerza en el material en partícula comparativa (9). Debido a alguna deformabilidad, el

15 material en partícula comparativa (9) se aplana ligeramente sin ser fracturado. El diagrama de desplazamiento de fuerza indica que después de una reducción del desplazamiento d_0 de la mordaza superior (8a) y la mordaza inferior (8b) por la distancia x_1 , es decir, en el desplazamiento de $d_1 = d_0 - x_1$,

20 se mide una fuerza F_1 . La Figura 6C muestra una situación en donde debido al movimiento continuo de la mordaza superior (8a) hacia la mordaza inferior (8b), la fuerza que se ejerce en el material en partícula (9) provoca una fractura repentina del material en partícula comparativa (9). El

25 diagrama de desplazamiento de fuerza indica que después de una reducción del desplazamiento d_0 de la mordaza superior (8a) y la mordaza inferior (8b) por la distancia x_2 , es decir, en un desplazamiento de $d_2 = d_0 - x_2$, una fuerza F_2 que se mide que cae repentinamente cuando el material en

30 partícula se fractura. Después de estas circunstancias, el material en partícula (9) se ha roto (fracturado) y no se

000099

mide ningún incremento constante en la fuerza en diagrama de desplazamiento de fuerza se mide. La caída repentina (disminución) de la fuerza puede reconocerse fácilmente y no necesita cuantificarse para la medición. El aumento constante
 5 en el diagrama de desplazamiento de fuerza termina en el desplazamiento $d_2 = d_0 - x_2$ cuando el material en partícula se rompe.

En una modalidad preferida, los materiales en partículas contenidos en la tableta de acuerdo con la
 10 invención tienen una deformabilidad de tal que muestran un incremento, de preferencia un aumento sustancialmente constante de la fuerza en una disminución correspondiente de desplazamiento en el diagrama de desplazamiento de fuerza cuando se somete a una prueba de resistencia a la ruptura
 15 como se describe en lo anterior ("Zwick Z 2.5" probador de materiales, velocidad constante), de preferencia al menos hasta que el desplazamiento d de la mordaza superior (8a) y la mordaza inferior (8b) se ha reducido a un valor de 90% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d = 0.9 \cdot d_0$), de
 20 preferencia a un desplazamiento d de 80% del desplazamiento original d_0 , de mayor preferencia a un desplazamiento d de 70% del desplazamiento original d_0 , aún de mayor preferencia a un desplazamiento d de 60% del desplazamiento original d_0 , todavía de mayor preferencia a un desplazamiento d del 50%
 25 del desplazamiento original d_0 , incluso de mayor preferencia a un desplazamiento d de 40% del desplazamiento original d_0 , de mayor preferencia 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
 30 un desplazamiento d de 15% del desplazamiento original d_0 , a un desplazamiento d de 10% del desplazamiento original d_0 o a

un desplazamiento d de 5% del desplazamiento original d_0 .

En otra modalidad preferida, los materiales en partículas contenidos en la tableta de acuerdo con la invención tienen una deformabilidad tal que muestran un
5 incremento, de preferencia un incremento sustancialmente constante de la fuerza en una disminución correspondiente del desplazamiento en el diagrama de desplazamiento de fuerza cuando se someten a una prueba de resistencia a la ruptura como se describe en lo anterior ("Zwick Z 2.5" probador de
10 materiales, velocidad constante), de preferencia al menos hasta que el desplazamiento d de la mordaza superior (8a) y la mordaza inferior (8b) se ha reducido a 0.80 mm ó 0.75 mm, de preferencia 0.70 mm ó 0.65 mm, de mayor preferencia de 0.60 mm ó 0.55 mm, aún de mayor preferencia 0.50 mm ó 0.45
15 mm, todavía de mayor preferencia 0.40 mm ó 0.35 mm, incluso de mayor preferencia de 0.30 mm ó 0.25 mm, de mayor preferencia de 0.20 mm ó 0.15 mm y en particular 0.10 ó 0.05 mm.

En aún otra modalidad preferida, los materiales en
20 partículas contenidos en la tableta de acuerdo con la invención tienen una deformabilidad tal que muestran un incremento, de preferencia un aumento sustancialmente constante de la fuerza en una disminución correspondiente del desplazamiento en el diagrama de desplazamiento de fuerza
25 cuando se somete a una prueba de resistencia a la ruptura como se describe en lo anterior ("Zwick Z 2.5" probador de materiales, velocidad constante), por lo menos hasta el desplazamiento d de la mordaza superior (8a) y la mordaza inferior (8b) se ha reducido a 50% del desplazamiento
30 original d_0 (es decir, $d = d_0/2$), mientras que la fuerza medida en tal desplazamiento ($d = d_0/2$) es al menos 25 N o al

000101

menos 50 N, de preferencia al menos 75 N o al menos 100 N, aún de mayor preferencia al menos 150 N o al menos 200 N, aún de mayor preferencia al menos 250 N o al menos 300 N, incluso de mayor preferencia al menos 350 N o al menos 400 N, de mayor preferencia al menos 450 N o al menos 500 N, y en particular al menos 625 N, o al menos 750 N, o al menos 875 N o al menos 1000 N, o al menos 1250 N o al menos 1500 N.

En otra modalidad preferida, los materiales en partículas contenidos en la tableta de acuerdo con la invención tienen una deformabilidad tal que muestra un aumento, de preferencia un aumento sustancialmente constante de la fuerza en una disminución correspondiente del desplazamiento en el diagrama de desplazamiento de fuerza que se somete a una prueba de resistencia a la ruptura como se describe en lo anterior ("Zwick Z 2.5" probador de materiales, velocidad constante), al menos hasta el desplazamiento d de la mordaza superior (8a) y la mordaza inferior (8b) se han reducido al menos 0.1 mm, de mayor preferencia al menos 0.2 mm, aún de mayor preferencia al menos 0.3 mm, todavía de mayor preferencia al menos 0.4 mm, incluso de mayor preferencia al menos 0.5 mm, de mayor preferencia al menos 0.6 mm, y en particular al menos 0.7 mm, mientras que la fuerza medida en tal desplazamiento se encuentra dentro del margen de 5.0 N a 250 N, de mayor preferencia de 7.5 N a 225 N, aún de mayor preferencia de 10 N a 200 N, todavía de mayor preferencia de 15 N a 175 N, incluso de mayor preferencia de 20 N a 150 N, de mayor preferencia de 25 N a 125 N, y en particular de 30 N a 100 N.

En todavía otra modalidad, los materiales en partículas contenidos en la tableta de acuerdo con la invención tienen una deformabilidad tal manera que se deforma

sin que se fracturen 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 la ruptura como se describe en lo anterior ("Zwick Z 2.5" pruebas de materiales, fuerza constante), hasta que el desplazamiento d de la mordaza superior (8a) y la mordaza inferior (8b) se reducen de modo que ninguna deformación adicional se lleva a cabo en tal fuerza constante, mientras que en este estado equilibrado del desplazamiento d de la mordaza superior (8a) y la mordaza inferior (8b) es cuando mucho 90% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \leq 0.9 \cdot d_0$), de preferencia cuando mucho 80% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \leq 0.8 \cdot d_0$), de mayor preferencia cuando mucho 70% del desplazamiento original d_0 (es decir $d \leq 0.7 \cdot d_0$), aún de mayor preferencia cuando mucho 60% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \leq 0.6 \cdot d_0$), todavía de mayor preferencia cuando mucho 50% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \leq 0.5 \cdot d_0$), aún de mayor preferencia cuando mucho 40% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \leq 0.4 \cdot d_0$), de mayor preferencia cuando mucho 30% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \leq 0.3 \cdot d_0$), y en particular cuando mucho 20% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \leq 0.2 \cdot d_0$), o cuando mucho 15% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \leq 0.15 \cdot d_0$), cuando mucho 10% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \leq 0.1 \cdot d_0$), o cuando mucho 5% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \leq 0.05 \cdot d_0$).

De preferencia, los materiales en partículas contenidos en la tableta de acuerdo con la invención tienen una deformabilidad de tal manera que se deforma sin ser fracturados 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 la ruptura como se describe en lo anterior ("Zwick Z 2.5" pruebas de materiales, fuerza constante), hasta que el desplazamiento d de la mordaza superior (8a) y la mordaza inferior (8b) se reduce de manera
5 que ninguna deformación adicional se lleva a cabo en tal fuerza constante, mientras que en este estado equilibrado del desplazamiento d de la mordaza superior (8a) y la mordaza inferior (8b) es cuando mucho 0.80 mm o cuando mucho 0.75 mm, de preferencia cuando mucho 0.70 mm o cuando mucho 0.65 mm,
10 de mayor preferencia cuando mucho 0.60 mm o cuando mucho 0.55 mm, aún de mayor preferencia cuando mucho 0.50 mm o cuando mucho 0.45 mm, todavía de mayor preferencia cuando mucho 0.40 mm o cuando mucho 0.35 mm, incluso de mayor preferencia cuando mucho 0.30 mm o cuando mucho 0.25 mm, de mayor
15 preferencia cuando mucho 0.20 mm o cuando mucho 0.15 mm y en particular cuando mucho 0.10 o cuando mucho 0.05 mm.

En otra modalidad, los materiales en partículas contenidos en la tableta de acuerdo con la invención tienen una deformabilidad de tal manera que se deforma sin que se
20 fracturen 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 la ruptura como se describe en lo anterior ("Zwick Z 2.5" pruebas de materiales, fuerza constante), hasta que el desplazamiento d de la mordaza
25 superior (8a) y la mordaza inferior (8b) se reduce de manera que la deformación adicional se lleva a cabo en tal fuerza constante, mientras que en este estado equilibrado el desplazamiento d de la mordaza superior (8a) y la mordaza inferior (8b) es al menos 5% del desplazamiento original d_0
30 (es decir, $d \geq 0.05 \cdot d_0$), de preferencia al menos 10% del desplazamiento original d_0 (es decir $d \geq 0.1 \cdot d_0$), de mayor

000104

preferencia al menos 15% del desplazamiento original d_0 (es decir $d \geq 0.15 \cdot d_0$), aún de mayor preferencia al menos 20% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \geq 0.2 \cdot d_0$), todavía de mayor preferencia al menos 30% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \geq 0.3 \cdot d_0$), incluso de mayor preferencia al menos 40% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \geq 0.4 \cdot d_0$), de mayor preferencia al menos 50% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \geq 0.5 \cdot d_0$), y en particular al menos 60% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \geq 0.6 \cdot d_0$), o al menos 70% del desplazamiento original d_0 (es decir $d \geq 0.7 \cdot d_0$), al menos 80% del desplazamiento original d_0 (es decir $d \geq 0.8 \cdot d_0$), o al menos 90% del desplazamiento original d_0 (es decir, $d \geq 0.9 \cdot d_0$).

De preferencia, los materiales en partículas contenidos en la tableta de acuerdo con la invención tienen una deformabilidad tal que se deforma sin que se fracturen cuando se someten 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 la ruptura como se describe en lo anterior ("Zwick Z 2.5" pruebas de materiales, fuerza constante), hasta que el desplazamiento d de la mordaza superior (8a) y la mordaza inferior (8b) se reduce de manera que ninguna deformación adicional se lleva a cabo en tal fuerza constante, mientras que en este estado equilibrado del desplazamiento d de la mordaza superior (8a) y la mordaza inferior (8b) es al menos 0.05 mm o al menos 0.10 mm, de preferencia al menos 0.15 mm o al menos 0.20 mm, de mayor preferencia al menos 0.25 mm o al menos 0.30 mm, aún de mayor preferencia al menos 0.35 mm o al menos 0.40 mm, todavía de mayor preferencia al menos 0.45 mm o al menos 0.50 mm, incluso de mayor preferencia al menos 0.55 mm o al menos 0.60

mm, de mayor preferencia al menos 0.65 mm o al menos 0.70 mm y en particular al menos 0.75 o al menos 0.80 mm.

De preferencia, la tableta de acuerdo con la invención se proporciona bajo condiciones in vitro de liberación inmediata del compuesto farmacológicamente activo de acuerdo con Ph. Eur.

El término "liberación inmediata" tal como se aplica a las tabletas se entiende por los expertos en la técnica que tienen implicaciones estructurales para las tabletas respectivas. El término se define, por ejemplo, en la edición actual de la Farmacopea Estadounidense (USP), Capítulo General 1092, "EL PROCEDIMIENTO DE DISOLUCIÓN: DESARROLLO Y VALIDACIÓN", título "DISEÑO DE ESTUDIO", "Puntos de Tiempo". Para formas de dosificación de liberación inmediata, la duración del procedimiento es típicamente de 30 a 60 minutos; en la mayoría de los casos, una especificación del punto de tiempo simple es adecuada para propósitos de Pharmacopeia. El concepto industrial y regulatorio de comparabilidad y rendimiento del producto pueden requerir puntos de tiempo adicionales, que también pueden requerirse para registro o aprobación del producto. Un número suficiente de puntos de tiempo deben seleccionarse para caracterizar adecuadamente las fases ascendentes y la meseta de la curva de disolución. De acuerdo con el Sistema de Clasificación Biofarmacéuticos referida en varias de la FDA, los fármacos altamente solubles, altamente permeables formulados con productos de rápida disolución no necesitan estar sometidos a una comparación de perfil si se puede demostrar que la liberación del 85% o más de la sustancia de fármaco activo dentro de 15 minutos. Para este tipo de productos de una prueba de un punto bastará. Sin embargo, la mayoría de los

productos no caen en esta categoría. Los perfiles de disolución de los productos de liberación inmediata típicamente muestran un incremento gradual que alcanza 85% a 100% de alrededor de 30 a 45 minutos. De este modo, los puntos de tiempo de disolución en el margen de 15, 20, 30, 45 y 60 minutos son usuales para productos de liberación más inmediata.

De preferencia, bajo condiciones fisiológicas la tableta de acuerdo con la invención ha liberado después de 30 minutos al menos 70%, de mayor preferencia al menos 75%, aún de mayor preferencia al menos 80%, todavía de mayor preferencia al menos 82%, de mayor preferencia al menos 84% y en particular al menos 86% del compuesto farmacológicamente activo originalmente contenido en la tableta.

De preferencia, bajo condiciones físicas la tableta de acuerdo con la invención ha liberado después de 10 minutos al menos 70%, de mayor preferencia al menos 73%, aún de mayor preferencia al menos 76%, todavía de mayor preferencia al menos 78%, de mayor preferencia al menos 80% y en particular al menos 82% del compuesto farmacológicamente activo contenido originalmente en la tableta.

