SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-284675- -00012-0000
Fecha 2015-09-17 16 10 52 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 15-221084- -00000-0000
ha 2015-09-17 16 10 53 Dep 2020 DIR NUEVASCR
11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALII
411 PRESENTACIÓN Folios 5

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TITULO: TABLETA A PRUEBA DE MANIPULACIÓN QUE PROPORCIONA LIBERACIÓN DE FÁRMACO INMEDIATO**

51. **CLASIFICACION INTRNACIONAL A61K 9/20**

71. **SOLICITANTE: GRÜNENTHAL GMBH.**

DOMICILIO: Aachen, Alemania.

74. **APODERADO CAROLINA DAZA MONTALVO**

22. **BOGOTÁ, D.C.**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-284675- -00012-0000
Fecha: 2015-09-17 16:10:52 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 15-221084- -00000-0000
Fecha: 2015-09-17 16:10:53 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 5

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Tramite

☐ **Conversión** ☒ **División** ☐ **Fusión**

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

GRÜNENTHAL GMBH
Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número_____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Alemania	Zieglerstrasse 6,	52078 Aachen,

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

3. Datos del apoderado:

CAROLINA DAZA MONTALVO — C.C. 66.783.790 — T.P. 141563 CSJ
Apellidos y Nombre — **Documento de identificación** — **Tarjeta profesional**

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

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

P-4042

4. Datos del trámite		
CONVERSION	**DIVISION**	**FUSION**
Expediente_____	Expediente	Expediente_____
_____	13-284.575	_____
_____		_____
De: _____	De: _____	De: _____
A: _____	A: _____	A: _____

5. Comprobante de Pago No. **Fecha**

6. Anexos

- [ ] Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
- [ ] Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- [ ] Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- [ ] Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- [ ] Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
CAROLINA DAZA MONTALVO	
Nombre y apellidos	Firma
C.C. 66.783.790	Tarjeta Profesional T.P. 141563 CSJ

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación

2

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	**TIPO DE SOLICITUD**	☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo I ☒ Capítulo II
2	**DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)**	

Solicitud Internacional No.	**PCT/EP2012/003188**	**Fecha**	**21 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	TIPO
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	Alemana
2.HAUPTS,	Marcel	Alemana
3.BARNSCHEID,	Lutz	Alemana
4.PÄTZ,	Jana	Alemana

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
DAZA MONTALVO	CAROLINA MERCEDES	C.C. 66.783.790 T.P. 141563 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	(32) FECHA AAA/MM/DD
Europa	**EP**	**10 006 254.4**	**2011/07/29**

2

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 Comunicad 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 publicas 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 notificacion a través de Internet

15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 15-096694	Fecha 02/09/2015

16	FIRMA DEL APODERADO :

CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 65.783.790 T.P. 141563 CSJ

17	ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — N° de folios: 135
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 7
3. ☒ Dibujos y/o figuras — N° folios: 8
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☐ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☐ Poderes, si fuera el caso.
10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medinas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ 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.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0096694

Bogotá D.C., Septiembre 02 de 2015 - 16:53:17

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	708114901	02/09/2015	9.721.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	478.000.00	478.000.00
				$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE*

Responsable: _____
-****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6

No. 15-221084- -00000-0000

Fecha 2015-09-17 16 10:53 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-284675- -00012-0000

Fecha 2015-09-17 16 10 52 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALII
Act 851 DIVISIONAL Folios 5

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Industr
SUPER

No. 13-284675- -00012-0000
Fecha 2015-09-17 16:10:52 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALII
Act 851 DIVISIONAL Folios 5

PATENTE DE IN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6

)N /

No. 15-221084- -00000-0000
Fecha 2015-09-17 16:10:53 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios 5

- [ ] Indicación que se solicita una patente.
- [ ] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [ ] Descripción de la invención
- [ ] Dibujos de ser estos pertinentes
- [ ] Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa [ ] Incompleta [ ]

PATENTE DE INVENCIÓN PCT [ ] MODELO DE UTILIDAD PCT [ ] Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- [ ] Indicación que se solicita una PCT
- [ ] Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- [ ] Dibujos de ser estos pertinentes
- [ ] Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa [ ] Incompleta [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ] (Art. 119 Decisión 486/00)

- [ ] Indicación que se solicita Diseño industrial
- [ ] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [ ] Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- [ ] Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa [ ] Incompleta [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ] (Art. 92 Decisión 486/00)

- [ ] Indicación que se solicita un esquema de trazado
- [ ] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [ ] Representación gráfica de un esquema de trazado
- [ ] Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa [ ] Incompleta [ ]

5

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	TESTIGO DOCUMENTAL	Folio: 5

Dependencia Jerárquica: DEL PROPIEDAD INDUSTRIAL	**Código**	2000
Dependencia Productora: GRUPO DE NUEVAS CREACIONES	**Código**	2020
Tipo de Radicación: Entrada: **X** ✓ Salida: □ Traslado: □ Convenio: □		
Radicador:		

DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA

Nombre de la Serie / Subserie:	Código:
Expediente: 15-221084-0. 13-284675-12.	Solicitante / ***Quejoso / Demandante / otros.***
Prueba excluida: CD	
N°. de Pruebas excluidas: 1	
Fecha de emisión de la Prueba:	

UBICACIÓN DE LA PRUEBA EN LA SECCIÓN DE MATERIAL GRÁFICO

N°. de bloque:		Otras especificaciones:
Nº. de rodante:		
Nº. de estante:		
N°. de archivador:		
Nº. de entrepaño:		
Nº. de gaveta:		
N°. de caja:		

IMPORTANTE:

- El material gráfico ***o especial*** que se encuentra ***dentro o anexo a*** las unidades documentales o expedientes, debe extraerse y llevarse a aquella sección del archivo que se haya dispuesto para conservar documentos en distintos formatos.
- Entiéndase por material gráfico todos aquellos dibujos, croquis, mapas, planos, fotografías, ilustraciones, pictografías, códices, prensa, objetos tridimensionales, entre otros.

Observaciones:

El cd contiene:
1 archivo en formato pdf, procesado y cargado al sistema.

Unidad de Conservación

- ○ Bolsa
- ○ Caja
- ○ Libro
- ○ Sobre
- ○ Tomo
- ○ Otro

Soporte Documental

- X CD
- ○ Disquete
- ○ DVD
- ○ Folleto
- ○ Periódico
- ○ Plano
- ○ Publicación Periódica
- ○ USB
- ○ Otro

TABLETA A PRUEBA DE MANIPULACIÓN QUE PROPORCIONA LIBERACIÓN DE FÁRMACO INMEDIATO

CAMPO DE LA INVENCIÓN

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 preferencia proporciona bajo condiciones *in vitro* liberación inmediata del compuesto farmacológicamente activo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

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 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.

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 celulosa, la solución resultante se administra en forma parenteral, en particular en forma intravenosa. Este tipo de

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 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 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 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 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 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 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

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.

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 del fármaco y simultáneamente en parte resistencia a la trituración 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 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 granulado puede también incluir un recubrimiento sobre el granulado que muestra resistencia a la trituración. La deposición de material sobre el gránulo se realiza utilizando un solvente a base de alcohol.

Las propiedades de cápsulas, sin embargo, no son 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 bobina (BSE o TSE). Hasta donde las formas de dosis a prueba de manipulación se refieren, las cápsulas son desventajosas

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, 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 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 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 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 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.

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

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 INVENCIÓN

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;

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 pre-compactada 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

aceleración significativa del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La Figura 1 ilustra esquemáticamente una modalidad 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 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.

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 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.

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 partículas de acuerdo con la invención.

Como se utiliza en la presente, el término

“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

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,

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 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 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.

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 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 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 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

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.

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 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, 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, etanol o isopropanol, cetonas, por ejemplo, acetona, o hidrocarburos halogenados, por ejemplo, cloruro de metileno. Tabletas revestidas de acuerdo con la invención se preparan de preferencia para fabricar primero los núcleos y subsecuentemente revestir los núcleos utilizando técnicas 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 uso o consumo en exceso, en particular para administración nasal y/o intravenosa, por medios convencionales tales como

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 pulverizase 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

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 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.

