

FORMA DE DOSIFICACIÓN RESISTENTE A ALTERACIONES CON
LIBERACIÓN INMEDIATA Y RESISTENCIA CONTRA LA
EXTRACCIÓN POR SOLVENTES

5

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se relaciona con una forma de dosificación farmacéutica resistente a alteraciones que comprende una multitud de partículas que comprenden un compuesto farmacológicamente activo, un óxido de polialquileno, y un desintegrante; en donde el compuesto farmacológicamente activo se dispersa en una matriz que comprende el óxido del polialquileno y el desintegrante; en donde el contenido del desintegrante es mayor del 5.0% en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas; en donde el contenido del óxido de polialquileno es la menos del 25% en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas; y en donde la forma de dosificación proporciona, bajo condiciones *in vitro* la liberación inmediata del compuesto farmacológicamente activo de acuerdo con la Ph. Eur.

15

20

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Un gran número de sustancias farmacológicamente activas tienen un potencial para ser utilizadas con abuso o

25

mal utilizadas, es decir se pueden utilizar para producir efectos que no sean consistentes con su uso destinado. De esta forma, por ejemplo, los opiáceos que exhiben una excelente eficacia para controlar dolor intenso a
5 extremadamente intenso, con frecuencia se utilizan con abuso para inducir estados eufóricos similares a estar intoxicados. En particular, las sustancias activas que tienen un efecto psicotrópico por consiguiente se utilizan con abuso.

Para permitir el abuso, las formas de
10 dosificación correspondientes, tales como las tabletas o cápsulas se trituran, por ejemplo se muelen por el adicto, la sustancia activa se extrae del polvo así obtenido utilizando un líquido de preferencia acuoso y después se filtra opcionalmente a través de algodón hidrófilo o guata
15 de celulosa, la solución resultante se administra parenteralmente, en particular intravenosamente. Este tipo de dosificación da por resultado en una difusión incluso más rápida de la sustancia activa en comparación con el abuso oral, con el resultado deseado por el adicto, a saber
20 el golpe. Este golpe o estos estados eufóricos similares a la intoxicación también se alcanzan si la forma de dosificación en polvo se administra nasalmente, es decir se inhala.

Se han desarrollado diversos conceptos para
25 evitar el abuso de drogas.

Se ha propuesto incorporar en las formas de dosificación agentes desagradables y/o antagonistas de tal forma que solamente produzcan sus efectos desagradables y/o antagonizantes cuando las formas de dosificación se alteran. Sin embargo, la presencia de estos agentes desagradables principalmente no es conveniente y existe una necesidad por proporcionar suficiente resistencia a alteraciones sin confiar en los agentes desagradables y/o antagonistas.

Otro concepto para prevenir el abuso se basa en las propiedades mecánicas de los formas de dosificación farmacéutica, en particular una resistencia a la ruptura (resistencia a la trituration) la ventaja principal de estas formas de dosificación farmacéutica es que la molienda, en particular la pulverización, por medios convencionales, tales como la trituration en un mortero o la fracturación por medio de un martillo, es imposible o se impide al menos sustancialmente. De esta forma, la pulverización, necesaria para el abuso de las formas de dosificación por los medios usualmente disponibles por un adicto potencial, se evita o al menos se complica.

Estas formas de dosificación farmacéutica son útiles para evitar el abuso de droga del compuesto farmacológicamente activo contenido en las mismas, ya que no se pulverizan por medios convencionales y de esta forma,

no se puede administrar en forma pulverizada, por ejemplo nasalmente. Las propiedades mecánicas, en particular la alta resistencia a la ruptura de estas formas de dosificación farmacéutica hace que las mismas sean
5 resistentes a alteraciones. En el contexto de estas formas de dosificación farmacéutica resistentes a alteraciones se puede hacer referencia a, por ejemplo, las WO 2005/016313, WO 2005/016314, WO 2005/ 063214, WO 2005/102286, WO 2006/002883, WO 2006/002884, WO 2006/002886,
10 WO 2006/082097, WO 2006/ 082099, y WO2009/092601.

Estas formas de dosificación seguras contra el abuso se distinguen por una liberación controlada, de preferencia retardada de la sustancia activa que tenga un potencial abuso. Sin embargo, es necesaria una liberación
15 rápida de la sustancia activa para muchas aplicaciones terapéuticas, por ejemplo el alivio del dolor utilizando sustancias activas con potencial de abuso.