Los perfiles de liberación preferidos adicionales C^1 a C^{10} se resumen en la tabla en lo siguiente [todos los datos en % en peso del compuesto farmacológicamente activo liberado]:

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

De preferencia, el perfil de liberación, el fármaco

. 000107

y los excipientes farmacéuticos de la tableta de acuerdo con la invención son estables durante el almacenamiento, de preferencia durante el almacenamiento a temperatura elevada, por ejemplo, 40°C, durante 3 meses en contenedores sellados.

5 Junto con el perfil de liberación "estables" significa que cuando se compara el perfil de liberación inicial con el perfil de liberación después del almacenaje, en cualquier punto de tiempo dado los perfiles de liberación se desvían entre sí por no más de 20%, de mayor preferencia
10 no más de 15%, aún de mayor preferencia de no más de 10%, todavía de mayor preferencia de no más de 7.5%, de mayor preferencia no más de 5.0% y en particular no más de 2.5%.

 Junto con el fármaco y los excipientes farmacéuticos "estable" significa que las tabletas satisfacen
15 los requerimientos del EMEA que conciernen a la vida de anaquel de los productos farmacéuticos.

 Las condiciones in vitro adecuadas se conocen por los técnicos especializados. A este respecto puede referirse a, por ejemplo, Eur. Ph. De preferencia, el perfil de
20 liberación se mide bajo las siguientes condiciones: aparato de paletas equipadas sin lastre, 50 rpm, 37±5°C, 900 mL de fluido intestinal simulado pH 6.8 (amortiguador de fosfato) o pH 4.5. En una modalidad preferida, la velocidad rotacional de la paleta se incrementa a 75 rpm.

25 En una modalidad preferida, la tableta de acuerdo con la invención se adapta para administración una vez al día. En otra modalidad preferida, la tableta de acuerdo con la invención se adapta para la administración dos veces al día. En aún otra modalidad preferida, la tableta de acuerdo
30 con la invención se adapta para la administración tres veces al día. En todavía otra modalidad preferida, la tableta de

acuerdo con la invención se adapta para administración más frecuentemente que tres veces al día, por ejemplo, 4 veces al día, 5 veces al día, 6 veces al día, 7 veces al día u 8 veces al día.

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

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

15 De preferencia, la tableta de acuerdo con la invención tiene bajo condiciones in vitro un tiempo de desintegración medido de acuerdo con Ph. Eur. de cuando mucho 5 minutos, de mayor preferencia cuando mucho 4 minutos, aún de mayor preferencia cuando mucho 3 minutos, todavía de mayor
20 preferencia cuando mucho 2.5 minutos, de mayor preferencia cuando mucho 2 minutos y, en particular cuando mucho 1.5 minutos.

 Se ha encontrado sorprendentemente que las formas de dosis orales pueden diseñarse para que proporcionen el
25 mejor término medio entre la resistencia de manipulación, el tiempo de desintegración y la liberación del fármaco, la carga de fármaco, la capacidad de procesamiento (especialmente la capacidad de suministro de tableta) y el acatamiento del paciente.

30 Se ha encontrado que el tiempo de desintegración de las tabletas de acuerdo con la invención pueden influirse por

la proporción en peso relativa del material de matriz: materiales en partículas. En general, se ha observado que entre más alta sea esta proporción más rápida será la desintegración. Sin embargo, esta proporción no puede
5 incrementarse ad último, cuando las propiedades de tabletas adicionales necesitan tomarse en cuenta, particularmente la carga del fármaco y el tamaño y peso de tableta total. Como cuando una cierta dosis del compuesto farmacológicamente activo necesita administrarse, el contenido de partículas
10 debe ser lo suficientemente alta y la tableta del peso total no debe exceder un cierto límite, ya que esto podría deteriorar el acatamiento del paciente, por ejemplo, la capacidad de tragar.

La situación es más complicada por las tendencias
15 en direcciones opuestas. En particular, se ha encontrado que la capacidad de formación de tabletas de las tabletas de acuerdo con la invención también puede influenciarse por la proporción en peso relativa del material de matriz: en material en partículas. En general, se ha observado que entre
20 más baja sea esta proporción mejor será la capacidad de formación de tableta. Esta tendencia es paralela a la tendencia de la carga de fármaco.

De este modo, el tiempo de desintegración por un lado y la capacidad de formación de tableta/carga de fármaco
25 por el otro pueden optimizarse al encontrar el mejor término medio.

En forma similar, la resistencia a la manipulación y la liberación del fármaco también antagonizan entre sí. Mientras que las partículas más pequeñas deben mostrar
30 típicamente una liberación más rápida del compuesto farmacológicamente activo, la resistencia a la manipulación

000110

requiere algo del tamaño mínimo de los materiales en partículas recubiertos para evitar efectivamente el consumo en exceso, por ejemplo, la administración intravenosa. Entre más grandes sean los materiales en partículas recubiertos serán menos adecuados para consumirse en exceso nasalmente. Entre más pequeñas sean los materiales en partículas recubiertos más rápido ocurrirá la formación de gel.

De este modo, la liberación del fármaco por un lado y la resistencia a la manipulación por el otro pueden optimizarse para encontrar el mejor término medio.

Las modalidades preferidas D¹ a D⁴ de las tabletas de acuerdo con la invención se resumen en la tabla siguiente.

[% en peso en relación con el peso de la tableta]		D ¹	D ²	D ³	D ⁴
tableta					
- peso total [mg]		500±300	500±250	500±200	500±150
materiales en partículas recubiertas					
- contenido total [% en peso]		50±15	50±12.5	50±10	50±7.5
- tamaño de partícula [µm] promedio		800±400	800±300	800±200	800±100
- contenido de compuesto de pH activo		23±20	23±15	23±10	23±5
- contenido de polímero [% 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
- contenido de material de revestimiento [% en peso]		2.0±1.8	2.0±1.6	2.0±1.4	2.0±1.2
material de matriz					
- contenido total [% en peso]		49±15	49±12	49±9	49±6
- contenido de rellenos/aglutinantes [% en peso]		43±10	43±8	43±6	43±4
- contenido de desintegrantes [% 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

Los materiales en partículas recubiertos de acuerdo con la invención se preparan de preferencia por extrusión por fusión, aunque también otros métodos para termoformación pueden utilizarse para fabricar los materiales en partículas recubiertos de acuerdo con la invención, tal como moldeo por

presión a temperatura elevada o calentamiento de materiales en partículas que se fabricaron por compresión convencional en una primera etapa y después se calentaron por arriba de la temperatura de ablandamiento del polímero fisiológicamente
5 aceptable, de preferencia el óxido de polialquileno en los materiales en partículas recubiertos en una segunda etapa para formar tabletas duras. A este respecto, la termoformación significa la formación, o moldeo de una masa después de la aplicación de calor. En una modalidad
10 preferida, los materiales en partículas recubiertos se someten a termoformación por extrusión de fusión en caliente.

En una modalidad preferida, los materiales en partículas recubiertos se preparan mediante extrusión de fusión en caliente, de preferencia por medio de un extrusor
15 de doble tornillo. La extrusión por fusión de preferencia proporciona una hebra extruida por fusión que se encuentra de preferencia en monolitos, los cuales entonces se comprimen opcionalmente y se forman en materiales en partículas. De preferencia, la compresión se logra por medio de una matriz y
20 un punzón, de preferencia de una masa monolítica obtenida por extrusión por fusión. Si se obtiene mediante extrusión por fusión, la etapa de compresión se lleva a cabo de preferencia con una masa monolítica que muestra temperatura ambiente, es decir, una temperatura en el margen de 20 a 25°C. Las hebras
25 obtenidas por medio de extrusión pueden ser ya sea sometidas a la etapa de compresión como tal o pueden cortarse antes de la etapa de compresión. Este corte puede realizarse por técnicas usuales, por ejemplo, utilizando navajas rotativas o aire comprimido, a temperatura elevada, por ejemplo, cuando
30 la hebra extruida se encuentra aún caliente debido a la extrusión por fusión en caliente, o a temperatura ambiente,

es decir después de que la hebra extruida se ha deja enfriar. Cuando la hebra extruida se encuentra aún caliente, la singulación de la hebra extruida las partículas extruidas se realiza de preferencia al cortar la hebra extruida
5 inmediatamente después de que ha salido de la matriz de extrusión. Sin embargo, cuando la hebra extruida se corta en el estado frío, la singulación subsecuente de la hebra extruida en partículas extruidas se realiza de preferencia al transportar opcionalmente la hebra extruida aún caliente por
10 medio de bandas transportadoras, permitiendo que enfríe y congelar, y subsecuentemente cortar en materiales en partículas extruidos. Alternativamente, la conformación puede llevarse a cabo como se describe en la EP-A 240 906 por el material extruido que se pasa entre dos rodillos calandrados
15 que giran en sentido contrario y que se conjugan directamente en materiales en partículas. Por supuesto, también es posible someter a las hebras extruidas a la etapa de compresión o la etapa de corte cuando aún están calientes, lo que es más o menos inmediatamente después de la etapa de extrusión. La
20 extrusión se lleva a cabo de preferencia por medio de un extrusor de doble tornillo.

Los materiales en partículas recubiertos de acuerdo con la invención pueden producirse por diferentes procesos, los particularmente preferidos de los cuales se explican en
25 mayor detalle en lo siguiente. Diversos procesos adecuados ya se han descritos en la técnica anterior. En este respecto 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
30 2006/082099.

En general, el proceso para la producción de

materiales en partículas recubiertos de acuerdo con la invención de preferencia comprenden las siguientes etapas:

(a) mezclar todos los ingredientes;

(b) pre-formar opcionalmente la mezcla obtenida de la etapa (a), de preferencia al aplicar calor y/o fuerza a la mezcla obtenida a partir de la etapa (a), la cantidad de calor suministrado de preferencia no es suficiente para calentar el polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia el óxido de polialquileno hasta su punto de ablandamiento;

(c) endurecer la mezcla al aplicar calor y fuerza, siendo posible administrar el calor durante y/o antes de la aplicación de fuerza y la cantidad de calor suministrado que es suficiente para calentar el polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia el óxido de polialquileno al menos hasta su punto de ablandamiento; y por lo tanto permitir al material enfriar y remover la fuerza

(d) opcionalmente individualizar la mezcla endurecida;

(e) opcionalmente la formación de los materiales en partículas, y

(f) proporcionar un recubrimiento, de preferencia un recubrimiento de película.

El calor puede suministrarse directamente, por ejemplo, mediante contacto o por medio de gas caliente tal como aire caliente, o con la ayuda de ultrasonido; o se suministre indirectamente por fricción y/o esfuerzo cortante. La fuerza puede aplicarse y/o los materiales en partículas pueden configurarse por ejemplo mediante tabletas directas o con la ayuda de un extrusor adecuado, particularmente por medio de un extrusor de tornillo equipado con uno o dos

000114

tornillos (extrusor de un solo tornillo y extrusor de doble tornillo, respectivamente) o por medio de un extrusor de engranaje planetario.

La forma final de los materiales en partículas
5 puede ser ya sea proporcionado durante el endurecimiento de la mezcla al aplicar calor y fuerza (etapa (c)) o en una etapa subsecuente (etapa (e)). En ambos casos, las mezclas de todos los componentes de preferencia se encuentra en el estado plastificado, es decir, de preferencia la formación se
10 realiza a una temperatura al menos arriba del punto de ablandamiento del polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia el óxido de polialquileno. Sin embargo, la extrusión a temperaturas inferiores, por ejemplo, temperatura ambiente, también es posible y puede preferirse.

15 La formación puede realizarse, por ejemplo, por medio de prensa de tableteo que comprende matriz y punzones de forma apropiada.

Los métodos adecuados para proporcionar materiales en partículas con un recubrimiento, de preferencia con un
20 recubrimiento de película, se conocen por la persona con experiencia tal como el recubrimiento de lecho fluidizado, envoltura con cubierta total, coacervación, recubrimiento de polvo en seco, recubrimiento por extrusión, y tecnología de focus (copia de recubrimiento). De preferencia, los
25 materiales en partículas son recubiertas por aspersión (aspersión superior o aspersión inferior), por ejemplo en un granulador en seco de aspersión de lecho fluidizado.

Un proceso particularmente preferido para la fabricación de los materiales en partículas recubiertos de
30 acuerdo con la invención implica extrusión por fusión en caliente. En este proceso, los materiales en partículas

recubiertas de acuerdo con la invención se producen mediante termoformación con la ayuda de un extrusor, de preferencia sin que exista ninguna decoloración consecuente observable del extruido.

5 Este proceso se caracteriza porque

a) todos los componentes se mezclan,

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

c) el extruir aún plástico se individualiza y se forman en los materiales en partículas o

d) el extruido individualizado enfriado y
15 opcionalmente recalentado se forma en los materiales en partículas.

El mezclado de los componentes de acuerdo con la etapa del proceso a) también puede proceder en el extrusor.

Los componentes también pueden mezclarse en un
20 mezclador conocido para la persona con experiencia en la técnica. El mezclador puede, por ejemplo, ser un mezclador de rodillos, mezcladora por agitación, mezcladora de esfuerzo cortante o mezcladora de circulación forzada.

La mezcla de preferencia fundida que se ha
25 calentado en el extrusor al menos hasta el punto de ablandamiento del polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia óxido de polialquileno se extruye del extrusor a través de una matriz con por lo menos un orificio.

El proceso de acuerdo con la invención requiere el
30 uso de extrusores adecuados, de preferencia extrusores de tornillo, los extrusores de tornillo que se equipan con doble

tornillos (extrusores de doble tornillo), se prefieren particularmente.

De preferencia, el extrusor se forma en ausencia de agua, es decir, no se agrega agua. Sin embargo, las trazas de
5 agua (por ejemplo, causada por la humedad atmosférica) pueden estar presentes.

El extrusor de preferencia comprende al menos dos zonas de temperatura, con calentamiento de la mezcla de al menos hasta el punto de ablandamiento del polímero
10 fisiológicamente aceptable, de preferencia el óxido de polialquileno que procede en la primera zona, que es corriente abajo de una zona de alimentación y opcionalmente zona de mezclado. El rendimiento de la mezcla es de preferencia de 1.0 kg a 15 kg/hora. En una modalidad
15 preferida, 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 de cabeza de matriz se encuentra dentro del margen de 25 a 200 bares. La
20 presión de cabeza de matriz puede ajustarse inter alia por geometría de matriz, perfil de temperatura, velocidad de extrusión, número de orificios en las matrices, configuración de tornillo, primera etapa de alimentación en el extrusor, y similares.