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 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 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 considera como una sola masa coherente continúa 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 cual el compuesto farmacológicamente activo y el polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia el óxido de

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 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 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 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.

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 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 del material de matriz en la tableta puede optimizarse para proporcionar el mejor término medio entre la resistencia a la

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

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 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, 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 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 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; 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

de la tableta.

En una modalidad preferida, el contenido del material de matriz se encuentra dentro del margen de 40±5% en peso, de mayor preferencia de 40±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±10% en peso de mayor preferencia de 45±7.5% en peso, aún de mayor preferencia de 45±5% en peso, y de mayor preferencia de 45±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±10% en peso, de mayor preferencia de 50±7.5% en peso, aún de mayor preferencia de 50±5% en peso, y de mayor preferencia de 50±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±10% en peso, de mayor preferencia de 55±7.5% en peso, aún de mayor preferencia de 55±5% en peso y de mayor preferencia de 55±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

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 ±60%, de mayor preferencia de ±50%, aún de

mayor preferencia de ±40%, todavía de mayor preferencia de ±30%, de mayor preferencia de ±20%, y en particular ±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 pre-compactado 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.

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 intimo 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 pre-compactan produciendo así un material de matriz pre-compactado.

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

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

material de matriz granulado. La granulación acuosa, sin embargo, se evita de preferencia, cuando ésta típicamente tiene una influencia perjudicial sobre la desintegración de la tableta. En aún otra modalidad preferida, la mezcla de todos los constituyentes del material de matriz se granule en fusión, por ejemplo, por medio de un extrusor, un mezclador de alto esfuerzo calentable o un granulador.

Como ya se mencionó en lo anterior, el material de matriz es la tableta que de acuerdo con la invención debe asegurar la desintegración rápida y liberación subsecuente del compuesto farmacológicamente activo a partir de las tabletas desintegradas, es decir, de los materiales en partículas recubiertos. De este modo, el material de matriz de preferencia no tiene ningún excipiente que pueda tener un efecto retardante sobre la desintegración y liberación de fármaco, respectivamente, Además, el material de matriz de preferencia no contiene ningún compuesto farmacológicamente activo.

De preferencia, el material de matriz comprende un 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) (per ejemplo, Croscarmelosa, Ac-Di-Sol®); caseína reticulada (por ejemplo Esma-Spreng®); mezclas de polisacárido obtenidas de soya (por ejemplo Emcosoy®); almidón de maíz pre-tratado (por ejemplo Amijel®); alginato de sodio; polivinilpirrolidona (PVP) (por ejemplo Kollidone®, Polyplasdone®, Polydone®); polivinilpirrolidona reticulada (PVP CI) (por ejemplo Polyplasdone® XL); almidón y almidón pre-tratado tales como almidón de carboximetilo de sodio (por ejemplo Explotab®, Prejel®, Primotab® ET, Starch® 1500,

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

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 desintegrante en el material de matriz se encuentra dentro del margen de 5±4% en peso, de mayor preferencia de 5±3% en peso, aún de mayor preferencia de 5±2.5% en peso, todavía de mayor preferencia de 5±2% en peso, de mayor preferencia de 5±1.5% en peso, y en particular 5±1% en peso basado en el 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±4% en peso, de mayor preferencia de 7.5±3% en peso, aún de mayor preferencia de 7.5±2.5% en peso, todavía de mayor preferencia de 7.5±2% en peso, de mayor preferencia de 7.5±1.5% en peso, y en particular 7.5±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±4% en peso, de mayor preferencia de 10±3% en peso, aún de mayor preferencia de 10±2.5% en peso, todavía de mayor preferencia de 10±2% en peso, de mayor preferencia de 10±1.5% en peso, y en particular 10±1% en peso, basado en el 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 12.5±4% en peso, de mayor preferencia de

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

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

De preferencia, el material de matriz comprende un rellenador o un aglutinante. Como muchos rellenadores pueden considerarse como aglutinantes y viceversa, para propósitos de especificación "rellenador/aglutinante" se refiere a cualquier excipiente que es adecuado como rellenador, aglutinante o ambos. De este modo, el material de matriz de preferencia comprende un rellenador/aglutinante.

Los rellenadores preferidos (=rellenador/aglutinantes) se seleccionan del grupo que consiste de dióxido de silicio (por ejemplo Aerosil®), celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®, Elcema®, Emocel®, Excel® Vitacell®); éter de celulosa (por ejemplo, Natrosol®, Klucel®, Methocel®, Blanose, Pharmacoat®, Viscontran®); manitol; dextrinas; dextrosa; fosfato de 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 rellenadores antes mencionados (=rellenadores/aglutinantes).

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

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

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

De preferencia, el rellenador/aglutinante está 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, 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 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 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; 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 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 material de matriz y basado en el peso total de la tableta.

En una modalidad particularmente preferida, el

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

Los contenidos particularmente preferidos de desintegrante, rellenador/aglutinante y lubricante del material de matriz, en relación con el peso total del material de matriz, se resumen como modalidades A^1 a A^6 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	8 8±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 rellenador/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, poliglicoles, poli(α-ω)alquilendioles; compuestos inorgánicos; sales de metal álcali; seles de metal alcalinotérreo, o combinaciones de los mismos.

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

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 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.

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

$C_nH_{2n+1}O\text{-}SO_3^-\ M^+$(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 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.

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

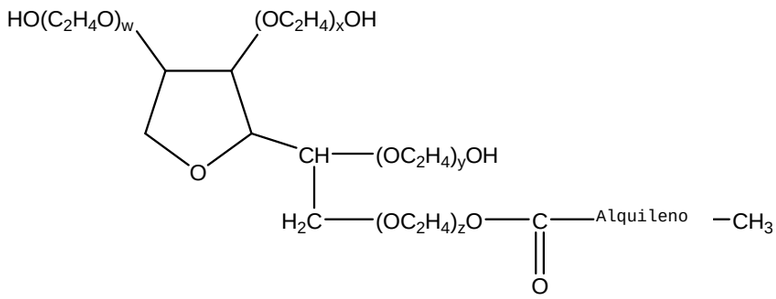
adecuados incluyen, pero no se limitan a

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

esteroles, tales como colesterol;

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

- ésteres de ácido graso parcial de polioxietilensorbitán (ésteres de ácido graso polióxietilen-sorbitan), 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 Tween® 20 [polioxietilen (20) sorbitan 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 [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)



(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 alquileno es un grupo alquileno 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, macrogolglicerolcaprilocaprato, macrogolglicerollaurato, macrogolglicerolcocoato, macrogolglicerollinoleato, macrogol-20-glicerolmonoestearato, macrogol-6-glicerolcaprilocaprato, macrogolglicerololeato; macrogolglicerolestearato, macrogolglicerolhidroxiestearato (por ejemplo, Cremophor® RH 40), y macrogolglicerolrizinoleato (por ejemplo, Cremophor® EL);

ésteres de ácido graso de polioxietileno, el ácido graso 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

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

CH_3CH_2-$(OCH_2CH_3)_n$-O-CO-$(CH_2)_mCH_3$ (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, macrogolcetilestearíléter, macrogolariléter, macrogololeiléter, macrogolestearíléter;

- copolímeros de bloque de polioxipropilen-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";

- 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

- 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 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.

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 un polietilenglicol y opcionalmente, glicerol; en donde el polietilenglicol de preferencia comprende 10 a 40 unidades de óxido de etileno ($-CH_2CH_2O-$); y/o

(ii) éterificar triglicéridos ácido grasos de C_{12}-C_{18} saturados o insaturados que soportan un grupo hidroxilo 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 ($-CH_2CH_2O-$).

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

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 rellenadores/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

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 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 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 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 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 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 fase continua no contiene ningún compuesto farmacológicamente activo.

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 intima 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

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, 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 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 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 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 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 tercios del peso total de la tableta.

Se ha encontrado sorprendentemente que el contenido

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 (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 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.