La WO 2008/033523 describe una composición farmacéutica que puede incluir un granulado que al menos
20 puede incluir un ingrediente farmacéutico activo susceptible al abuso. La partícula contiene tanto un alcohol soluble como un alcohol insoluble y al menos parcialmente un material soluble en agua. Ambos materiales se granulan en presencia de alcohol y agua. El granulado
25 también puede incluir un recubrimiento del granulado que

exhibe resistencia a la trituración. La deposición del material en el gránulo se realiza utilizando un solvente a base de alcohol.

La WO 2008/107149 (US 2009/004267) describe formas de dosificación de partículas múltiples con abuso impedido que contienen, una o más sustancias activas que tengan potencial de abuso, al menos un polímero sintético o natural, y al menos un desintegrante, con las partículas individuales de la forma de dosificación farmacéutica que tengan una resistencia a la ruptura de al menos 500 N y una liberación de la sustancia activa de al menos el 75% después de 45 minutos. Las cápsulas ejemplificadas proporcionan una liberación rápida del compuesto farmacológicamente activo. El desintegrante de preferencia no está contenido en los particulados. Cuando está contenido en los particulados su contenido es bastante escaso. La referencia no contiene ninguna información además de su efecto desintegrante, un desintegrante puede tener cualquier efecto benéfico con respecto a la resistencia a alteraciones tal como una resistencia contra la extracción por solventes.

La WO 2010/140007 describe formas de dosificación que comprenden partículas extraídas por fusión que comprenden un fármaco, en donde las partículas extraídas por fusión están presentes como una fase discontinua en una

matriz. Las formas de dosificación proporcionan una liberación prolongada del fármaco.

Las WO 2013/017242 y WO 2013/017234 describen una tableta resistente a alteraciones que comprende un material matriz en una cantidad mayor de la de una tercera parte del peso total de la tableta; y una pluralidad de particulados en una cantidad de menos de dos tercios del peso total de la tableta; en donde los particulados comprenden un compuesto farmacológicamente activo y un óxido de polialquileno; y forman una fase discontinua dentro del material de matriz. El material matriz puede comprender un desintegrante. La referencia no contiene ninguna información además de su efecto desintegrante, un desintegrante puede tener cualquier efecto benéfico con respecto a la resistencia a alteraciones tal como una resistencia contra la extracción por solventes.

La WO 2014/190440 se relaciona con una formulación farmacéutica disuasiva del abuso que se pueda administrar oralmente de liberación inmediata que comprende: al menos un ingrediente farmacéuticamente activo susceptible al abuso; al menos un compuesto polimérico gelificante seleccionado del grupo que consiste de: polisacáridos, azúcares, alcoholes derivados de azúcar, almidones, derivado de almidón, derivado celulosa, carragenano, pectina, alginato de sodio, goma de gelano,

goma de xantano, poloxámero, carbopol, poliox, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hipermelosa, y combinaciones de los mismos; al menos un desintegrante y opcionalmente al menos un tensioactivo, en donde la formulación exhibe
5 propiedades relacionadas con disuasión al abuso, vía inyección o inhalación nasal cuando sean alteradas y expuestas a medios acuosos, alcohólicos, ácidos y básicos.

La US 2010/0092553 describe formas farmacéuticas orales en multipartículas sólidas cuyas composiciones y estructura hacen posible evitar el mal uso. Las
10 micropartículas tienen una capa de recubrimiento extremadamente gruesa que aseguran la liberación modificada del fármaco y simultáneamente imparte resistencia a la trituration a las micropartículas recubiertas para evitar
15 el mal uso.

Las propiedades de estas formas de dosificación resistente a alteraciones, sin embargo, no son satisfactorias en cada uno de los aspectos. Existe una necesidad por formas de dosificación resistente a
20 alteraciones que posean resistencia a la trituration y liberen el compuesto farmacológicamente activo tan rápido como sea posible (liberación inmediata), es decir deben mostrar un aumento gradual que alcance el 85% al 100% en 30 a 45 minutos o antes. Cuando se trata de alterar la forma
25 de dosificación para preparar una formulación adecuada para

el abuso mediante administración intravenosa, la parte líquida de la formulación que se separará del resto por medio de una jeringa debe ser tan poca como sea posible, por ejemplo debe contener no más del 10% en peso del compuesto farmacológicamente activo contenido originalmente en la forma de dosificación.