25 La geometría de matriz o la geometría de los orificios se seleccionan libremente. La matriz o los orificios pueden por consiguiente mostrar una sección transversal redonda, oblonga u oval, en donde la sección transversal redonda de preferencia tiene un diámetro de 0.1
30 mm a 2 mm. De preferencia, la matriz o los orificios tienen una sección transversal redonda. La carcasa del extrusado

utilizado de acuerdo con la invención puede calentarse o enfriarse. El control de temperatura correspondiente, es decir, calor o enfriamiento, es así dispuesto que la mezcla para extruirse muestra al menos una temperatura promedia
5 (temperatura del producto) que corresponde a la temperatura de ablandamiento del polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia el óxido de polialquileno y no se eleva por arriba de una temperatura en la cual el compuesto farmacológicamente activo a ser procesado puede dañarse. De
10 preferencia, la temperatura de la mezcla a ser extruida se ajusta por debajo de 180°C, de preferencia por debajo de 150°C, pero al menos la temperatura de ablandamiento del polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia el óxido de polialquileno. Las temperaturas de extrusión típicas son
15 de 120°C y 150°C.

En una modalidad preferida, el esfuerzo de torsión del extrusor se encuentra dentro del margen de 30 a 95%. el esfuerzo de torsión del extrusor puede ajustarse inter alia por una geometría de matriz, perfil de temperatura, velocidad
20 de extrusión, número de orificios en las matrices, la configuración de tornillo, la primera etapa de alimentación en el extrusor y similares.

Después de la extrusión de la mezcla fundida y el enfriamiento opcional de la hebra extruida o las ceras
25 extruidas, los extruidos de preferencia se individualizan. Esta individualización puede realizarse de preferencia al cortar los extruidos por medio de navajas rotativas o giratorias, alambres, cuchillos, o con la ayuda de cortadoras láser.

30 De preferencia, el almacenaje intermediario o final del extruido opcionalmente individualizado o la forma final

de los materiales en partículas de acuerdo con la invención se realiza bajo una atmósfera libre de oxígeno que puede lograrse, por ejemplo, por medio de barredores de oxígeno.

El extruido individualizado puede formarse de presión en materiales en partículas para impartir la forma final de los materiales en partículas.

La aplicación de fuerza en el extrusor en al menos la mezcla plastificada se ajusta para controlar la velocidad rotacional del dispositivo de transporte en el extrusor y la geometría del mismo y al dimensionar el orificio de salida de tal manera que la presión necesaria para extruir la mezcla plastificada se acumula en el extrusor, de preferencia inmediatamente antes de la extrusión. Los parámetros de extrusión los cuales, para cada composición particular, son necesarios para dar origen a una tableta con propiedades mecánicas deseadas, pueden establecerse por la prueba preliminar simple.

Por ejemplo, pero no limitante, la extrusión puede realizarse por medio de un extrusor de doble tornillo tipo ZSE 18 o ZSE 27 (Leistritz, Nürnberg, Alemania), los diámetros de tornillo de 18 ó 27 mm. Pueden utilizarse tornillos que tienen extremos excéntricos o romos. Una matriz calentable con un orificio redondo o con una multitud de orificios cada uno o teniendo un diámetro de 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9 ó 1.0 mm pueden utilizarse. Los parámetros de extrusión pueden ajustarse, por ejemplo, a los siguientes valores: velocidad rotacional de los tornillos: 120 Upm; índice de suministro 2 kg/h para un ZSE 18 ó 3 kg/h, 8 kg/h, o incluso 10 kg/h y más para un ZSE 27; la temperatura de producto: enfrente de la matriz 125°C y detrás de la matriz 135°C; y la temperatura

de camisa: 110°C. El rendimiento puede incrementarse generalmente al incrementar el número de matrices en la salida del extrusor.

De preferencia, la extrusión se realiza por medio
5 de extrusores de doble tornillo o extrusores de engranaje planetario, extrusores de doble tornillo (co-rotación o contra rotación), siendo particularmente preferido.

Los materiales en partículas de acuerdo con la invención se producen de preferencia al termoformar con la
10 ayuda de un extrusor sin ninguna decoloración consecuente observable de los extruidos.

El proceso para la preparación de los materiales en partículas recubiertos de acuerdo con la invención se realiza de preferencia continuamente. De preferencia, el proceso
15 implica la extrusión de una mezcla homogénea de todos los componentes. Es particularmente ventajoso si los intermediarios así obtenidos, por ejemplo, las hebras obtenidas por extrusión, muestran propiedades uniformes. Son particularmente deseables la densidad uniforme, la
20 distribución uniforme del compuesto activo, las propiedades mecánicas uniformes, la porosidad uniforme, la apariencia uniforme de la superficie, etc. Sólo bajo estas circunstancias, la uniformidad de las propiedades farmacológicas, tales como la estabilidad del perfil de
25 liberación, pueden asegurarse y la cantidad de rechazos puede mantenerse baja.

De preferencia, los materiales en partículas recubiertos de acuerdo con la invención pueden considerarse como "pellas extruidas". El término "pellas extruidas" tiene
30 implicaciones estructurales que se entienden por las personas experimentadas en la técnica. Una persona experimentada en la

técnica conoce que las formas dosis peletizadas pueden prepararse por un número de técnicas, incluyendo:

- estratificar fármaco en azúcar no paralela o cuentas de celulosa microcristalina,
- 5 • secar por aspersión,
- congelar por aspersión,
- rotogranulación,
- extrusión por fusión en caliente,
- esferonización de materiales de baja fundición, o
- 10 • esferonización por extrusión de una masa en húmedo.

Por consiguiente, las "pellas extruidas" pueden obtenerse ya sea por extrusión por fusión en caliente o por esferonización por extrusión.

15 Las "pellas extruidas" pueden distinguirse de otros tipos de pellas, ya que las pellas extruidas típicamente tienen una forma diferente. La forma de las pellas extruidas es típicamente más similar a una barra recortada redonda perfectamente esférica.

20 Las "pellas extruidas" pueden distinguirse de otros tipos de pellas debido a que son estructuralmente diferentes. Por ejemplo, estratificar el fármaco en no paralelos produce pellas multicapas que tienen un núcleo, mientras que la extrusión típicamente produce una masa monolítica que

25 comprende una mezcla homogénea de todos los ingredientes. En la forma similar, el secado por aspersión y el congelamiento por aspersión típicamente producen esferas, mientras que la extrusión típicamente produce extruidos cilíndricos que pueden volverse esféricos consecuentemente.

30 Las diferencias estructurales entre las "pellas extruidas" y "pellas aglomeradas" son significativas debido a

que pueden afectar la liberación de sustancias activas de las pellas y consecuentemente resulta en perfiles farmacológicos diferentes. Por lo tanto, una persona con experiencia en la técnica de formulación farmacéutica podría no considerar las

5 "pellas extruidas" a ser equivalente a las "pellas aglomeradas".

Las tabletas de acuerdo con la invención pueden prepararse por cualquier método convencional. De preferencia, sin embargo, las tabletas se preparan por compresión. De este

10 modo, los materiales en partículas recubiertos como se define anteriormente se mezclan de preferencia, por ejemplo, combinado y/o granulado (por ejemplo granulado en húmedo), con material de matriz y la mezcla resultante (por ejemplo, combinar o granular) entonces se comprime, de preferencia en

15 moldes, para formar tabletas. También se concibe que los materiales en partículas recubiertos descritos en la presente pueden incorporarse en una matriz utilizando otros procesos, tales como mediante granulación por fusión (por ejemplo, utilizando alcoholes grasos y/o ceras solubles en agua y/o

20 ceras insolubles en agua) o granulación de alto esfuerzo cortante, seguido por compresión.

Cuando las tabletas de acuerdo con la invención se fabrican por medio de una prensa excéntrica, la fuerza de compresión se encuentra de preferencia dentro del margen de

25 desde 5 hasta 15 kN. Cuando las tabletas de acuerdo con la invención se fabrican por medio de una prensa rotativa, la fuerza de compresión se encuentra de preferencia dentro del margen de 5 a 40 kN, en ciertas modalidades >25 kN, en otras modalidades alrededor de 13 kN.

30 Las tabletas de acuerdo con la invención pueden comprender opcionalmente un recubrimiento, por ejemplo, un

000122

recubrimiento cosmético. El recubrimiento se aplica de preferencia después de la formación de la tableta. El recubrimiento puede aplicarse antes o después del proceso de curado. Los recubrimientos preferidos son recubrimientos 5 Opadry® disponibles de Colorcon. Otros recubrimientos preferidos son recubrimientos Opaglos®, también comercialmente disponibles de Colorcon.

La tableta de acuerdo con la invención se caracteriza por excelente estabilidad de almacenamiento. De 10 preferencia, después del almacenamiento durante 4 semanas a 40°C y 75% de humedad relativa, el contenido del compuesto farmacológicamente activo asciende al menos 98.0%, de mayor preferencia al menos 98.5%, aún de mayor preferencia al menos 99.0%, todavía de mayor preferencia al menos 99.2%, de mayor 15 preferencia al menos 99.4% y en particular al menos 99.6%, por su contenido original antes del almacenamiento. Los métodos adecuados para medir el contenido del compuesto farmacológicamente activo en la tableta se muestran al técnico especializado. A este respecto se hace referencia a 20 la Eur. Ph. o la USP, especialmente para análisis por HPLC de fase inversa. De preferencia, la tableta se almacena en contenedores cerrados, de preferencia sellados.

Otros aspectos de acuerdo con la invención-base para categorías de reclamaciones adicionales.

25 Los materiales en partículas recubiertos y tabletas de acuerdo con la invención pueden utilizarse en medicina, por ejemplo, como un analgésico. Los materiales en partículas recubiertos y las tabletas por lo tanto son particularmente adecuados para el tratamiento o manejo del dolor. En tales 30 tabletas, el compuesto farmacológicamente activo es de preferencia un analgésico.

000123

Un aspecto adicional de acuerdo con la invención se refiere a las tabletas como se describe en lo anterior para su uso en el tratamiento del dolor.

Un aspecto adicional de acuerdo con la invención se refiere al uso de una tableta como se describe en lo anterior para evitar o impedir el consumo en exceso del compuesto farmacológicamente activo contenido en la misma.

Un aspecto adicional de acuerdo con la invención se refiere al uso de una tableta como se describe en lo anterior para evitar o impedir la sobredosis no intencional del compuesto farmacológicamente activo contenido en la presente.

A este respecto, la invención también se refiere al uso de un compuesto farmacológicamente activo como se describe en lo anterior y/o un polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia un óxido de polialquileno como se describe en lo anterior para la fabricación de tabletas de acuerdo con la invención para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno, previniendo así una sobredosis del compuesto farmacológicamente activo, particularmente debido a la trituración de la tableta mediante acción mecánica.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran además la invención pero no se interpretarán como limitantes de su alcance.

Ejemplo 1:

La relevancia del tamaño de partícula sobre la resistencia a la manipulación se investigó.

Se ha encontrado que los materiales en partículas

000124

comparativamente pequeños, por ejemplo, partículas que tienen un diámetro y longitud de 0.5 mm x 0.5 mm ya proporcionan un cierto grado de resistencia a la manipulación: cuando se administran nasalmente causan 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, un golpe o acelere puede ser improbable que se logre por administración nasal de tales materiales en partículas. De este modo, incluso cuando se administra nasalmente, tales materiales en partículas comparativamente pequeños ya proporcionan resistencia a la manipulación, es decir, evitar el consumo en exceso de fármacos o por lo menos hacer al consumo en exceso de fármacos sustancialmente más difícil. Además, tales materiales en partículas comparativamente pequeños tienen excelentes propiedades de hinchamiento por lo que evitan efectivamente la conversión en una formulación líquida para administración intravenosa.

Se ha encontrado que la resistencia a la manipulación puede incluso mejorarse adicionalmente al incrementar el tamaño de partícula, por ejemplo, a un diámetro y longitud de 1.0 mm x 1.0 mm. Tales materiales en partículas incluso proporcionan una sensación displacentera cuando se administra nasalmente y en ausencia de suficiente agua, liberan lentamente el compuesto farmacológicamente activo. Además, no puede convertirse fácilmente en una formulación líquida para cualquier administración intravenosa.

Como tal un efecto retardante más pronunciado, sin embargo, es dañino para la liberación inmediata deseada con la administración oral prescrita de los tabletas, un término

medio debe encontrarse entre la resistencia a la manipulación por un lado y la liberación del fármaco inmediata con administración oral prescrita por el otro lado, particularmente con respecto al tiempo de desintegración y
5 cinética de liberación de fármaco. Además, la carga de fármaco, capacidad de procesamiento (especialmente capacidad de formación de tableta) y acatamiento del paciente son también requerimientos importantes para satisfacerse.

Un tamaño de material en partícula predeterminado
10 de 800 μm x 800 μm se consideró más apropiado, es decir, se consideró más apropiado para ajustar el diámetro de la matriz de extrusión así como también la longitud de corte de la hebra extruida a 800 μm , tomando en consideración que el linchamiento de la matriz puede ocurrir durante el proceso de
15 extrusión, particularmente cuando la hebra sale de la matriz, de manera que el diámetro de la hebra extruida de hecho se expande, dependiendo de la composición y los parámetros de extrusión en un diámetro de alrededor de 1000 μm . De este modo, cuando se procedió de esta manera, se consideró más
20 apropiado fabricar materiales en partículas extruidas que tienen un diámetro de alrededor de 1000 μm (después de la hidratación de la matriz, el diámetro de la matriz de extrusión de 800 μm) y una longitud de alrededor de 800 μm .

25 Ejemplo 2:

Diferentes composiciones de material en partículas se investigaron y los materiales en partículas de tamaños diferentes se fabricaron a partir del mismo.

Las composiciones de materiales en partículas se
30 resumen en la tabla en lo siguiente:

5

[% 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	531	632	431	833	831	831	832	10.00	8.40
HPMC 100 000	5.00	6.00	4.00	933	-	-	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	-	-	-	-	-	-	-	-
PVPCL	-	5.00	-	-	-	-	-	-	-
Peso total [mg]	250 mg	250 mg	250 mg	300 mg	250 mg	250 mg	250 mg	350 mg	250 mg
baniz AMB de recubrimiento de película	-	-	-	-	-	3.88	-	-	-

10

Todos los materiales se pesaron, se tamizaron (tamiz manual, 1 mm), se combinaron (Bohle LM40 con MC5 o MC10, dependiendo del tamaño de baño) durante 15 minutos a 14 rpm, y se extruyó por fusión en caliente (extrusor Leistritz Tipo ZSE 18 con configuración diferente de tornillos).