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 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 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±30% en peso, de mayor preferencia de 35±25% en peso, aún de mayor preferencia de 35±20% en peso, todavía de mayor preferencia de 35±15% en peso, de mayor preferencia de 35±10% en peso, y en particular 35±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 40±30% en peso, de mayor preferencia de 40±25% en peso, aún de mayor preferencia de 40±20% en peso, todavía de mayor preferencia de 40±15% en peso, de mayor preferencia de 40±10% en peso, y en particular 40±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±30% en peso, de mayor preferencia de 45±25% en peso, aún de mayor preferencia 45±20% en peso, todavía de mayor preferencia 45±15% en peso, de mayor preferencia de 45±10% en peso, y en particular 45±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±30% en peso, de mayor preferencia de 50±25% en peso, aún de mayor preferencia de 50±20% en peso, todavía de mayor preferencia de 50±15% en peso, de mayor preferencia de 50±10% en peso, y en particular 50±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±30% en peso, de mayor preferencia de 55±25% en peso, aún de mayor preferencia 55±20% en peso, todavía de mayor preferencia 55±15% en peso, de mayor preferencia de 55±10% en peso, y en particular 55±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±30% en peso, de mayor preferencia de 60±25% en peso, aún de mayor preferencia de 60±20% en peso, todavía de mayor preferencia de 60±15% en peso, de mayor preferencia de 60±10% en peso, y en particular 60±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

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 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 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 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 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 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 1.2 pueden procesarse sin dificultad y que no es necesario proporcionar materiales en partículas esféricos. En una

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.

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 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 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 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 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 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 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 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 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, 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 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, 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 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 (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 ±30%, de mayor preferencia de aaw ±25%, aún de mayor preferencia aaw ±20%, todavía de mayor preferencia aaw ±15%, de mayor preferencia de aaw ±10%, y en particular aaw ±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 ±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

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 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 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 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 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 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.

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

de celulosa, tales como metilcelulosa (MC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa de sodio (Na-CMC), etilcelulosa (EC), 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 metracrílico; 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 cetoestearíléter, 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

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

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 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 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 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 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.

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 índice de ATC, los opioides se dividen en alcaloides de opio natural, derivados fenilpiperidina, derivados de

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 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, amobarbital, anileridina, apocodeina, axomadol, barbital, bemidona, bencilmorfina, bezitramida, bromazepam, brotizolam, buprenorfina, butobarbital, butorfanol, camazepam, carfentanilo, catina/D-norpseudoefedrina, clordiazepóxido, clobazam clofedanol, clonazepam, clonitaceno, clorazepato, clotiazepam, cloxazolam, cocaína, codeína, ciclobarbital, ciclorfan, ciprenorfina, delorazepam, desomorfina, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, diampromida, diamorfona, diazepam, dihidrocodeína, dihidromorfina, dihidromorfona, dimenoxadol , dimefetamol, dimetiltiambuteno, dioxafetilbutirato, dipipanona, dronabinol, eptazocina, estazolam, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, loflazepato de etilo, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, faxeladol, fencanfamina, fenetilina, fenpipramida, fenproporex, fentanilo, fludiazepam, flunitrazepam, flurazepam, halazepam, haloxazolam, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, hidroximetilmorfinano, ketazolam, ketobemidona, levacetilmetadol (LAAM), levometadona, levorfanol, levofenacilmorfano, levoxemacina, dimesilato de lisdexanfetamina, lofentanilo, loprazolam, lorazepam, lormetazepam, mazindol, medazepam, mefenorex, meperidina, meprobamato, metapon, meptazinol, metazocina,

metilmorfina, metanfetamina, metadona, metaqualona, 3-metilfentanilo, 4-metilfentanilo, metilfenidato, metilfenobarbital metiprilona, metopon, midazolam, modafinilo, morfina , mirofina, nabilona, nalbufeno, nalorfina, narceína, nicomorfina, nimetazepam, nitrazepam, nordazepam, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, opio, oxazepam, oxazolam, oxicodona, oximorfona, Papaver somniferum, papaveretum, pernolina, pentazocina, pentobarbital, petidina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, folcodeina, fenmetrazina, fenobarbital, fentermina, pinazepam, pipradrol, piritramida, prazepam, profadol, proheptazina, promedol, properidina, propoxifeno, remifentanilo, secbutabarbital, secobarbital, sufentanilo, tapentadol, temazepam, tetrazepam, tilidina (cis 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-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-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-1-enil)-fenilo, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenil éster del ácido (RR-SS)-2-acetoxi-4- trifluorometil-

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-(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-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 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 y solvatos, por ejemplo, hidrocloruros.

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.

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 consiste de tapentadol, faxeladol y axomadol.

En aún otra modalidad preferida, el compuesto

farmacológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de 1.1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-fluoro-1.3.4.9-tetrahidropirano [3,4-b] indol, particularmente es hemicitrato; 1,1-[3-dimetilamino-3-(2-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 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.

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 contienen un protón acídico 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 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, pueden optimizarse para proporcionar el mejor término medio entre la resistencia a la manipulación, el tiempo de

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.

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 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 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 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 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 el peso total de la tableta.

En una modalidad preferida, el contenido del

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±6% en peso, de mayor preferencia de 25±5% en peso, aún de mayor preferencia 25±4% en peso, de mayor preferencia de 25±3% en peso, y en particular 25±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

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.

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 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 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 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 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% en peso, de mayor preferencia al menos 45% en peso, basado en el peso total de un material en partículas.

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±30% en peso, de mayor preferencia de 35±25% en peso, aún de mayor preferencia de 35±20% en peso, todavía de mayor preferencia de 35±15% en peso, de mayor preferencia de 35±10% en peso, y en particular de 35±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±30% en peso, de mayor preferencia de 45±25% en peso, aún de mayor preferencia 45±20% en peso, todavía de mayor preferencia 45±15% en peso, de mayor preferencia de 45±10% en peso, y en particular 45±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±30% en peso, de mayor preferencia de 55±25% en peso, aún de mayor preferencia 55±20% en peso, todavía de mayor preferencia 55±15% en peso, de mayor preferencia de 55±10% en peso, y en particular 55±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

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 (≡ 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

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 Cawello (ed.) *Parameters for Compartment-free Pharmacokinetics, S*haker Verlag Aachen (1999).

En una modalidad preferida, el compuesto farmacológicamente activo es tapentadol 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 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%, 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 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 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 el AUC de tapentadol se encuentra de preferencia dentro del margen de 420±400 ng/mL·h, de mayor preferencia de 420±350

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,

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

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

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

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 hidroxi), tal como por ejemplo poli(3-hidroxi-butirato-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), 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

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

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

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 hidroxi), 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_η 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

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.

En una modalidad preferida, el contenido global del polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia óxido de polialquileno se encuentra dentro del margen de 10±8% en peso, de mayor preferencia de 10±6% en peso, de mayor preferencia de 10±4% en peso, y en particular 10±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±12% en peso, de mayor preferencia de 15±10% en peso, de mayor preferencia de 15±7% en peso, y en particular, 15±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±16% en peso, de mayor preferencia de 20±12% en peso, de mayor preferencia de 20±8% en peso, y, en particular 20±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±20% en peso, de mayor preferencia de 25±15% en peso, de mayor preferencia de 25±10% en peso, y en particular 25±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±20% en peso, de mayor preferencia de 30±15% en peso, de mayor preferencia de 30±10% en peso, y, en particular de 30±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

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

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 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 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.

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

del polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia óxido de polialquileno se encuentra dentro del margen de 35±20% en peso, de mayor preferencia de 35±15% en peso, de mayor preferencia de 35±10% en peso, y en particular, 35±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±20% en peso, de mayor preferencia de 40±15% en peso, de mayor preferencia de 40±10% en peso, y en particular 40±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±20% en peso, de mayor preferencia 45±15% en peso, de mayor preferencia de 45±10% en peso, y en particular 45±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±20% en peso, de mayor preferencia de 50±15% en peso, de mayor preferencia de 50±10% en peso, y en particular 50±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±20% en peso, de mayor preferencia de 55±15% en peso, de mayor preferencia de 55±10% en peso, y en particular 55±5% en peso. En aún una modalidad preferida adicional, el contenido global del polímero fisiológicamente aceptable, de preferencia óxido de polialquileno se encuentra

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

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 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 adicionales convencionalmente contenidos en tabletas en cantidades convencionales, tales como antioxidantes, conservadores, lubricantes, plastificantes, rellenadores, aglutinantes, y similares.