Un objetivo de acuerdo con la invención es proporcionar formas de dosificación farmacéutica resistente a alteraciones que proporcionen una liberación rápida del compuesto farmacológicamente activo y que tengan ventajas en comparación con las formas de dosificación farmacéutica resistente a alteraciones de la técnica anterior.

Este objetivo se ha alcanzado mediante las reivindicaciones de la patente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La invención se relaciona con una forma de dosificación farmacéutica resistente a alteraciones, de preferencia para administración oral, que comprende una multitud de partículas que comprenden un compuesto farmacológicamente activo, un óxido del polialquileno, y un desintegrante; en donde el compuesto farmacológicamente activo se dispersa en una matriz que comprende el óxido de polialquileno y el desintegrante; en donde el contenido del desintegrante es mayor del 5.0% en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con

base en el peso total de las partículas; en donde el contenido del óxido del polialquileno es al menos del 25% en peso con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas; en donde la forma de dosificación proporciona, bajo condiciones *in vitro* la liberación inmediata del compuesto farmacológicamente activo de acuerdo con la Ph. Eur.

Se ha encontrado sorprendentemente que las formas de dosificación resistente a alteraciones pueden proporcionar, por un lado, la liberación inmediata del compuesto farmacológicamente activo y por otro lado, proporcionar una resistencia a alteraciones mejorada, en particular con respecto a la resistencia contra la extracción por solventes.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 ilustra el comportamiento de las partículas contenidas en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención cuando se someten a una prueba de resistencia a la ruptura, en particular su deformabilidad.

La figura 2 ilustra el comportamiento de las partículas convencionales que se someterán a una prueba de resistencia a la ruptura.

La figura 3 proporciona los datos de disolución

in vitro de las tabletas que contienen gránulos.

La figura 4 proporciona los datos de disolución *in vitro* de las cápsulas que contienen gránulos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5 En el sentido como se utiliza en la presente, el término "forma de dosificación farmacéutica" se refiere a una entidad farmacéutica que comprende un compuesto farmacológicamente activo y que se administra efectivamente, o se toma por un paciente de preferencia
10 oralmente.

 De preferencia, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es una cápsula o una tableta. Las partículas que están contenidas en la forma de forma de dosificación farmacéutica y/o la forma de
15 dosificación farmacéutica como tal puede estar recubierta con película.

 La forma de dosificación farmacéutica se puede comprimir o moldear en su fabricación, y puede ser casi de cualquier tamaño, forma, peso, y color. La mayoría de las
20 formas de dosificación farmacéutica se pretende que se puedan tragar como un todo y por consiguiente, las formas de dosificación farmacéutica preferidas de acuerdo con la invención están diseñadas para administración oral. Sin embargo, las formas de dosificación farmacéutica
25 alternativamente se pueden disolver en la boca, masticar, o

disolver o dispersar en un líquido o la comida antes de ser tragadas, y algunas se pueden colocar en una cavidad corporal. De esta forma, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención alternativamente se
5 puede adaptar para una administración bucal, lingual, rectal o vaginal. También son posibles los implantes.

En una modalidad preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención de preferencia se puede considerar como una formulación MUPS
10 (Sistema de Múltiples Gránulos Unitarios). En una modalidad preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es monolítica. En otra modalidad preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención no es monolítica. Con respecto a esto,
15 monolítica de preferencia significa que la forma de dosificación farmacéutica está formada o compuesta de material sin juntas o junturas o constituye una sola unidad.

En una modalidad preferida, la forma de
20 dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene todos los ingredientes en una unidad compacta densa la cual en comparación con las cápsulas tiene una densidad comparativamente alta. En otra modalidad preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo
25 con la invención contiene todos los ingredientes en una

cápsula la cual en comparación a la unidad compacta densa tiene una densidad comparativamente baja.

Una ventaja de las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es que las mismas partículas se pueden mezclar con excipientes en diferentes cantidades para producir con esto las formas de dosificación farmacéutica de diferentes resistencias. Otra ventaja de las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es que las diferentes partículas se pueden mezclar entre sí para producir con esto las formas de dosificación farmacéutica de diferentes propiedades, por ejemplo diferentes velocidades de liberación, diferentes ingredientes farmacológicamente activos, y lo semejante.