15

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

20

	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 tornillo [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	esfuerzo cortante bajo	esfuerzo cortante bajo	esfuerzo cortante bajo	esfuerzo cortante extremo	esfuerzo cortante bajo

25

30

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

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

Ejemplo 3:

La influencia del contenido de materiales en partículas en la tableta se investigó.

Las siguientes composiciones se probaron:

300 mg de materiales en partículas en tabletas que tienen un peso total de 600 mg

250 mg de materiales en partículas en tabletas que tienen un peso total de 600 mg

200 mg de materiales en partículas en tabletas que tienen un peso total de 600 mg

El término medio más prometedor entre la capacidad de formación en tableta y tamaño reveló ser 250 mg de materiales en partículas en tabletas que tienen un peso total de 500 mg. Las tabletas que tienen un peso total de 600 mg se consideraron demasiado grandes con respecto al término medio del paciente, aunque la proporción en peso relativa de los materiales en partículas a material de matriz de alrededor de 1:1 apareció ventajosa con respecto al tiempo de desintegración y tiempo de disolución.

000128

Ejemplo 4-1:

La influencia del material de matriz se investigó - granulación en húmedo.

5 Los gránulos que tienen la siguiente composición se prepararon para la fabricación de tabletas en pellas. Los gránulos para la fase externa, es decir, el material de matriz, se fabricaron mediante granulación en húmedo. Los gránulos y pellas se combinaron. La segregación (ópticamente) y la desintegración de tabletas después de la compresión se evaluaron. Las tabletas se fabrican "manualmente" (los componentes se pesaron por separado para cada tableta y se mezclaron directamente antes de tabletear), utilizando una prensa de estación individual (Korsch EK0):

15	a	Galen IQ, carboximetil almidón de Na (5%) granulación acuosa en Diosna	sin segregación en mezcla detectable,	prueba de desintegración: sin desintegración detectable después de 3 minutos
	b	Galen IQ, Kollidon CL (5%) granulación acuosa en Diosna	sin segregación en mezcla detectable la mezcla muestra depósito de punzón sustancial con compresión de 3 tabletas listas previas	prueba de desintegración: superficie ligeramente disuelta después de 3 minutos
20	c	Avicel con solución de PVP granulada	segregación significativa en mezcla detectable	prueba de desintegración: desintegración parcial después de 3 minutos
	d	MCC+lactosa(20:80) con solución de PVP granulada	sin segregación en mezcla detectable	prueba de desintegración: sin desintegración detectable después de 3 minutos
	d	MCC+lactosa (50:50) con solución de PVP granulada	segregación ligera en mezcla detectable	prueba de desintegración: desintegración parcial después de 3 minutos
25	e	Gelcarin + lactosa (20%+80%) + agua (57%+43%)	sin segregación en mezcla detectable	prueba de desintegración: sin desintegración detectable después de 3 minutos
	f	Ester de azúcar S-1570 + fosfato de tricalcio + Acivel + Gelcarin	segregación significativa en mezcla detectable	prueba de desintegración: sin desintegración detectable después de 3 minutos
	g	Granulado de incrustación de sacarosa	El gránulo no puede ser procesado o solamente con dificultades combinando con partículas no es posible -> de este modo, ninguna de las tabletas se fabricaron	sin tabletas fabricadas

30 No fue posible fabricar tabletas que rápidamente se desintegren de las composiciones anteriores, probablemente

debido a que los desintegrantes pierden la capacidad de desintegrarse en el curso del proceso de granulación en húmedo.

Ejemplo 4-2:

5 La influencia del material de matriz se investigó - granulación en seco - compactación con rodillos.

Las siguientes composiciones se procesaron mediante el golpeteo que implica las etapas de:

- ponderación/dispensación de componentes
- 10 • tamización/combinación
- fabricación de tabletas bi-planas de diámetro de 20 mm utilizando una prensa de estación simple (Korsch EK0), 25 kN de fuerza de compresión
- rotura de las tabletas en partes (manualmente) y
- 15 tamizado utilizando una máquina de tamización Frewitt (1.5 mm de tamaño de malla)
- emplear gránulos como la fase exterior/material de matriz para las pellas-tabletas

Los resultados experimentales se resumen en la

20 siguiente tabla:

	liberado después de 30 minutos	Excipiente	Pellas de Tramadol	Avicel 101	Lactosa	Estearato de Mg	PVP CL	Esma- spreng	Primojel	NaCMC	material compactado (fuerza de compresión 20- 25kN)	superficie de tableta (fuerza de compresión 7.5 kN)	desinte- gración	película recubierta	forma
a	87.4 (5 kN)		50.00%	22.25%	22.25%	0.50%	5.00%				OK	-	+	no	Redondo de 12 mm biplano (5 kN y 10 kN), oblongo 7x17 mm (7.5 kN)
b	64.1		50.00%	45.00%			5.00%				OK	0	+	no	Redondo de 12 mm biplano
c	n.d.	15% PEG6000	50.00%	29.5%		0.50%	5.00%				OK	-	--	no	Redondo de 12 mm biplano
d	87.7		50.00%	45.00%				5.00%			ligeramente inestable	++	++	no	Redondo de 12 mm biplano
e	72.2		50.00%	45.00%						5.00%	OK	0	+	no	Redondo de 12 mm biplano
f	n.d.		50.00%	45.00%					5.00%		OK	0	-	no	Redondo de 12 mm biplano
g	n.d.	15% de NaHCO ₃ 10% de ácido cítrico	50.00%	25.00%							Adherir el punzón a la matriz	-	--	no	Redondo de 12 mm biplano
i	71.1	1% de xantano	50.00%	44.00%			5.00%				puede compactarse solamente con dificultades	-	0	no	Redondo de 12 mm biplano
j-1	77.4	45% de Prosolv SMCCHD90	50.00%				5.00%				OK	+	++	no	Redondo de 12 mm biplano
j-2	81.2	50% de Prosolv SMCCHD90	50.00%								OK	0	++	no	Redondo de 12 mm biplano
k	28.4	45% de Parteck	50.00%				5.00%				OK	0	+	no	
l	n.d.	50% de tablet efervescente Zaldiar	50.00%								adhiera el punzón en la matriz	-	--	no	Redondo de 12 mm biplano
m	77.6		50.00%	22.25%	22.25%	0.50%				5.00%	OK	+		no	Redondo de 12 mm biplano
m'	89.9		50.98%	21.81%	21.81%	0.49%				4.90%	OK	+		si	Redondo de 12 mm biplano
n	78.2		50.00%	22.25%	22.25%	0.50%		5.00%			OK	0		no	Redondo de 12 mm biplano
n'	92.9		50.98%	21.81%	21.81%	0.49%		4.90%			OK	0		si	Redondo de 12 mm biplano
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	Redondo de 12 mm biplano
o'	90.5	44.12% de Prosolv SMCCHD90	50.98%							4.90%	OK	0		si	Redondo de 12 mm biplano

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%					5.00%			OK	0		no	Redondo de 12 mm biplano
p'	93.5	44.12% de Prosolv SMCCHD90	50.98%					4.90%			OK	0		si	Redondo de 12 mm biplano
q	54.3		50.00%	42.50%						7.50%	OK	0		no	Redondo de 12 mm biplano
q'	60.2		50.98%	41.67%						7.35%	OK	0		si	Redondo de 12 mm biplano
r	69.3		50.00%	42.50%						7.50%	OK	0		no	Redondo de 12 mm biplano
r'	84.8		50.98%	41.67%						7.35%	OK	0		si	Redondo de 12 mm biplano
u	39.9	50% de MicroceLac	50.00%											no	Redondo de 12 mm biplano
u'	70.3	50% de MicroceLac	50.00%											si	Redondo de 12 mm biplano
v	78.6	50% de Enasta SP	50.00%											no	Redondo de 12 mm biplano
v'	93.5	50% de EASYtab SP	50.00%									+	+	si	Redondo de 12 mm biplano
w	n.d.	50% de EASYtab SP	50.00%									+	++	no	Redondo de 12 mm biplano
w'	n.d.	50% de EASYtab SP	50.00%											si	Redondo de 12 mm biplano

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

Es claro a partir de los datos experimentales proporcionados en la tabla anterior (columna 3, "estrenada después de 30 minutos") que el revestimiento de los materiales en partículas provoca una aceleración sustancial de liberación del fármaco (m vs m', n vs n' y n"; o vs o' y o"; p vs p'; q vs q'; r vs r'; u vs u'; v vs v'; w vs w').

000132

Las características de liberación de tabletas que contienen el material de matriz así compactado se investigaron. Los resultados se representan en la Figura 4 (900 ml de HCl, 50 rpm, aparato de paletas sin lastre).

5

Ejemplo 4-3:

Puesto que el método de golpeteo no es el estado de la técnica para la granulación en seco, las pruebas correspondientes con respecto a la granulación en seco se condujeron por medio de un compactador de rodillos. Este tiene la ventaja de que todos los parámetros relevantes (desplazamiento de rodillos, fuerza de compresión, tamaño del granulador) pueden ajustarse de tal manera que un granulado que tiene las propiedades deseadas se obtiene (tamaño de partícula, dureza, compresibilidad, densidad).

- Parámetros (Gerteis MiniPactor):
- desplazamiento de rodillos: 2 a 3 mm
 - velocidad de la revolución: 2 a 5 rpm
 - fuerza de compactación: 3 a 15 kN/cm
 - tamaño de tamiz: 1.0 a 1.25 a 1.5 a 2.0 mm

Los compactos (granulados en seco) preparados así se combinaron con los materiales en partículas y se comprimieron en tabletas. Al mezclar, el lubricante (estearato de magnesio y estearilfumarato de sodio, respectivamente) se agregaron como un excipiente externo ni contenido en los compactos ni en los materiales en partículas.

30

Lote	#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 elaboradas de compactos y elaboradas de granulados por golpeteo muestran una liberación similarmente rápida.

Los experimentos confirman:

Lote	#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%				
PVPCL				10%	10%	10%	10%
Estearilfumarato de Na				1%			
Estearato de Mg	0.5	0.5	0.5%		0.5	0.5%	0.3%

Ejemplo 4-4:

Se prepararon tabletas (500 mg) de los materiales en partículas de acuerdo con el Ejemplo 2.5 (250 mg) y el material de matriz de acuerdo con el Ejemplo 4.3 # 12 (250 mg).

La liberación in vitro se determinó de acuerdo con Ph. Eur.:

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 comparó con un producto comercial sin resistencia a la manipulación que contiene Tapentadol HCl (tableta revestida de película). Después de 30 minutos (de acuerdo con Ph. Eur. 2.9.3), ambas formulaciones liberaron la cantidad completa del ingrediente farmacológicamente activo (100%).

Ejemplo 5:

Las propiedades mecánicas de las pellas neutras convencionales comerciales se investigaron bajo las siguientes condiciones:

	5-1 (comparativo)	5-2	5-3
Producto	pellas neutras (Hans G. Werner GmbH & Co.)	Pellas de tramadol TRF IR	Pellas de 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 pellas	0.85 mm-1.00 mm		
equipo de prueba	Zwick/Roell		
tipo	BTC-FR2.5TH.D09		
sensor de fuerza	KAF-TC/2.5 kN		
aplicaciones de software	testXpert V10.11		
equipo de medición	placa de 2.5 cm x 9.0 cm + ambones de 2.0 cm x 4.0 cm		
velocidad	10 mm/min		
ablandado	192 mm	192 mm	192 mm

La reducción del desplazamiento entre placas y

ambones x en mm (= "compresión [c]") y la fuerza correspondiente f en N se midieron. La fuerza máxima $f_{\max}$ medida durante la medición y la reducción correspondiente del desplazamiento $x_{\max}$ se resume en la tabla siguiente:

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]
media	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

Se hace evidente a partir de los datos anteriores que los materiales en partículas comparativos del ejemplo 5-1 se rompen a muy poca fuerza de sólo alrededor de 5 N y pueden deformarse por menos de 0.1 mm. En contraste, los materiales en partículas inventivos de los ejemplos 5-2 y 5-3 no se rompen del todo, y pueden deformarse (aplanarse) por más de 0.8 mm.

15

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

20

REIVINDICACIONES

1. Una tableta a prueba de manipulación caracterizada porque comprende (i) un material de matriz en una cantidad de más de un tercio del peso total de la
5 tableta, e (ii) una pluralidad de materiales en partículas recubiertos en una cantidad de menos de dos tercios del peso total de la tableta; en donde tales materiales en partículas comprenden un compuesto farmacológicamente activo y un polímero fisiológicamente aceptable, y forma una fase
10 discontinua dentro del material de matriz; lo que proporciona bajo condiciones *in vitro* liberación inmediata del compuesto farmacológicamente activo de acuerdo con Ph. Eur.

2. La tableta de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque tiene bajo condiciones *in vitro* un
15 tiempo de desintegración medido de acuerdo con Ph. Eur. de al menos 3 minutos.

3. La tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el contenido del material de matriz es al menos 40% en peso,
20 basado en el peso total de la tableta.

4. La tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el compuesto farmacológicamente activo es un opioide.

5. La tableta de conformidad con cualquiera de las
25 reivindicaciones precedentes, caracterizada porque los materiales en partículas tienen un diámetro promedio de alrededor de 1000 ± 250 μm y/o una longitud promedio de alrededor de 750 ± 250 μm .

6. La tableta de conformidad con cualquiera de las
30 reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el contenido del polímero es al menos 25% en peso, basado en el

000137

peso total de un material en partículas.

7. La tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el contenido del compuesto farmacológicamente activo es al menos
5 25% en peso, basado en el peso total de un material en partículas.

8. La tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque tiene un peso total de 500 ± 300 mg y contiene (i) $50 \pm 15\%$ en peso de
10 materiales en partículas recubiertos que tienen un tamaño de partícula promedio de 800 ± 400 μ m, caracterizado porque los materiales en partículas recubiertos comprenden • $23 \pm 20\%$ en peso del compuesto farmacológicamente activo, • $22 \pm 12\%$ en peso de polímero fisiológicamente aceptable, • opcionalmente,
15 $4.0 \pm 3.5\%$ en peso del plastificante, y • opcionalmente, $0.05 \pm 0.05\%$ en peso de excipientes adicionales; e (ii) $49 \pm 15\%$ en peso de material de matriz, en donde el material de matriz comprende • $43 \pm 10\%$ en peso de rellenedor y/o aglutinante, • opcionalmente, $5 \pm 4\%$ en peso de desintegrante y •
20 opcionalmente, $0.15 \pm 0.15\%$ en peso del lubricante; todos los % en peso se expresan en relación con el peso total de la tableta.