La persona con experiencia será capaz fácilmente de 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 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 recubiertos además comprenden un antioxidante. Los antioxidantes adecuados incluyen ácido ascórbico,

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 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 se encuentra dentro del margen de 4.5±2 : 1, de mayor preferencia de 4.5±1.5 : 1, aún de mayor preferencia 4.5±1 : 1, todavía de mayor preferencia 4.5±0.5 : 1, de mayor preferencia de 4.5±0.2 : 1, y en particular 4.5±0.1 : 1. En 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 8±7 : 1, de mayor preferencia de 8±6 : 1, aún de mayor preferencia de 8±5 : 1, todavía de mayor preferencia de 8±4 : 1, de mayor preferencia de 8±3 : 1, y, en particular 8±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±8 : 1, de mayor preferencia de 11±7 : 1, aún de mayor preferencia 11±6 : 1, todavía de mayor preferencia 11±5 : 1, de mayor preferencia de 11±4 : 1, y en particular 11±3 : 1.

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

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, macrogolglicerolcaprilocaprato, macrogolglicerollaurato, macrogolglicerolcocoato, macrogolglicerollinoleato, macrogol-20-glicerolmonoestearato, macrogol-6-glicerolcaprilocaprato, 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

- 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.

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 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 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 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 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 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

preferencia 7±3% en peso, de mayor preferencia de 7±2% en peso, y en particular 7±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±8% en peso, de mayor preferencia de 10±6% en peso, aún de mayor preferencia de 10±5% en peso, todavía de mayor preferencia 10±4% en peso, de mayor preferencia de 10±3% en peso, y en particular 10±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 polialquileno al polialquilenglicol se encuentra dentro del margen de 5.4±2 : 1, de mayor preferencia de 5.4±1.5 : 1, aún de mayor preferencia 5.4±1 : 1, todavía de mayor preferencia 5.4±0.5 : 1, de mayor preferencia de 5.4±0.2 : 1, y en particular 5.4±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

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 copolímeros de metacrilato de glicidilo; por ejemplo, Eudragit® NE, NM, RS o RL).

• alquilcelulosas e alquilcelulosas hidroxi (tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilo metilcelulosa), y

• 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.

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 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 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 por la persona con experiencia en la técnica. Algunas de las sustancias que irritan las fosas nasales y/o faringe se basan

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,

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,

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 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 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 B^1 a B^6 en la tabla siguiente:

% 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
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 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-tocoferol.

Además de los materiales en partículas recubiertos

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, rellenadores, lubricantes y similares.

En una modalidad preferida, la tabla 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.

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 de no es mayor de 0.5% en peso, basado en el peso total de la tableta.

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 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 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.

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

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 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 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.

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 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 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 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.

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

se exponen para

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

De este modo, independientemente de los aparatos 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 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 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 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.

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 Liebermann et al, Tablets: Tablets, Vol. 2, Informa Healthcare, 2a edición, 1990, y Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Informa Healthcare, 1a edición.

Para el propósito de especificación, la resistencia a la ruptura se define de preferencia como la cantidad de 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 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 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 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

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 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.

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 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.

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 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 perpendiculares a la dirección de movimiento. Las superficies de trituración de las mordazas son planas y más largas que la

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

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 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 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 Fmax = 1.45 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.

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 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 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 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 µm, intervalo de tiempo de TRS 0.1s, intervalo de fuerza de TRS 1N - máquina; controlador de 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 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

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 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 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 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 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 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 fuerza siguiente. Cuando la medición está comenzando inicia, la mordaza superior se mueve en la dirección de la mordaza

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 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 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 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 $d_1 = d_0 - x_1$, 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 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 partícula se fractura. Después de estas circunstancias, el material en partícula (9) se ha roto (fracturado) y no se

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 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 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 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 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% del desplazamiento original d_0, incluso de mayor preferencia a un desplazamiento d de 40% del desplazamiento original d0, 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 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 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 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 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 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 cuando se somete a una prueba de resistencia a la ruptura como se ha 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 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

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 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, de mayor preferencia cuando mucho 0.60 mm o cundo mucho 0.55 mm, aún de mayor preferencia cuando mucho 0.50 mm o cundo 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 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 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 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 (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

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

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.

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 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 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 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.

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 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.

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.

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.

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 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 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.

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 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 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 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 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 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 típicamente una liberación más rápida del compuesto farmacológicamente activo, la resistencia a la manipulación

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 D^1 a D^4 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 rellenadores/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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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

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 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 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.

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 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 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 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.

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 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 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 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 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 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 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 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 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.

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 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 (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 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 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 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 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.

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 una 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 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 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 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 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 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 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,
- secar por aspersión,
- congelar por aspersión,
- rotogranulación,
- extrusión por fusión en caliente,
- esferonización de materiales de baja fundición, o
- 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.

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.

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 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.

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 "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 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 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 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 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.

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

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 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 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 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 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.

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 tabletas, el compuesto farmacológicamente activo es de preferencia un analgésico.

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

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 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 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 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 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.

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 resumen en la tabla en lo siguiente:

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

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).

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

	1, 4, 7, 9	2	3	5 y 6	8
Zona de calentamiento 1	20°C	20°C	20°C	20	25
Zona de calentamiento 2	100°C	100°C	100°C	100	100
Zona de calentamiento 3	100°C	100°C	100°C	100	100
Zona de calentamiento 4	120°C	140°C	120°C	120	100
Zona de calentamiento 5	120°C	120°C	120°C	120	100
Zona de calentamiento 6	120°C	120°C	120°C	120	100
Zona de calentamiento 7	120°C	140°C	120°C	120	100
Zona de calentamiento 8	120°C	140°C	120°C	120	100
Zona de calentamiento 10	120°C	140°C	120°C	120	120
Zona de calentamiento 11	130°C	150°C	130°C	130	120
Velocidad de 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

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.

Ejemplo 4-1:

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

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):

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
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
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

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:

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
- 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 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 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%								adhiere 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').

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).

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.

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%				
PVP CL				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:

	5-1 (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
ν	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

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.

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

REIVINDICACIONES

1. Una tableta a prueba de manipulación caracterizada porque comprende

(i) 49±15% en peso de un material de matriz que comprende

- 43±10% en peso de rellenador y/o aglutinante, en el que el rellenador y/o aglutinante se selecciona de entre el grupo que consiste en dióxido de silicio , celulosa microcristalina, éter de celulosa , manitol, dextrinas , dextrosa , fosfato calcio hidrogenado , maltodextrina , lactosa, polivinilpirrolidona (PVP) , sacarosa , sales de magnesio , almidones y almidones tratados previamente;
- 5±4% en peso de desintegrante, en donde el desintegrante se selecciona entre el grupo que consiste en carboximetilcelulosa sódica reticulada (Na-CMC), caseína reticulada, mezclas de polisacáridos obtenidos a partir de semillas de soja, almidón de maíz pretratado, alginato de sodio, polivinilpirrolidona (PVP), polivinilpirrolidona reticulada (CI PVP), almidón y almidón pretratado tales como carboximetil de sodio , y
- 0.15±0.15% en peso de lubricante, en el que el lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearato de calcio, estearato de magnesio, monobehenato de glicerol, estearilfumarato de sodio y talco; y

(ii) 50 ± 15% en peso de material en partículas recubiertas que forman una fase discontinua dentro del material de la matriz, en el que las partículas están recubiertas con un

material de revestimiento que comprende un polímero soluble en agua, en el que el polímero soluble en agua se selecciona del grupo que consiste en ésteres de celulosa, éteres de celulosa, polimetacrilatos, polímeros de vinilo, y formadores de película naturales, y comprende

- 23 ± 20% en peso de un compuesto farmacológicamente activo, en el que el compuesto farmacológicamente activo se selecciona del grupo que consiste en tapentadol, faxeladol y axomadol,
- 22 ± 12% en peso de un polímero fisiológicamente aceptable, en el que el polímero es un óxido de polialquileno,
- 4,0 ± 3,5% en peso de polietilenglicol como plastificante; y
- 0,05± 0.05% en peso de excipientes adicionales, en la que los excipientes adicionales se seleccionan del grupo que consiste en goma de xantano y talco;

Todos los % se expresan con relación al peso total de la tableta

2. La tableta de acuerdo a la reivindicación 1 caracterizada porque el contenido del material de matriz es 40% en peso, basado en el peso total de la tableta.