9. La tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque los
25 materiales en partículas se extruyen por fusión en caliente.

10. La tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el polímero es un óxido de polialquileno.

11. La tableta de conformidad con cualquiera de las
30 reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el material de matriz también está presente en forma de material

000138

en partículas.

12. La tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque los materiales en partículas se recubren con un material de
5 recubrimiento que comprende un polímero soluble en agua.

13. La tableta de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el polímero soluble en agua se selecciona del grupo que consiste en ésteres de celulosa, éteres de celulosa, poli(met)acrilatos, polímero de vinilo, y
10 formadores de película natural.

14. La tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el material de matriz comprende aglutinante, rellenedor, desintegrante y/o lubricante.

15

RESUMEN

La invención se refiere a una tableta a prueba de manipulación que comprende (i) un material de matriz en una cantidad de más o menos un tercio del peso total de la
5 tableta; e (ii) una pluralidad de materiales en partículas recubiertos en una cantidad de menos de dos tercios del peso total de la tableta; en donde tales materiales en partículas comprenden un compuesto farmacológicamente activo y un polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia un óxido
10 de polialquileno; y forma una fase discontinua dentro del material de matriz; lo cual de preferencia se proporciona bajo condiciones *in vitro* de liberación inmediata del compuesto farmacológicamente activo de acuerdo con Ph. Eur.

Figura 1

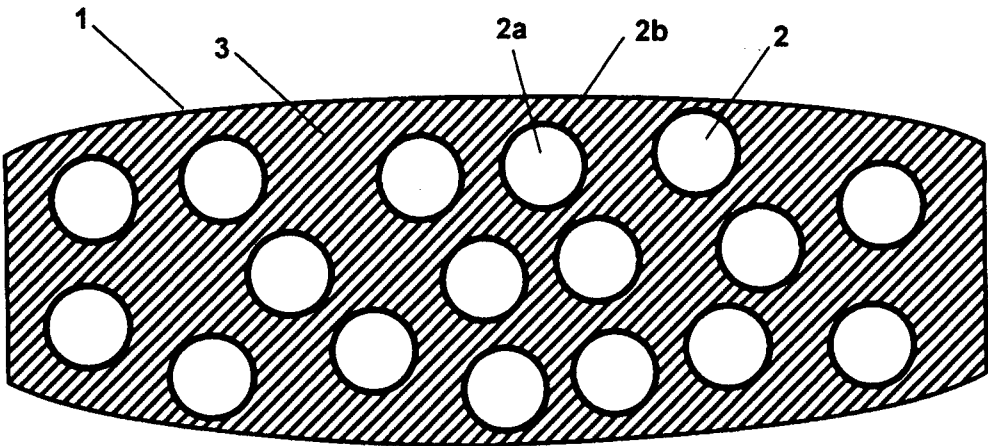


Figura 2

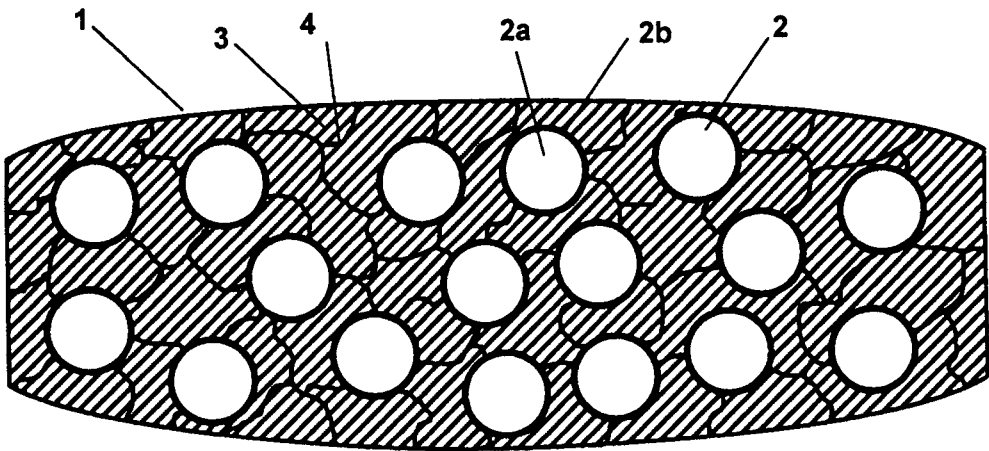


Figura 3

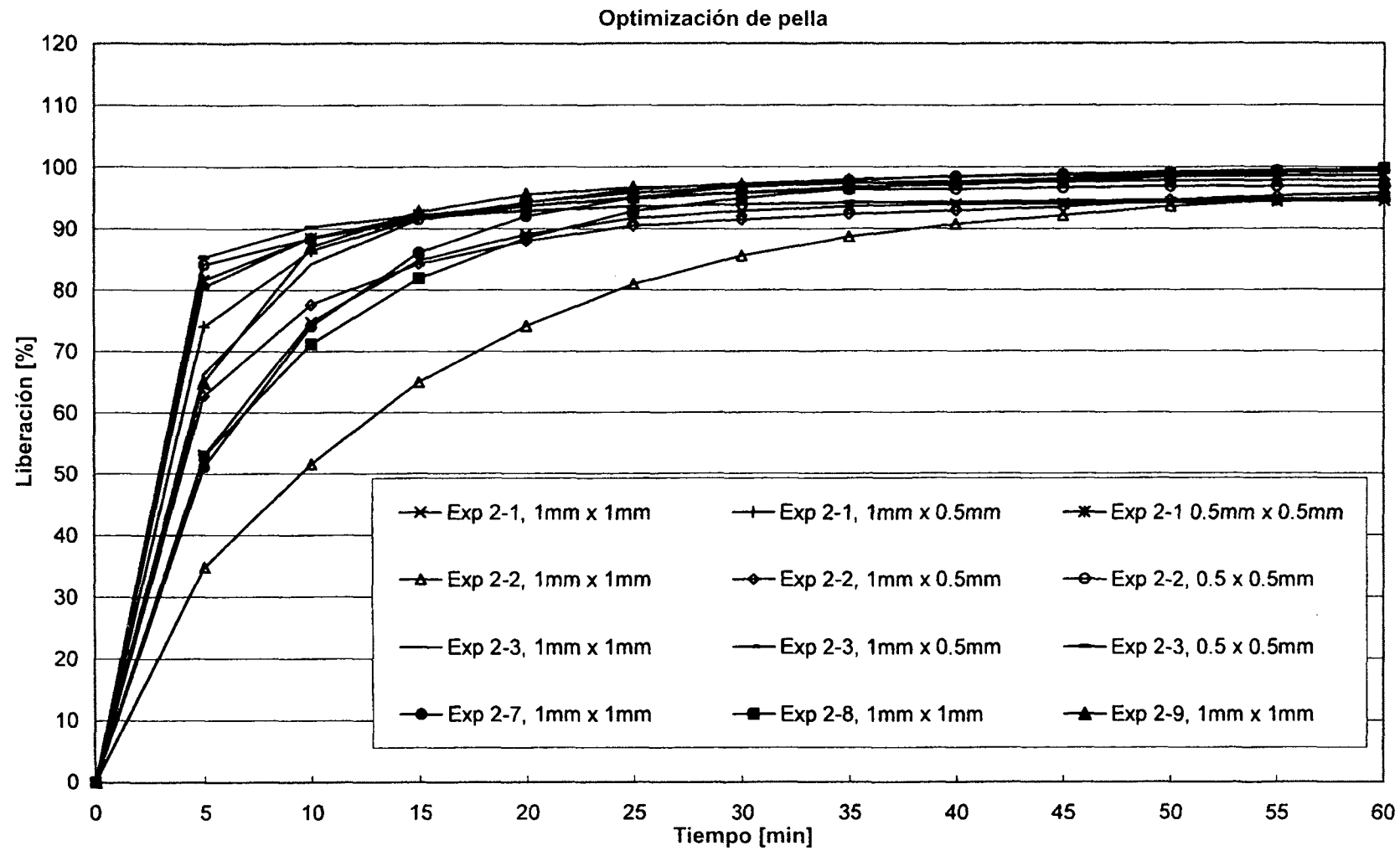
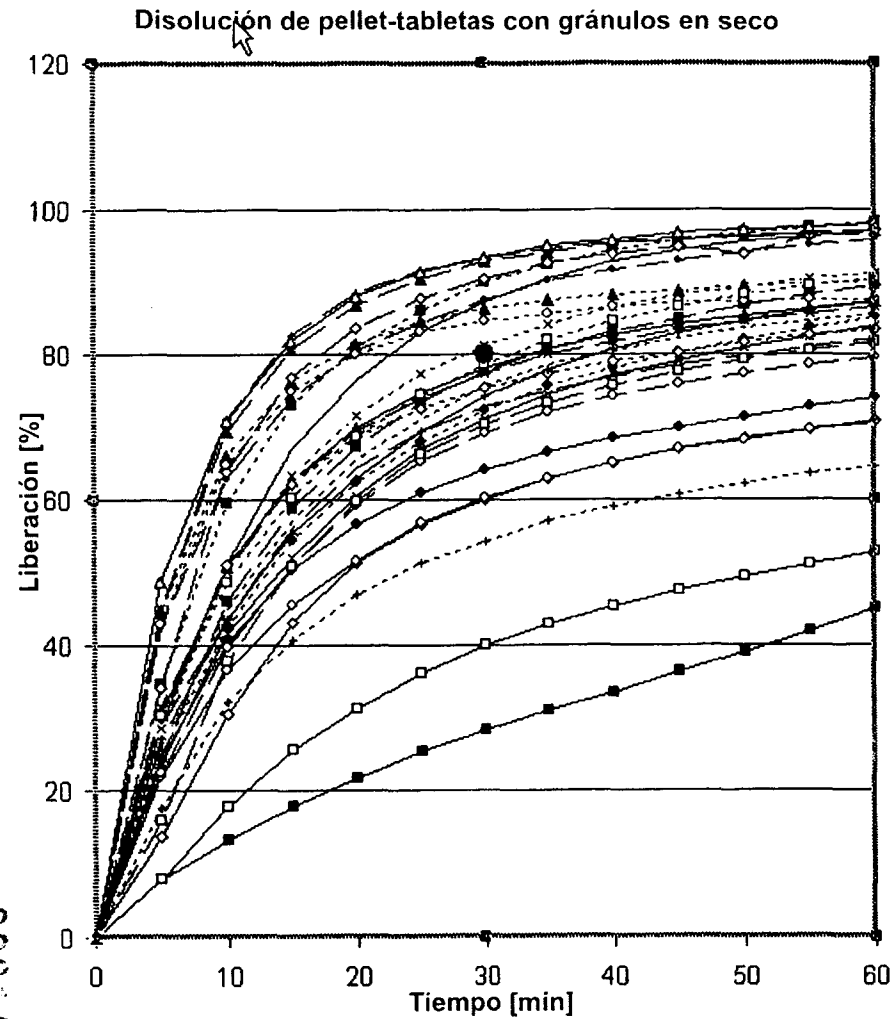
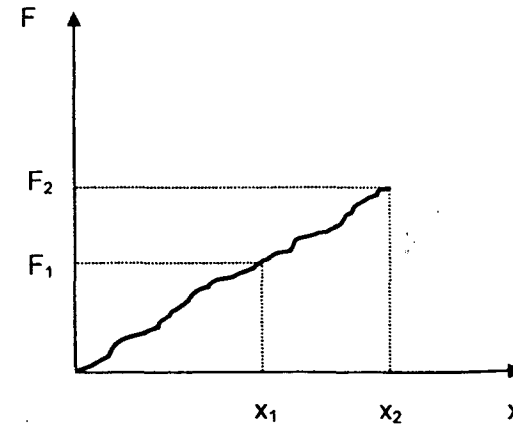
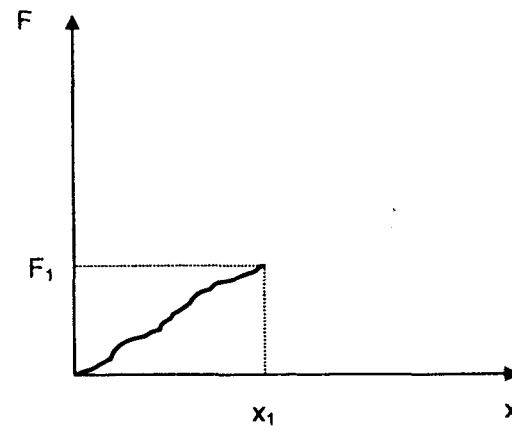
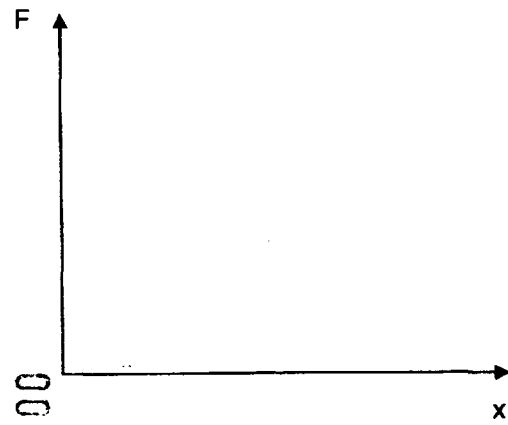
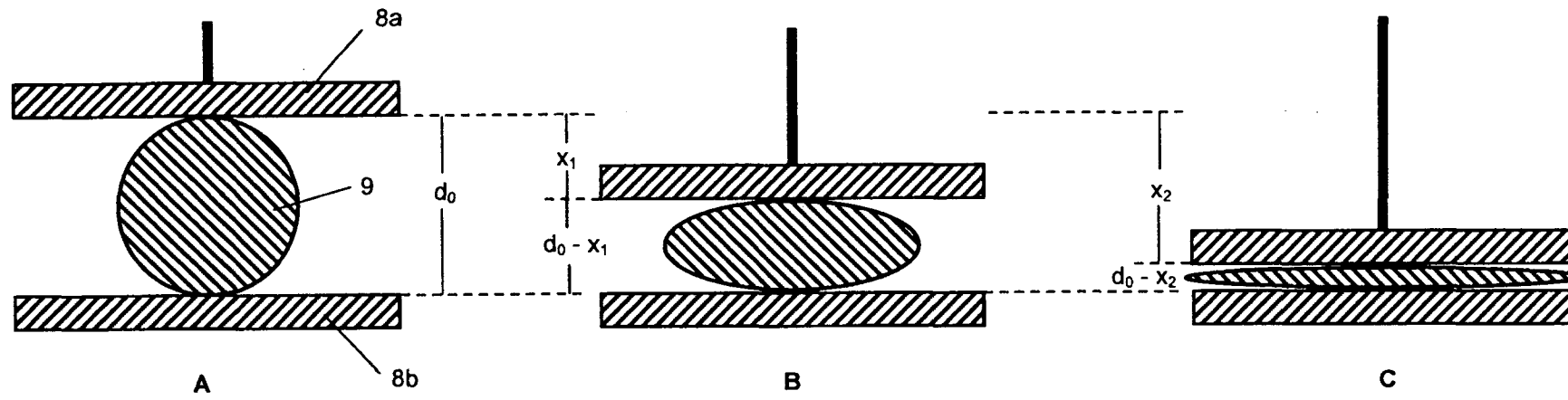