3. La tableta de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque los materiales en partículas tienen un diámetro promedio de 1000±250 µm y/o una longitud promedio de 750±250 µm.

4. La tableta de acuerdo a cualquiera de las

reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el contenido del polímero es 25% en peso, basado en el peso total del material en partículas.

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

6. La tableta de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque tiene un peso total de 500±300 mg.

7. 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.

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 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 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

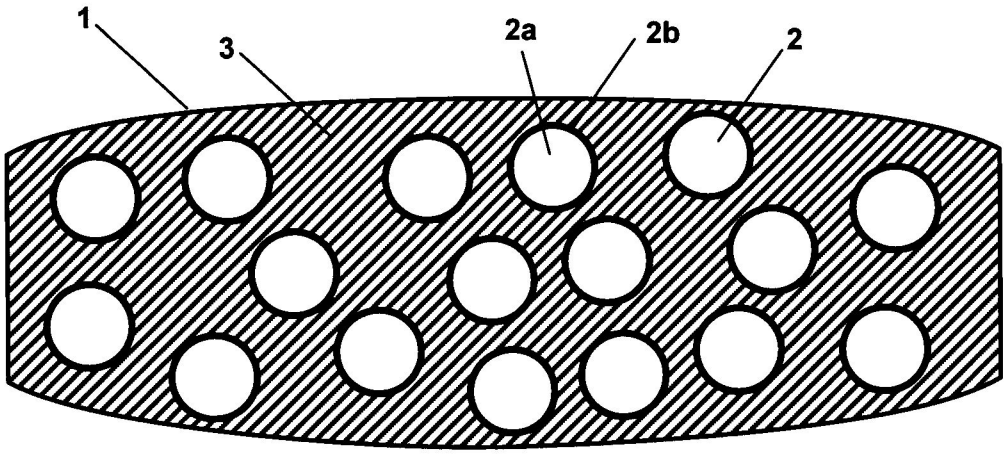


Figura 2

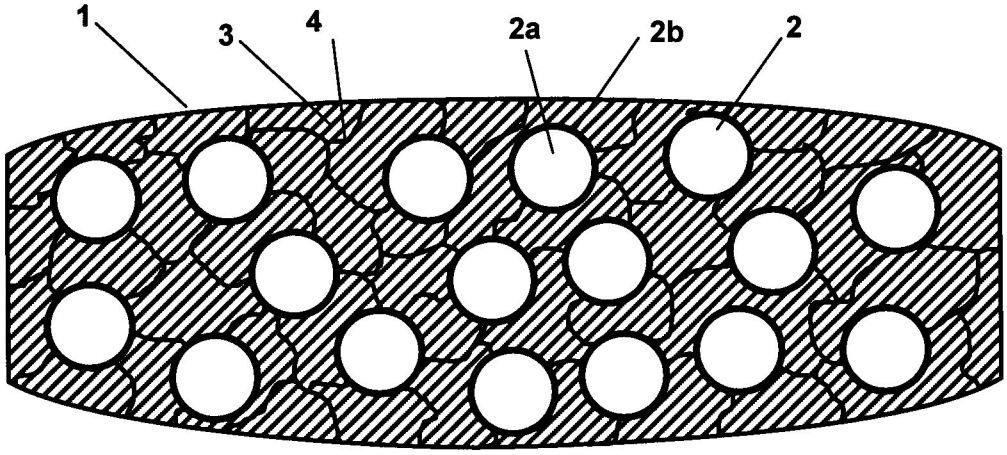


Figura 3

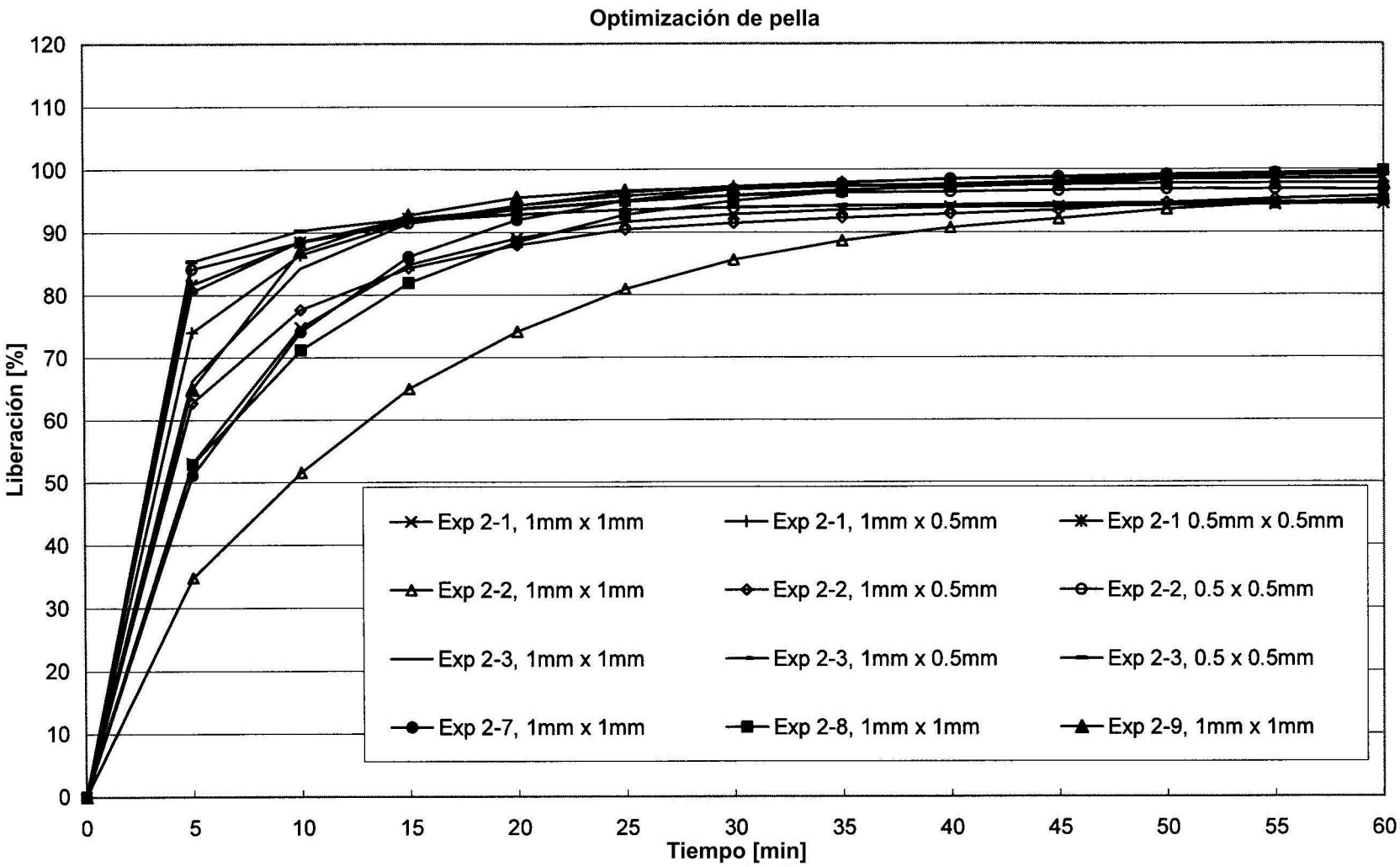

Optimización de pella
Liberación [%]
Tiempo [min]
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
Exp 2-1, 1mm x 1mm
Exp 2-1, 1mm x 0.5mm
Exp 2-1 0.5mm x 0.5mm
Exp 2-2, 1mm x 1mm
Exp 2-2, 1mm x 0.5mm
Exp 2-2, 0.5 x 0.5mm
Exp 2-3, 1mm x 1mm
Exp 2-3, 1mm x 0.5mm
Exp 2-3, 0.5 x 0.5mm
Exp 2-7, 1mm x 1mm
Exp 2-8, 1mm x 1mm
Exp 2-9, 1mm x 1mm