Figura 4



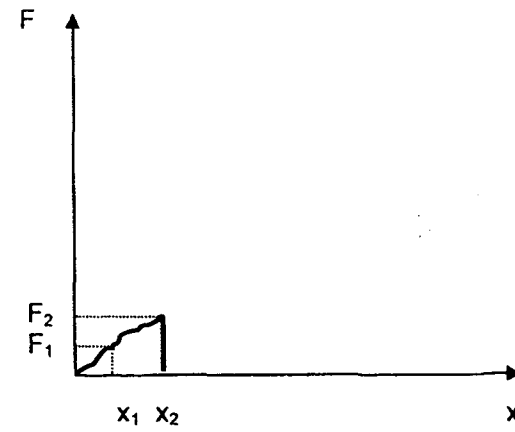
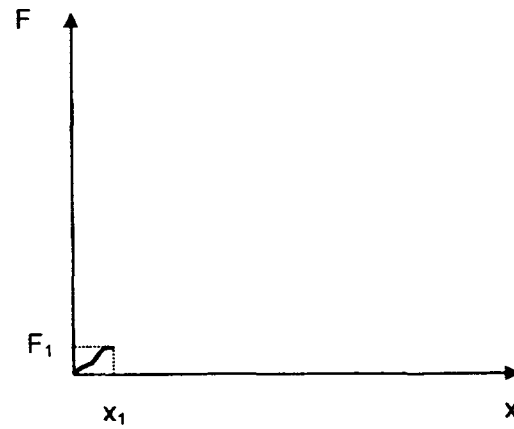
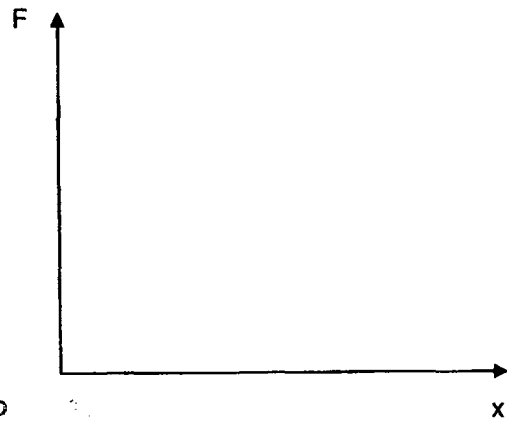
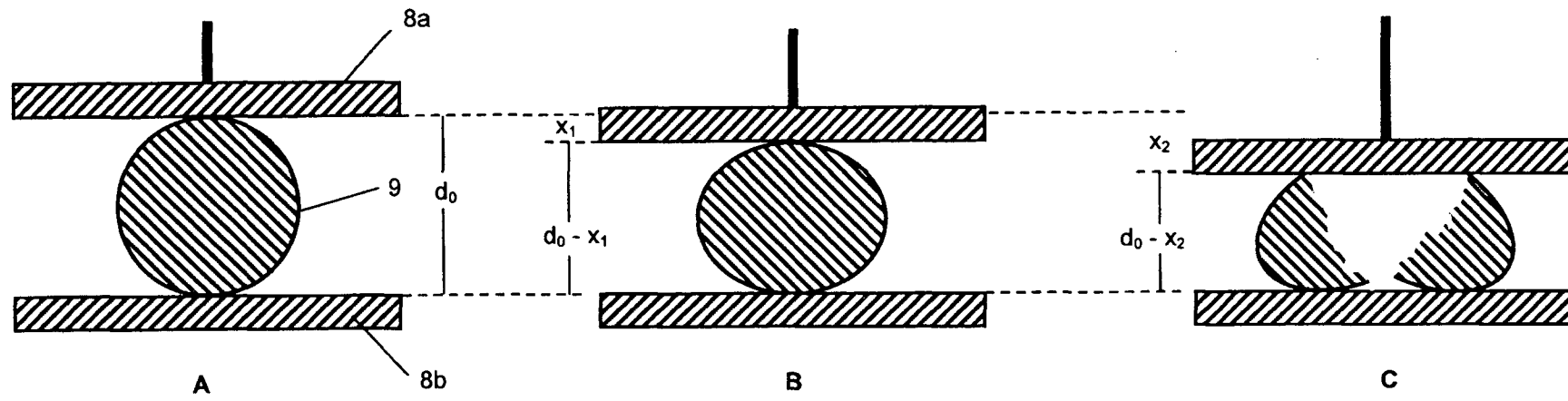
- | | |
|---------------------------------|-------------------------|
| — Tab Exp a (5kN) | — Tab Exp a (10kN) |
| ····· Tab Exp a (oblongo 7.5kN) | —●— Tab Exp b |
| —●— Tab Exp d | ·····●····· Tab Exp e |
| —x— Tab Exp i | —x— Tab Exp j-1 |
| ·····x····· Tab Exp j-2 | —■— Tab Exp k |
| —■— Tab Exp m | ·····■····· Tab Exp m' |
| —▲— Tab Exp n | —▲— Tab Exp n' |
| ·····▲····· Tab Exp n'' | —◇— Tab Exp o |
| —◇— Tab Exp o' | ·····◇····· Tab Exp o'' |
| —+— Tab Exp p | —+— Tab Exp p' |
| ·····+····· Tab Exp q | —◇— Tab Exp q' |
| —◇— Tab Exp r | ·····◇····· Tab Exp r' |
| —□— Tab Exp u | —□— Tab Exp u' |
| ·····□····· Tab Exp v | —△— Tab Exp v' |
- Objetivo (80% después de 30 min)