Figura 4

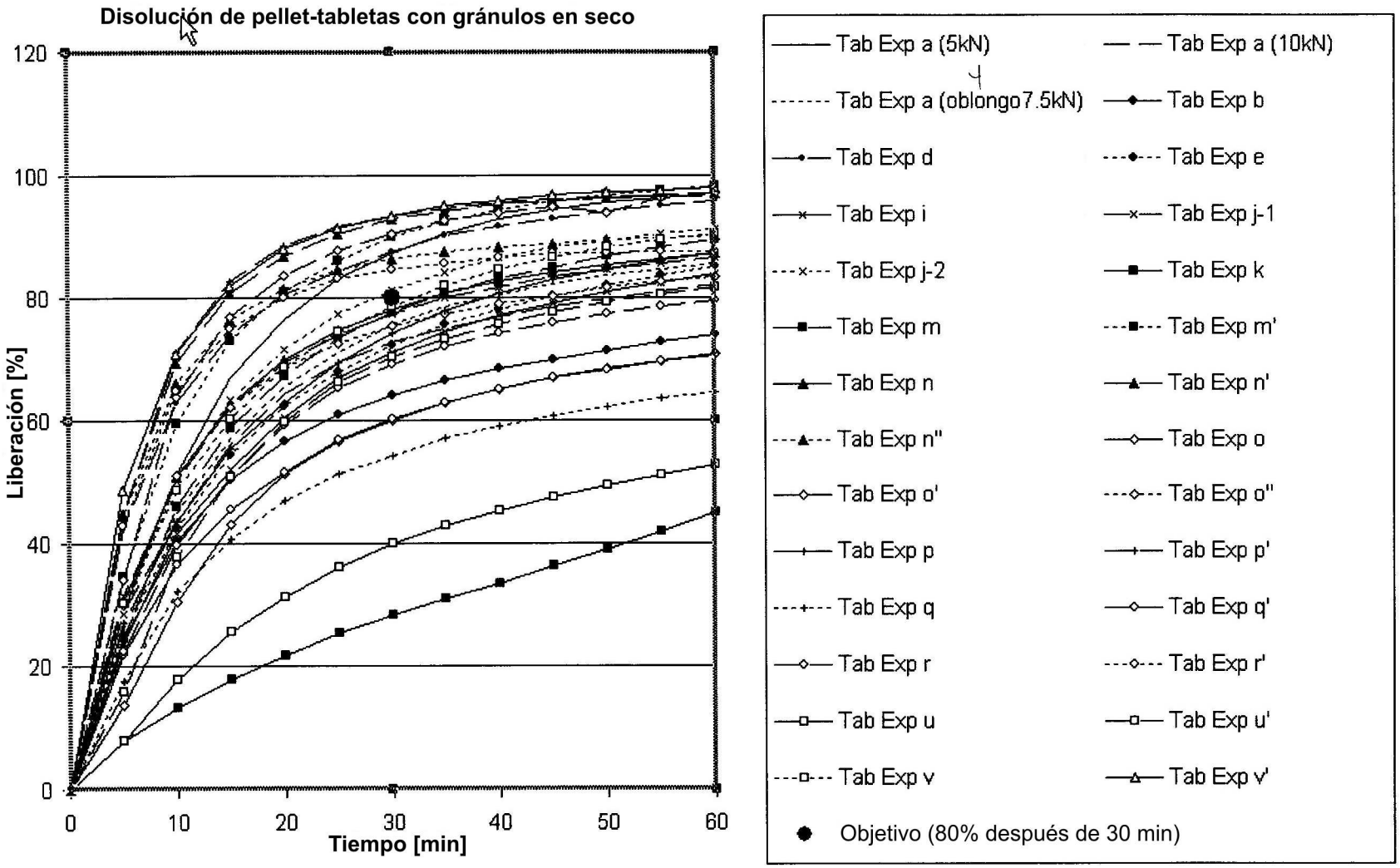

Disolución de pellet-tabletas con gránulos en seco
Liberación [%]
Tiempo [min]
0
20
40
60
80
100
120
0
10
20
30
40
50
60
Tab Exp a (5kN)
Tab Exp a (10kN)
Tab Exp a (oblongo7.5kN)
Tab Exp b
Tab Exp d
Tab Exp e
Tab Exp i
Tab Exp j-1
Tab Exp j-2
Tab Exp k
Tab Exp m
Tab Exp m'
Tab Exp n
Tab Exp n'
Tab Exp 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

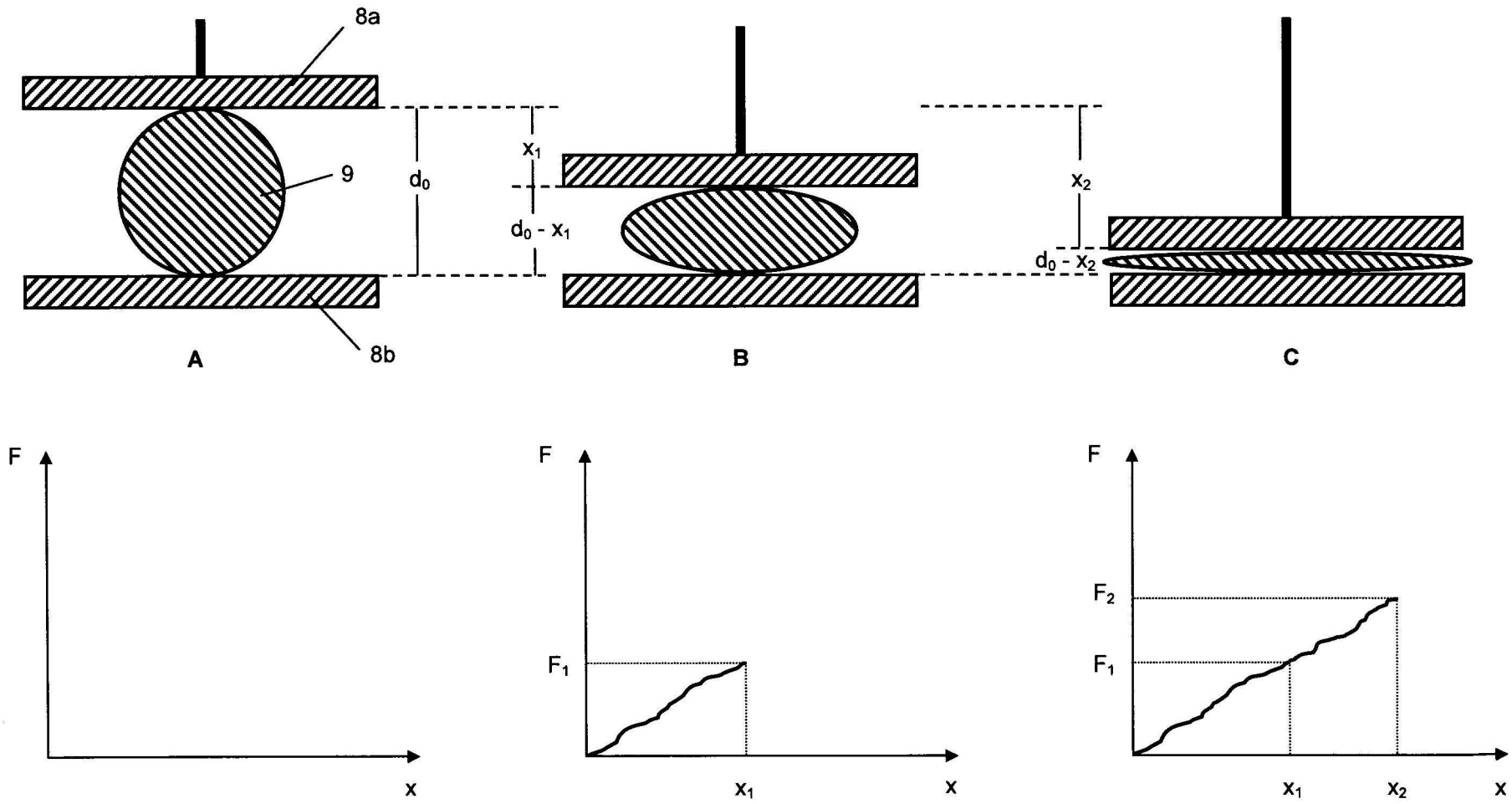


Figura 6

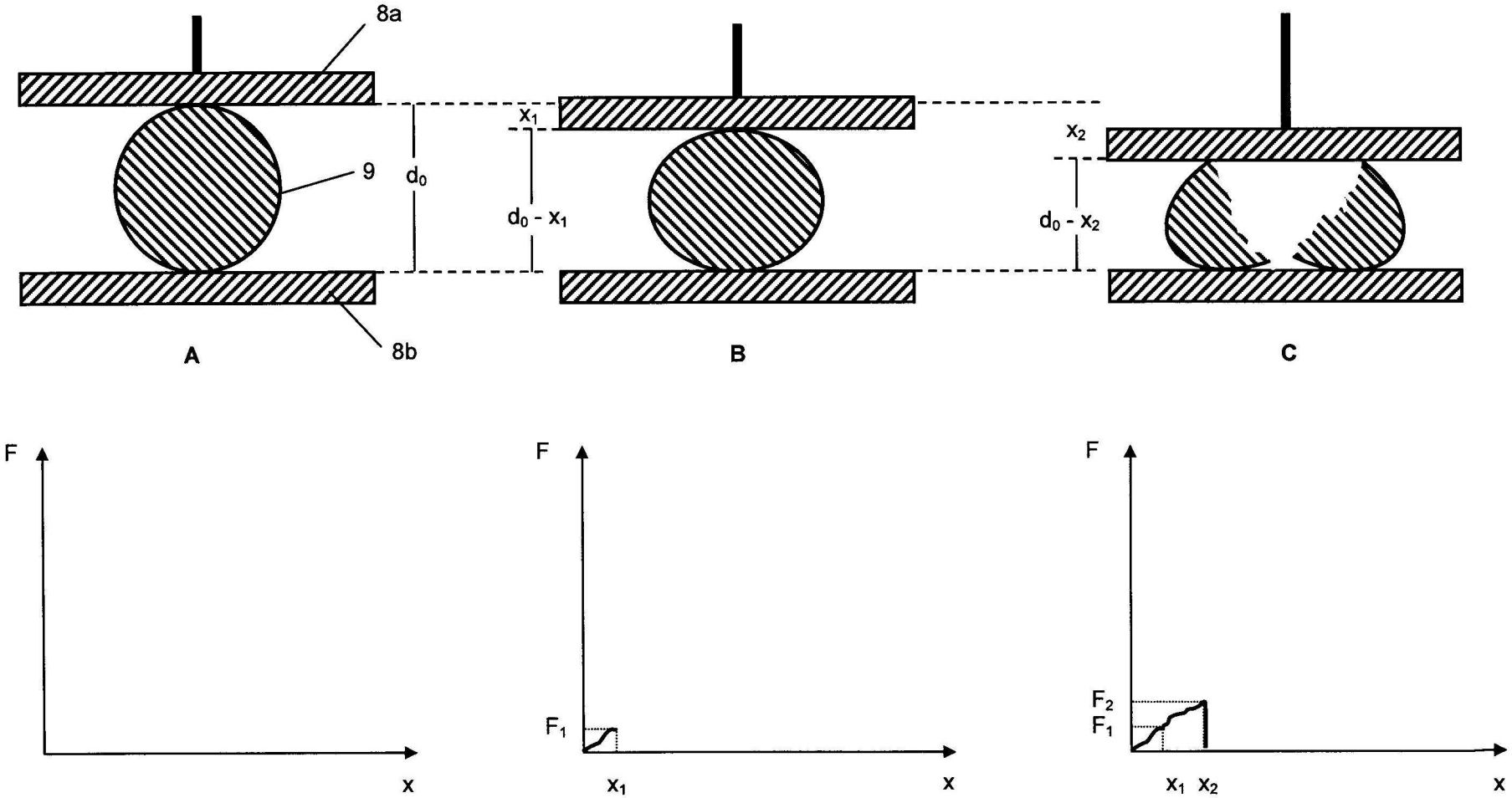


Figura 7

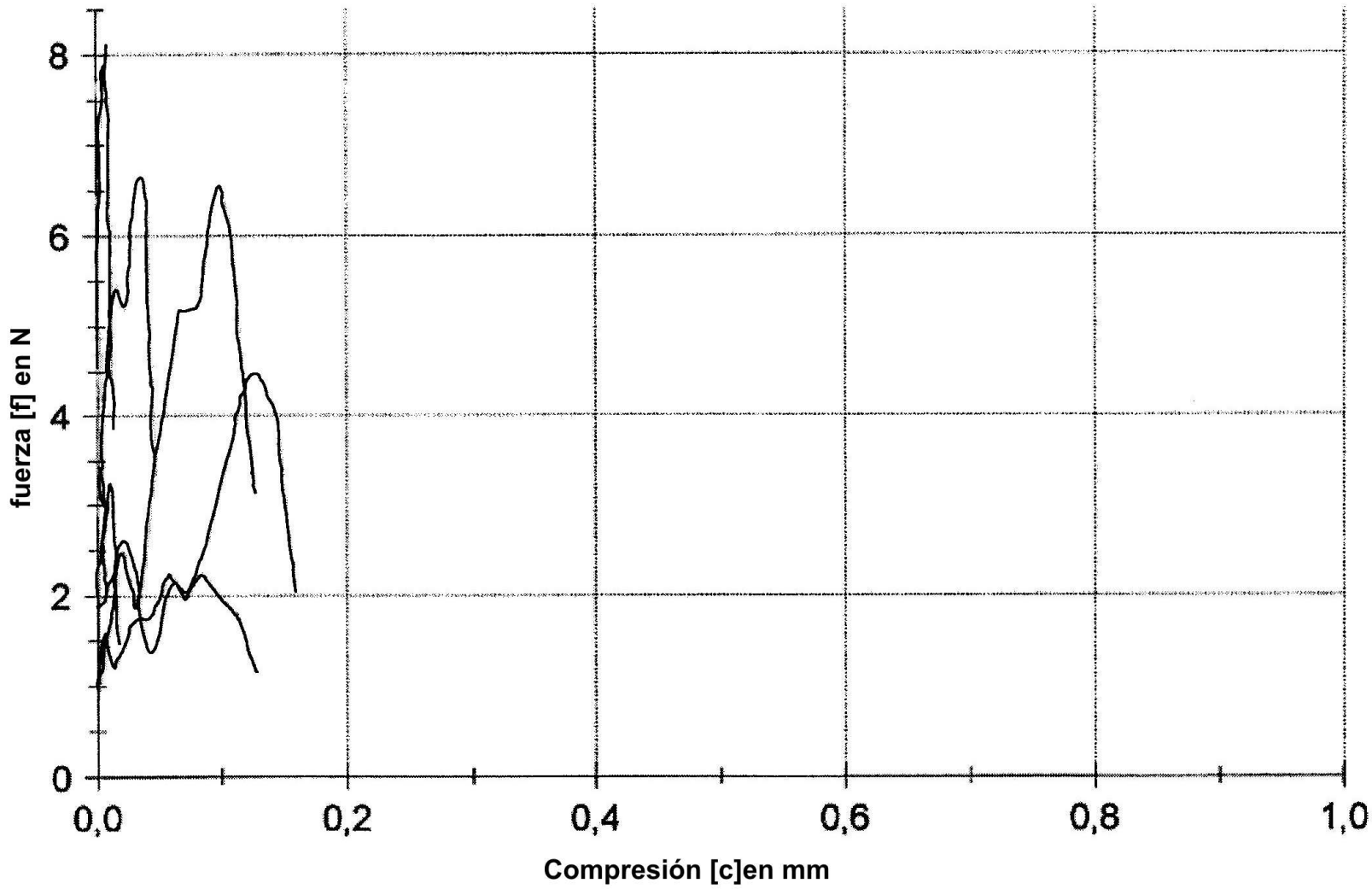


Figura 8

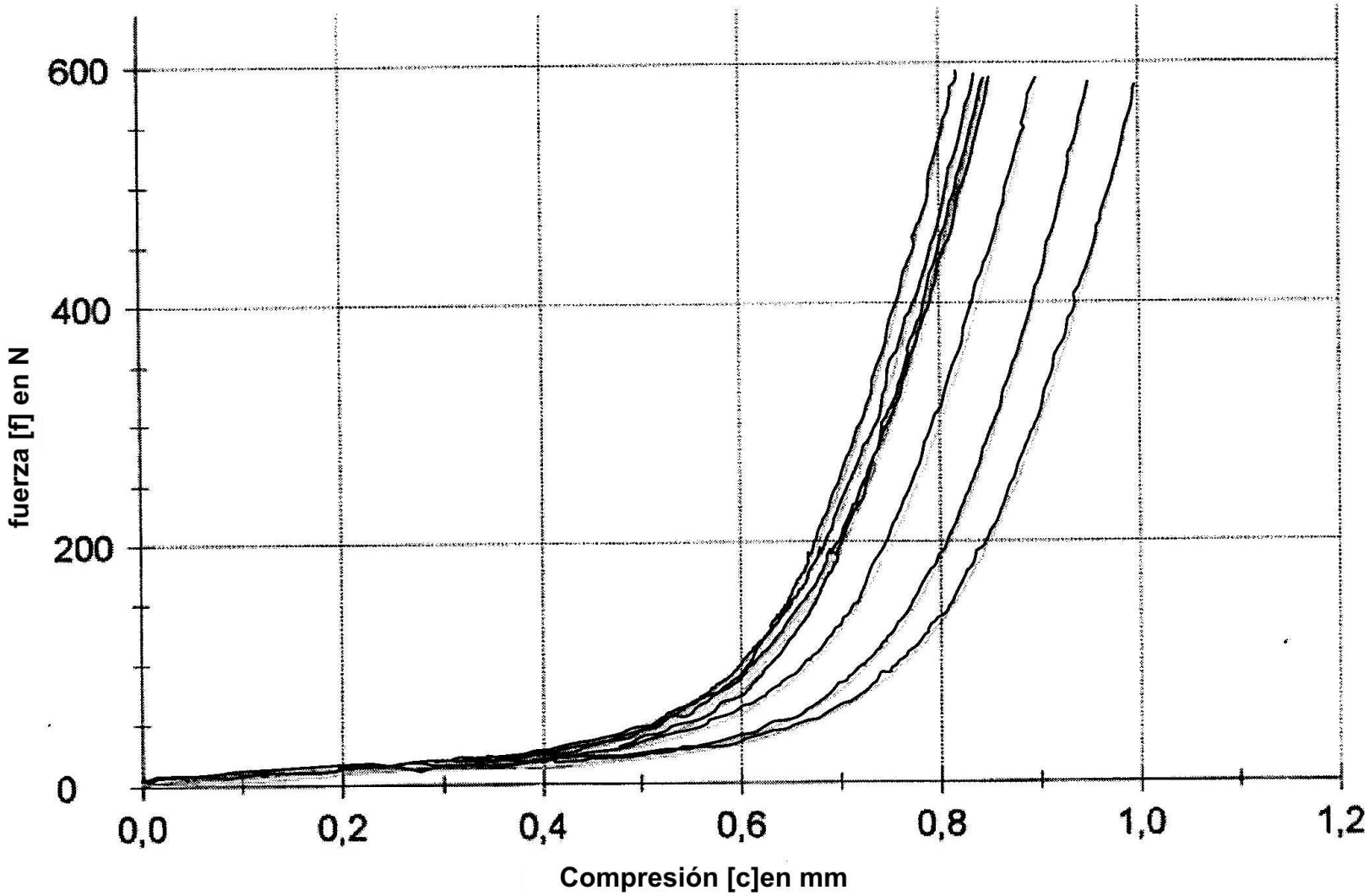
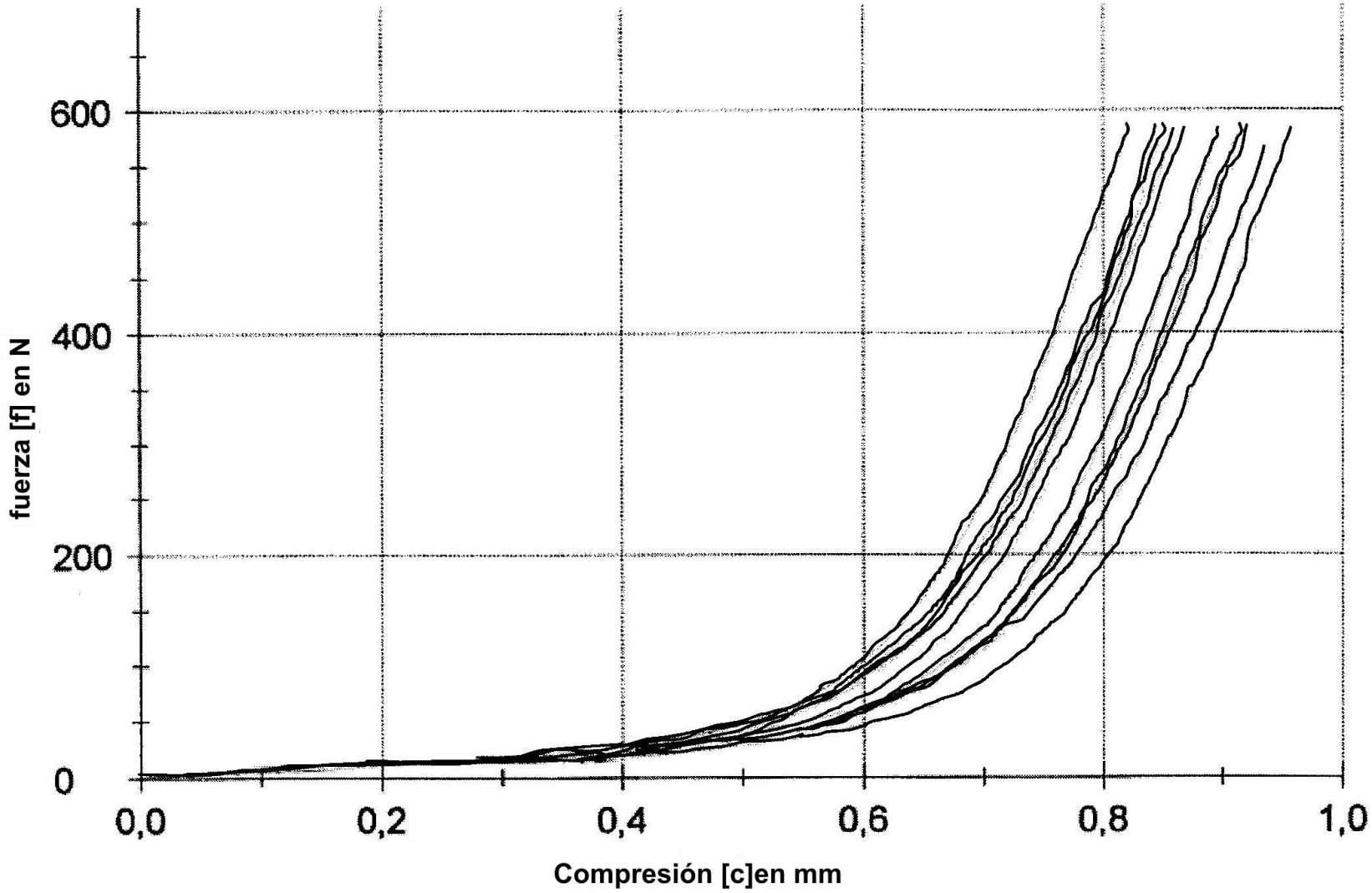


Figura 9



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0096694

Bogotá D.C., Septiembre 02 de 2015 - 16:53:17

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	708114901	02/09/2015	9.721.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	478.000.00	478.000.00
				$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____