Figura 5



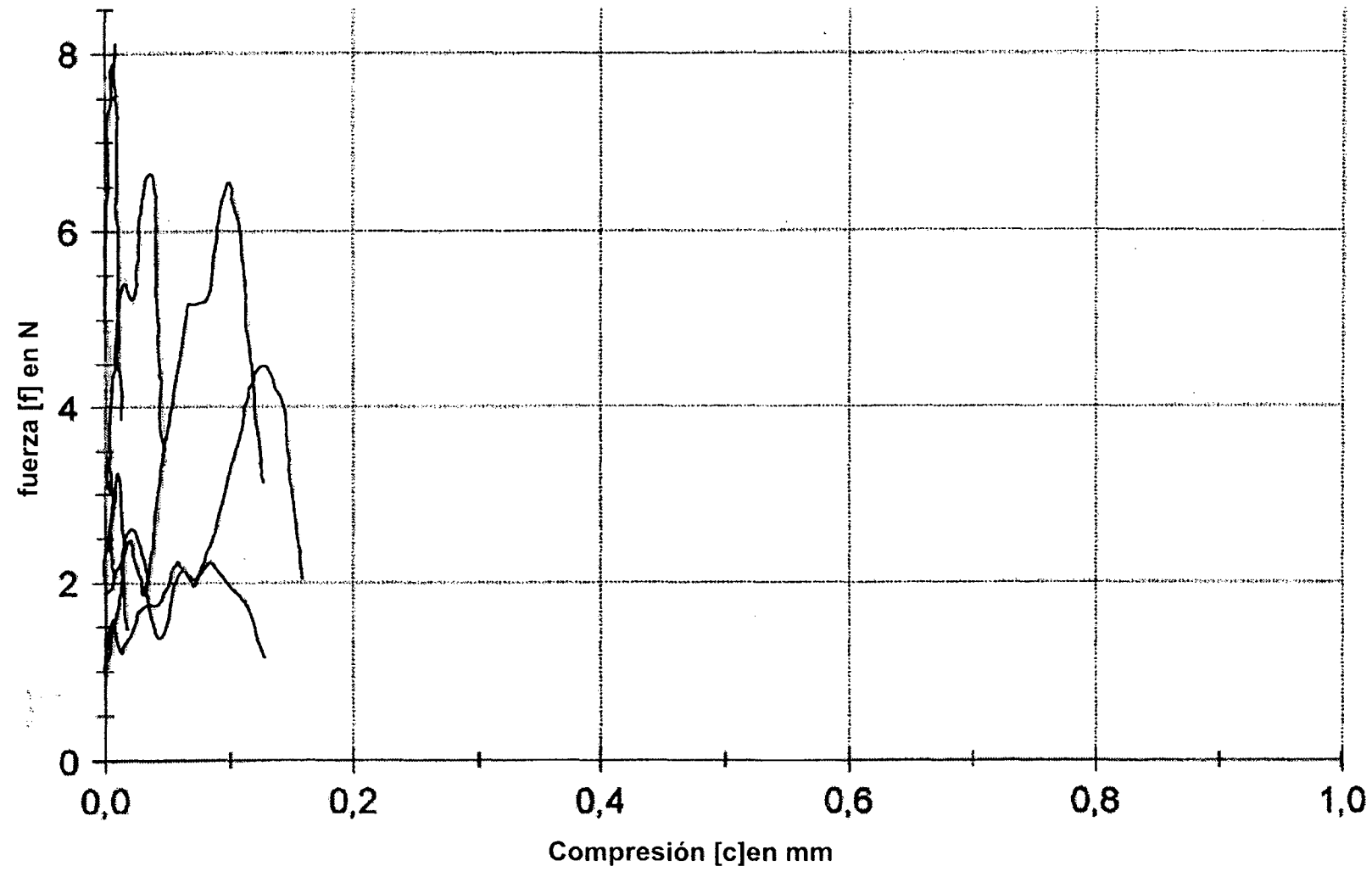
000144

Figura 6



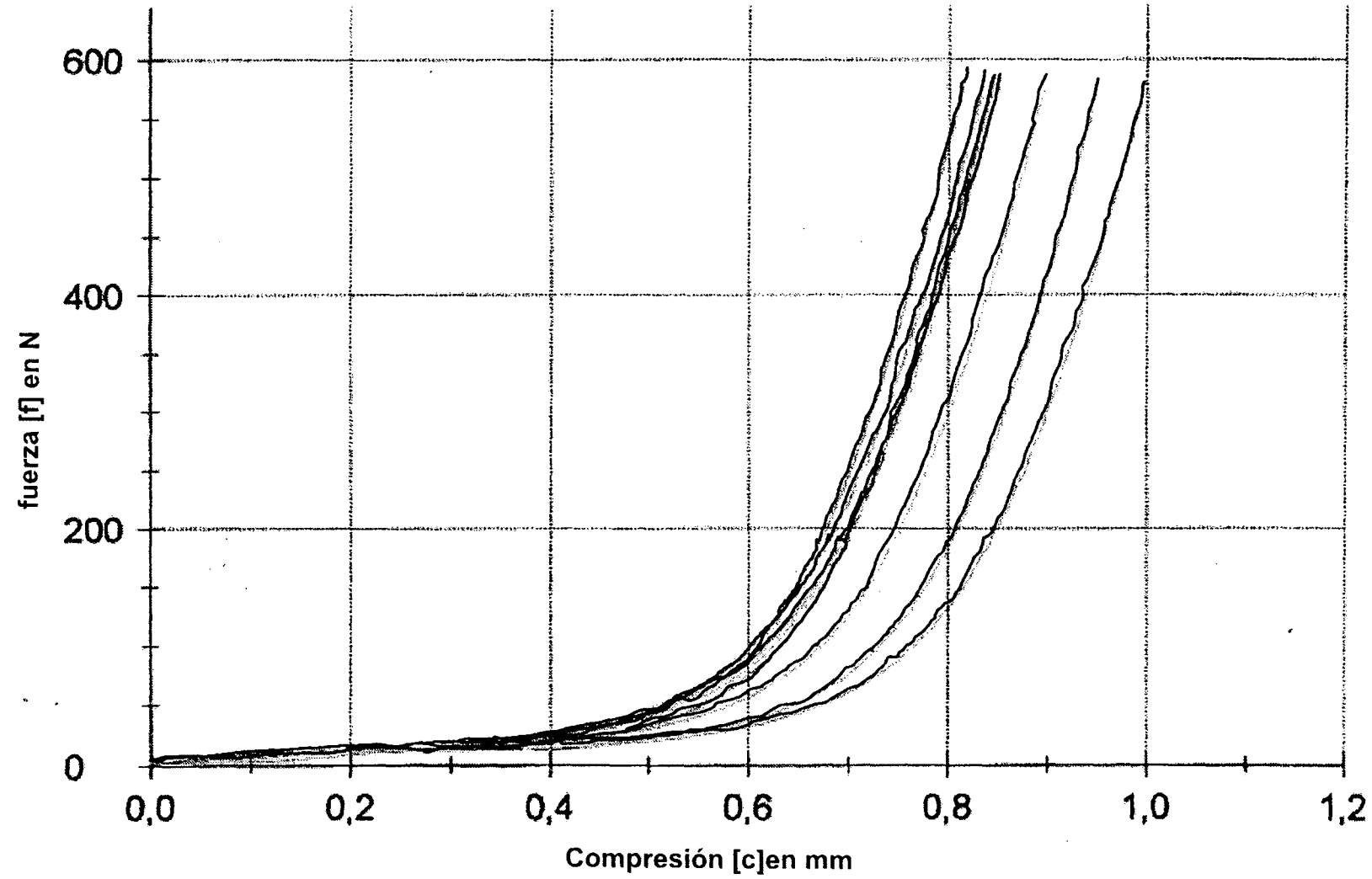
000145

Figura 7



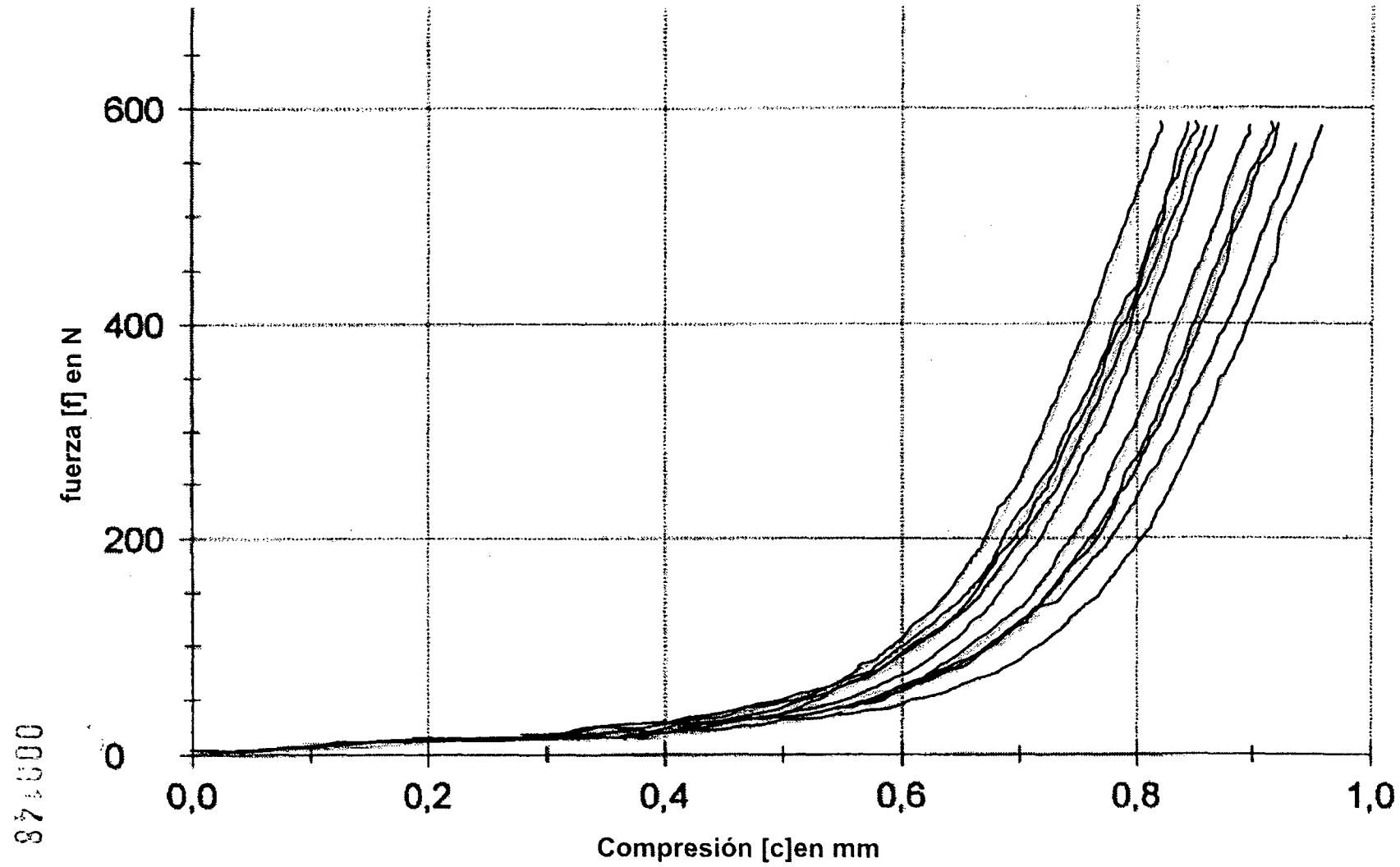
921000

Figura 8



L71000

Figura 9



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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



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

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2013/017234 A1

- (51) International Patent Classification:
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/00 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2012/003188
- (22) International Filing Date:
27 July 2012 (27.07.2012)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
11 006 254.4 29 July 2011 (29.07.2011) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US): GRÜ-
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). BARNSCHIED, Lutz [DE/DE]; Komblumen-
weg 30, 41239 Mönchengladbach (DE). PÄTZ, Jana
[DE/DE]; Muffendorfer Hauptstrasse 28, 53177 Bonn
(DE).
- (74) Agents: BULLE, Jan et al.; 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))



WO 2013/017234 A1

000149

(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 coated 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 physiologically acceptable polymer, preferably a polyalkylene oxide; and form a discontinuous phase within the matrix material; which preferably provides under in vitro conditions immediate release of the pharmacologically active compound in accordance with Ph. Eur.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

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

EINGEGANGEN

18. 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)

15.11.2013

Applicant's or agent's file reference
GRA3573-WOJBdk

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2012/003188

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.

000150

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



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 GRA3573-WO/JBdk		FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2012/003188	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>10</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 <u>8</u> 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		15.11.2013	
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 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2012/003188

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

1-81 as originally filed

Claims, Numbers

1-13 filed with telefax on 08-10-2013

Drawings, Sheets

1-3 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. 12
 - ☐ 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)).

000152

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2012/003188

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>1-13</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-13</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-13</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

- 000153

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) |
| D4 | US 2007/224129 A1 (GUIMBERTEAU FLORENCE [FR] ET AL) 27 September 2007 (2007-09-27) |

- 2 Amendments (Article 34(2)(b) PCT)

Amended claim 1 filed with the fax of 09.10.2013 has been amended to include in more specific terms how "immediate" the active compound is released. Further it has been specified that the particulates are coated with a coating material comprising a water-soluble polymer. A valid support can be found respectively on page 59 last § and claim 12 as originally filed.

However amended claim 12 filed with the fax of 09.10.2013 adds unallowable subject-matter which is not disclosed as originally filed because the dependency is wrong. Instead of referring back to "any of the preceding claims", it must be referred to the "water-soluble polymer" of claim 1 only.

Re Item V

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

- 3 Severe clarity objections (Art.6 PCT)

- 4 Claim 10:

000154

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.25, p.38-39); at lower molecular weight it is used as plasticizer (see p.45).

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.

Further 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.

5 Unjustified broadening

Definitions in claim 1 such as "a tamper-resistant tablet", "a coated particulate", "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 Claim 12 is directed to water-soluble polymers. However the polymers disclosed therein do not seem to be water-soluble (see for example cellulose ethers, cellulose esters such as cellulose acetate, poly(metha)-acrylates such as Eudragit , vinyl polymers, etc...). This is in contradiction with claim 1.

8 Novelty

The amendment confers novelty to the subject-matter of claim 1 over D2-D4 which do not describe a multiparticulate tablet having a rapid release rate within the meaning of present claim 1.

D1 is not novelty destroying because it does not describe in an unambiguous and explicit manner present multiparticulate tablet, in particular wherein the particles are coated.

9 Inventive step

10 Effect not convincingly demonstrated

The applicant argued that *"from the data in the table"* it is evident that *"the tablets which comprise water-soluble coated particulates have released after 30 minutes a significantly higher percentage of active substance than the tablets which comprise uncoated particulates"*.

The present authority does not share this point of view since there is no meaningful and fair information with regard to the compositions (specific type and amount of the ingredients) and also method of manufacturing of the coating and the core of the particulates, as well as the outer phase. The only structural characteristic is that "the particulates are coated with a coating material comprising a water-soluble polymer" [emphasis added].

It is thus highly doubtful that any water-soluble polymer coating would provide the alleged effect of increasing the release rate for **any** multiparticulate tablets, independently on the compositions of the particulates and of the supporting matrix (outer phase) of the tablet. The present authority is of the opinion that it is erroneous to make such a generalisation only departing from any water-soluble coating(s) because the specific type and quantity of the ingredients (e.g. fillers, diluents, disintegrants ...) used in the particulates core, particulates coating and supporting matrix will have a dramatic impact on the release rate of the tablet, so that the applicant's finding is not true anymore. Put in other words if a particulates core or particulates coating or supporting matrix contain ingredients that permit a release rate which is less

rapid than the exemplified present particulate(s) core and -coating/supporting matrix then it will result in the decrease the release rate of the tablet and applicant's finding is not true anymore.

In item 3.4 of the reply dated on 09.10.2013 the applicant argued that the herein afore mentioned objection does not apply to the subject-matter of present claim 1 because *"polymers typically providing sustained release are not water-soluble"*, and the *"subject-matter of instant claim 1, however has been limited in that the film coating comprises a water-soluble polymer"*.

On page 77 last two lines of the description it has been concluded that *"the coating of the particulates causes a substantial acceleration of drug release"*. However no information with regard to the composition of the particulate coating is given for the tested multiparticulate tablets. Instead according to p. 27 L.1-4 it seems that **any** particulate film coating accelerates the release rate of any multiparticulate tablets as described in present claim 1. The coating material can contain a water-soluble polymer (see p.27 L.13) but also other coating materials such as Eudragit, cellulose acetate phthalate, HPMCP, enteric acrylate polymers, polyvinylacetatephthalate, PVA-PEG copolymers, polyvinyl acetate, xantham gum etc... all these cited polymers have a sustained release effect. Thus it is highly doubtful that such a coating composition comprising these sustained-release-polymers would provide an acceleration of the release rate of present multiparticulate tablets.

Therefore there is no conclusion on the technical contribution that could be drawn from the table (see for example p.77) since it is highly doubtful that any water-soluble polymer particulate coating in combination with any multiparticulate tablet composition (any types and amounts of ingredients of the particulates core and supporting matrix) would provide the claimed accelerated effect over the whole scope.

As a result the claimed surprising effect could not be taken into account for assessing the objective problem which the application seeks to solve.

11 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;
- (c) a plurality of particulates is present in an amount of less than two thirds of the total weight; and

(d) the particulates are coated with a water-soluble polymer.

Distinguishing features (b) and (c) do not result in any special effect whatsoever. In order to show an effect it is requested that the comparative examples prove the **criticality of the claimed limits in combination with a specific type and amounts of the various ingredients**. Comparative examples far above or far below the claimed limits ("more than one third" and "less than two thirds") are mere arbitrary selections and cannot support an inventive activity.

For the reasons mentioned above in §10 it has not been convincingly shown that a surprising effect has its origin in the distinguishing feature (d). Therefore the only recognized distinguishing feature is (a), which is a 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. The fact that the particulates are coated does not provide an inventive step because the skilled person knows which coating to use in order to provide a rapid release rate, namely the use of fast-release polymers.

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, D3 or D4 if it is relevant in a later communication.

- 12 The present authority could not identify a dependent claim, that contains a feature which, in combination with the features of any claim to which it refers, meets the requirements of the PCT in respect of inventive step.

In particular claim 2 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.

For the written phase:

- 13 Should the applicant render 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.

- 14 **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 composition of the coating, 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

- 15 It seems that the relevant background art disclosed in the document D1-D4 is not mentioned in the description, nor are this document identified therein.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

- 16 Severe clarity objections (Art.6 PCT)
see herein items 5-7.
- 17 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.



**KUTZENBERGER
WOLFF
PARTNER**

Patentanwälte
European Patent Attorneys

Helga Kutzenberger Dr. phil. nat.
Felix Wolff Dr. Ing. Dipl.-Ing.
Oliver Brosch Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.
Thilo Schwöbel Dipl.-Phys.
Jan Bülle Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.
Jan Pieter Look Dipl.-Phys.

Theodor-Heuss-Ring 23
50668 Köln
Deutschland

Telefon: +49 (0)221-973111-0
Telefax: +49 (0)221-973111-10

www.colonia-patent.de
email@colonia-patent.de

Partnerschaftsgesellschaft
Amtsgericht Essen PR 2755

Kutzenberger Wolff & Partner • Theodor-Heuss-Ring 23 • 50668 Köln

In advance by facsimile / confirmation by mail

European Patent Office
Erhardtstraße 27
80469 München

YOUR REFERENCE:

OUR REFERENCE:

DATE:

GRA3573-WO/JBdk

Oct. 9, 2013/mk

International application no. PCT/EP2012/003188 (WO 2013/017234)

Grünenthal GmbH

»Tamper-resistant tablet providing immediate drug release«

This is in response to the second Written Opinion of the International Preliminary Examining Authority dated August 19, 2013:

1. Amendments

Please find enclosed a newly proposed set of patent claims. It is respectfully requested that examination proceedings be continued on the basis of the newly submitted set of claims enclosed herewith.

Amended claims 1 to 13 are based on claims 1 to 14 as filed with submission of May 27, 2013 in response to the first Written Opinion.

Claim 1 has been further specified in that the particulates are coated with a coating material comprising a water-soluble polymer (cf. present application, page 8, second paragraph; original claim 12). Claim 12 has been deleted and the numbering of the remaining claims has been adapted accordingly.

It is respectfully submitted that the amendments to the claims do not extend beyond the content of the application as originally filed.

000161

2. Novelty

As the Examiner has already acknowledged novelty of the subject-matter of the former claims, it is believed that no further comments are necessary in this regard.

3. Inventive step

3.1 The subject-matter of amended claim 1 is not only novel but also involves an inventive step.

The properties of capsules according to the state of the art are not satisfactory in every respect, e.g. with respect to disintegration time, patient compliance (e.g. swallowability) and ease of manufacture. Further, capsules frequently contain gelatine thus causing the risk of bovine spongiform encephalopathy (BSE, or TSE). As far as tamper-resistant dosage forms are concerned, capsules are disadvantageous as they can typically be opened easily thereby releasing the ingredients in powdery or particulate form without requiring any mechanical impact. If components of different type are contained in a capsule, e.g. drug-containing particles besides drug-free particles, a potential abuser might be able to visually distinguish the intact, undisrupted components of different type (e.g. according to their color, size or other macroscopic properties) allowing for manual separation.

There is a need for tamper-resistant dosage forms that possess crush resistance and release the pharmacologically active compound as quick as possible (immediate release), i.e. should show a gradual increase reaching 85% to 100% at about 30 to 45 minutes or earlier. The dosage form should advantageously be of a shape, size and weight that can be taken orally with ease. Of course, the dosage form should also be easy to make in a cost effective manner.

It is an object of the invention to provide tamper-resistant pharmaceutical dosage forms that provide rapid release of the pharmacologically active compound and that have advantages compared to the tamper-resistant pharmaceutical dosage forms of the prior art.

This object has been achieved by the subject-matter of the patent claims.

3.2 It has been surprisingly found that the release rate of the pharmacologically active compound from the tamper-resistant tablets can be increased when the particulates are coated.

The table here below contains a summary of essential experimental results of the comparative test contained in the present application.

Comparative uncoated particulates are not marked with » ' «, whereas inventive coated particulates are marked with » ' «;

000162

	coating	released after 30 min [%]
m	-	77.6
m'	+	89.9
n	-	78.2
n'	+	92.9
o	-	60.0
o'	+	90.5
p	-	74.3
p'	+	93.5
q	-	54.3
q'	+	60.2
r	-	69.3
r'	+	84.8
u	-	39.9
u'	+	70.3
v	-	78.6
v'	+	93.5

In all examples, the particulates are contained in the tablet in an amount of less than two thirds of the total weight of the tablet and comprise a pharmacologically active compound and a physiologically acceptable polymer. Said particulates form a discontinuous phase within the matrix material which is present in an amount of more than one third of the total weight of the tablet.

From the data in the above table it is evident that the tablets which comprise coated particulates have released after 30 minutes a significantly higher percentage of the pharmacologically active compound than the tablets which comprise uncoated particulates.

3.3 In this regard, the Examiner takes the position that the experimental values of the coated particles cannot be meaningfully compared to the uncoated particles, as no information was available on the method of manufacturing, the composition of the coatings, and the core of the particulates.

Applicants respectfully disagree.

The matrix material of a corresponding pair of tablets, i.e. the inventive coated particulates and the comparative uncoated particulates, was kept substantially unchanged. Thus, it is respectfully submitted that for every comparative setting referred to by the same letter (e.g. m vs. m') the only significant difference between the comparative example and the inventive example is the presence of a film coating.

Thus, all technical effects regarding the release rate are directly attributable to this distinguishing feature.

There is no doubt that the film coating does have a technical effect and this effect has been demonstrated for a variety of different comparative settings.

000163

The various comparative settings cover a wide range of different release rates. This is immediately apparent from the experimental data presented in the table above ranging from 34% (comparative example u) up to 79% (comparative example m) release after 30 min.

Further, the various comparative settings cover a wide range of different matrix materials (cf. present application, page 75, tables). Some of the comparative tablets merely differ by the replacement of one matrix component by another. This allows for a systematic evaluation of the individual effects of the different matrix components on the coating dependent release rates:

- Tablet n differs from tablet m by the replacement 5% of NaCMC with 5% of Esmaspreng
- Tablet r differs from tablet q by the replacement of 7.5% of NaCMC with 7.5% of primojel
- Tablet v differs from tablet u by the replacement of 50% of MicroceLac with 50% of EASYtab SP
- Tablet m differs from tablet o by the replacement of 45% Prosolv SMCCHD90 with 22.5% of Avicel 101 and 22.5% of Lactose.

All these examples demonstrate an unexpected increase in the release rate upon incorporation of a coating.

Summing up, an increase of the rate of drug release has been demonstrated for a wide range of different matrix compositions; i.e. for the presence or absence of different amounts and types of excipients as well as fillers, disintegrants and other materials common in tablet manufacturing.

3.4 Further, the Examiner takes the position that if the film coating of the particulates according to the invention contained a polymer typically providing sustained release to pharmaceutical dosage forms said film coating would rather decrease the release rate of the tablet.

Such polymers typically providing sustained release are not water-soluble.

The subject-matter of instant claim 1, however, has been limited in that the film coating comprises a water-soluble polymer.

Therefore, the embodiments referred to by the Examiner are not covered by amended claim 1.

3.5 The cited prior art contains no hint to these surprising experimental results. Therefore, the inventive subject-matter is not rendered obvious by any of the cited documents, neither when taken alone nor when combined with one another.

D1 is silent on coated particles let alone any hint that a coating could lead to an increase of the release rate of the active substance. Therefore D1 does not give any hint to the skilled man to arrive at the claimed pharmaceutical dosage form. 800164

D2 relates to pharmaceutical dosage forms wherein the release of the physiologically active substance from the dosage form is "at least partially delayed" (D2, abstract). Accordingly, D2 is not concerned with immediate release dosage forms and would not be considered by a skilled person trying to accelerate the release profile of tamper resistant dosage forms. Further, D2 does not relate to multiparticulate dosage forms, let alone coated particles.

D3 relates to controlled release pharmaceutical compositions comprising coated particles. As already mentioned above, according to D3 controlled release "encompasses both an extended release which extends/or patterns the release of an active pharmaceutical ingredient over time, as well as a delayed release such as enteric release", (D3, [0072]). It is further disclosed that "controlled release coated particles, in one embodiment, extends the release of the active pharmaceutical ingredient over a period of release from a normal immediate release dosage form to about 6 hours or more, more preferably 12 to about 24 hours or more." (D3, [0072]). Hence, like D2, also D3 is in contrast to the immediate release dosage forms of the present invention. This is further corroborated by the fact that the maximum release rate of the various dosage forms according to the examples is only about 22% after 30 minutes (D3, table 19).

D4 discloses modified release pharmaceutical dosage forms to avoid misuse. Modified release dosage forms are formulations where the rate and/or site of release of the active ingredient(s) is different from that of the immediate release dosage form. Accordingly, as modified release and immediate release are mutually exclusive and D4 further discloses that the particles are "coated for modified release" (D4, abstract), D4 neither suggests nor renders obvious the subject-matter of amended claim 1 of the present application. This is further corroborated by the release profiles disclosed in D4, which show that a release of 70% of the active substance takes at least 2h.

3.6 A coating is an additional barrier to the release of a pharmacologically active substance from the tablet. Accordingly, coatings are usually used to retard the release of a pharmacologically active substance.

Therefore, a skilled person seeking to improve the release rate of a tablet is discouraged from the incorporation of a coating.

3.7 In summary, it has been surprisingly found by comparative experimental data that the tablets according to the invention comprising film coated particulates and more than one third of matrix material have released after 30 minutes a significantly higher percentage of the active substance than the corresponding tablets comprising uncoated particulates.

Further, such unexpected increase in the release rate of the pharmacologically active compound has been demonstrated for a wide range of release rates and matrix compositions.

As the cited prior art is fully silent on these unexpected results, the claimed subject-matter is not rendered obvious.

000185

Therefore, the subject-matter of amended claim 1 is not only novel but also involves an inventive step. The same applies to the subject-matter of the remaining claims that all directly or indirectly depend upon amended claim 1.

4. Conclusions

It is believed that by the above proposed considerations all objections raised in the second Written Opinion should have been overcome. Therefore, the early issuance of a positive International Preliminary Report On Patentability is respectfully solicited. However, in case that for some reasons the Examiner should not feel inclined to acknowledge patentability of the subject-matter of the independent claims, it is respectfully requested that in the International Preliminary Report On Patentability the dependent claims for which patentability can be acknowledged be identified.


Dr. Jan Bülle
European Patent Attorney

Encl.:
New set of patent claims

000166

Patent claims:

1. A tamper-resistant tablet comprising
 - (i) a matrix material in an amount of more than one third of the total weight of the tablet; and
 - (ii) a plurality of coated 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 physiologically acceptable polymer; and form a discontinuous phase within the matrix material;

wherein

under physiological conditions the tablet has released after 30 minutes at least 70% of the pharmacologically active compound originally contained in the tablet; and

the particulates are coated with a coating material comprising a water-soluble polymer.
2. The tablet according to claim 1, which has under *in vitro* conditions a disintegration time measured in accordance with Ph. Eur. of at most 3 minutes.
3. The tablet according to any of the preceding claims, wherein the content of the matrix material is at least 40 wt.-%, based on the total weight of the tablet.
4. The tablet according to any of the preceding claims, wherein the pharmacologically active compound is an opioid.
5. The tablet according to any of the preceding claims, wherein the particulates have an average diameter of about 1000 ± 250 μm and/or an average length of about 750 ± 250 μm .
6. The tablet according to any of the preceding claims, wherein the content of the polymer is at least 25 wt.-%, based on the total weight of a particulate.
7. The tablet according to any of the preceding claims, wherein the content of the pharmacologically active compound is at least 25 wt.-%, based on the total weight of a particulate.

000167

8. The tablet according to any of the preceding claims, which has a total weight of 500 ± 300 mg and contains
- (i) 50 ± 15 wt.-% coated particulates having an average particle size of 800 ± 400 μm , wherein the coated particulates comprise
- 23 ± 20 wt.-% pharmacologically active compound,
 - 22 ± 12 wt.-% physiologically acceptable polymer,
 - optionally, 4.0 ± 3.5 wt.-% plasticizer, and
 - optionally, 0.05 ± 0.05 wt.-% further excipients; and
- (ii) 49 ± 15 wt.-% matrix material, wherein the matrix material comprises
- 43 ± 10 wt.-% filler and/or binder,
 - optionally, 5 ± 4 wt.-% disintegrant and
 - optionally, 0.15 ± 0.15 wt.-% lubricant;
- all wt.-% being expressed relative to the total weight of the tablet.
9. The tablet according to any of the preceding claims, wherein the particulates are hot melt-extruded.
10. The tablet according to any of the preceding claims, wherein the polymer is a polyalkylene oxide.
11. The tablet according to any of the preceding claims, wherein the matrix material is also present in particulate form.
12. The tablet according to any of the preceding claims, wherein the water-soluble polymer is selected from the group consisting of cellulose esters, cellulose ethers, poly(meth)-acrylates, vinyl polymers, and natural film formers.
13. The tablet according to any of the preceding claims, wherein the matrix material comprises binder, filler, disintegrant and/or lubricant.

000168

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veuillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

REIVINDICACIONES

1. Una tableta a prueba de manipulación caracterizada porque comprende

- (i) un material de matriz en una cantidad de más de un tercio del peso total de la tableta, y
- (ii) una pluralidad de materiales en partículas recubiertos en una cantidad de menos de dos tercios del peso total de la tableta; en donde tales materiales en partículas comprenden un compuesto farmacológicamente activo y un polímero fisiológicamente aceptable, y forma una fase discontinua dentro del material de matriz;

en dónde

bajo condiciones fisiológicas la tableta ha liberado después de 30 minutos al menos el 70% del compuesto farmacológicamente activo contenido originalmente en la tableta; y

los materiales en partículas se recubren con un material de recubrimiento que comprende un polímero soluble en agua.

2. La tableta de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizada porque tiene bajo condiciones *in vitro* un tiempo de desintegración medido de acuerdo con Ph. Eur. de al menos 3 minutos.

3. La tableta de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el contenido del material de matriz es al menos 40% en peso, basado en el peso total de la tableta.

4. La tableta de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el

compuesto farmacológicamente activo es un opioide.

5. La tableta de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque los materiales en partículas tienen un diámetro promedio de
5 alrededor de $1000 \pm 250 \mu\text{m}$ y/o una longitud promedio de alrededor de $750 \pm 250 \mu\text{m}$.

6. La tableta de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el contenido del polímero es al menos 25% en peso, basado
10 en el peso total de un material en partículas.

7. La tableta de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el contenido del compuesto farmacológicamente activo es al menos 25% en peso, basado en el peso total de un
15 material en partículas.

8. La tableta de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque tiene un peso total de $500 \pm 300 \text{ mg}$ y contiene

(i) $50 \pm 15\%$ en peso de materiales en partículas recubiertos que tienen un tamaño de partícula promedio de $800 \pm 400 \mu\text{m}$, caracterizado porque los
20 materiales en partículas recubiertos comprenden

- $23 \pm 20\%$ en peso del compuesto farmacológicamente activo,
- 25 • $22 \pm 12\%$ en peso de polímero fisiológicamente aceptable,
- opcionalmente, $4.0 \pm 3.5\%$ en peso del plastificante, y
- opcionalmente, $0.05 \pm 0.05\%$ en peso de
30 excipientes adicionales; y

(ii) $49 \pm 15\%$ en peso de material de matriz, en donde el

material de matriz comprende

- $43 \pm 10\%$ en peso de rellенador y/o aglutinante,
- opcionalmente, $5 \pm 4\%$ en peso de desintegrante
y
- 5 • opcionalmente, $0.15 \pm 0.15\%$ en peso del
 lubricante;

todos los % en peso se expresan en relación con el peso total de la tableta.

9. La tableta de acuerdo a cualquiera de las
10 reivindicaciones precedentes, caracterizada porque los
 materiales en partículas se extruyen por fusión en
 caliente.
10. La tableta de acuerdo a cualquiera de las
 reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el
15 polímero es un óxido de polialquileno.
11. La tableta de acuerdo a cualquiera de las
 reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el
 material de matriz también está presente en forma de
 material en partículas.
- 20 12. La tableta de acuerdo a cualquiera de las
 reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el
 polímero soluble en agua se selecciona del grupo que
 consiste en ésteres de celulosa, éteres de celulosa,
 poli(met)acrilatos, polímero de vinilo, y formadores de
25 película natural.
13. La tableta de acuerdo con cualquiera de las
 reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el
 material de matriz comprende aglutinante, rellенador,
 desintegrante y/o lubricante.

000172

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/EP2012/003188 (WO 2013/017234)

- 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

000173

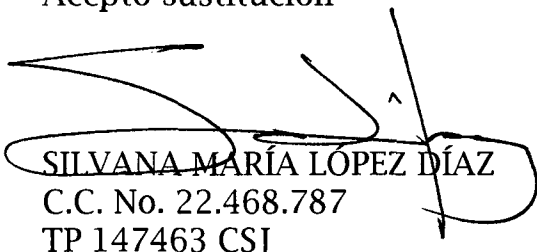
Yo, **DILIA RODRÍGUEZ D' ALEMAN**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, Colombia, atentamente informo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ**, domiciliada en Bogotá, identificada con la Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 y 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

178

PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante el
NOTARIO ONOFRE (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.
personalmente por **D. ALIA RODRIGUEZ**

quien exhibió la c.c. **41651882**
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 11 006 254.4
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/EP2012/003188

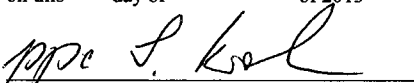
to
Grünenthal GmbH

with domicile in

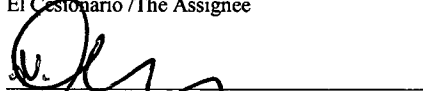
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Germany

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

000174

175

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

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

* gvt. J. Pätz
04. 11. 2013

04. 11. 2013

(Date, Signature)
El Cedente / The Assignor

000175 176

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

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

000176 177

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 123945

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. 13-284675- -00000-0000

Fecha: 2013-12-04 15:01:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 179

000177

178

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 - 123942

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
3	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	90.000.00
				<u>\$90.000.00</u>

SON: **NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-284675- -00000-0000

Fecha: 2013-12-04 15:01:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 178

000178

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