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención de preferencia tiene un peso total en la variación de 0.01 a 1.5 g, de mayor preferencia en la variación de 0.05 a 1.2 g, todavía de mayor preferencia en la variación de 0.1 g a 1.0 g, incluso de mayor preferencia en la variación de 0.2 g a 0.9 g, y con la máxima preferencia en la variación de 0.3 g a 0.8 g. En una modalidad preferida, el peso total de la forma de dosificación farmacéutica queda dentro de la variación de 500±450 mg, de mayor preferencia 500±300 mg, todavía de mayor preferencia 500±200 mg, incluso de mayor preferencia

500±150 mg, con la máxima preferencia 500±100 mg, y en particular 500±50 mg. En otra modalidad preferida, el peso total de la forma de dosificación farmacéutica queda dentro de la variación de 600±450 mg, de mayor preferencia 600±300 mg, todavía de mayor preferencia 600±200 mg, incluso de mayor preferencia 600±150 mg, con la máxima preferencia 600±100 mg, y en particular 600±50 mg. Todavía en otra modalidad preferida, el peso total de la forma de dosificación farmacéutica queda dentro de la variación de 700±450 mg, de mayor preferencia 700±300 mg, todavía de mayor preferencia 700±200 mg, incluso de mayor preferencia 700±150 mg, con la máxima preferencia 700±100 mg, y en particular 700±50 mg. Todavía en otra modalidad preferida, el peso total de la forma de dosificación farmacéutica queda dentro de la variación de 800±450 mg, de mayor preferencia 800±300 mg, todavía de mayor preferencia 800±200 mg, incluso de mayor preferencia 800±150 mg, con la máxima preferencia 800±100 mg, y en particular 800±50 mg.

En una modalidad preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es una forma de dosificación farmacéutica redonda, de preferencia que tiene un diámetro de por ejemplo, 11 mm o 13 mm. Las formas de dosificación farmacéutica de esta modalidad de preferencia tiene un diámetro en la variación de 1 mm a 30 mm, en particular en la variación de 2 mm a

25 mm, más particularmente 5 mm a 23 mm, incluso más particularmente de 7 mm a 13 mm; y un espesor en la variación de 1.0 mm a 12 mm, en particular en la variación de 2.0 mm a 10 mm, incluso más particularmente de 3.0 mm a 9.0 mm, incluso más particularmente de 4.0 mm a 8.0 mm.

En otra modalidad preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es una forma de dosificación farmacéutica oblonga, de preferencia que tiene una longitud de por ejemplo 17 mm y una anchura de por ejemplo 7 mm. En modalidades preferidas, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención tiene una longitud de por ejemplo 22 mm y una anchura de por ejemplo 7 mm; o una longitud de 23 mm y una anchura de 7 mm; mientras que estas modalidades son particularmente preferidas para las cápsulas. Las formas de dosificación farmacéutica de esta modalidad de preferencia tienen una extensión a lo largo (extensión longitudinal) de 1 mm a 30 mm, en particular en la variación de 2 mm a 25 mm, más particularmente de 5 mm a 23 mm, incluso más particularmente 7 mm a 20 mm; una anchura en la variación de 1 mm a 30 mm, en particular en la variación de 2 mm a 25 mm, más particularmente de 5 mm a 23 mm, incluso más particularmente de 7 mm a 13 mm; y un espesor en la variación de 1.0 mm a 12 mm, en particular en la variación de 2.0 mm a 10 mm, incluso más particularmente de 3.0 mm a

9.0 mm, incluso más particularmente de 4.0 mm a 8.0 mm.

Las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención opcionalmente se pueden proporcionar, parcial o completamente, con un recubrimiento convencional. Las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención de preferencia están recubiertas con película con composiciones convencionales del recubrimiento de película. Los materiales de recubrimiento adecuados están disponibles comercialmente, por ejemplo con las marcas Opadry® y Eudragit®.

Los 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 y ácido metacrílico, copolímeros de metilmetacrilato y ácido metacrílico; polímeros de vinilo, tales como polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, polivinilacetato; y formadores naturales de película.

En una modalidad particularmente preferida, el recubrimiento es soluble en agua. En una modalidad preferida, el recubrimiento se basa en alcohol polivinílico, tal como alcohol polivinílico hidrolizado

parcialmente, y adicionalmente puede 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 tenga una viscosidad de 3 a 15 mPas.

El recubrimiento puede ser resistente a los jugos gástricos y se disuelve como una función del valor pH del entorno de liberación. Por medio de este recubrimiento, es posible asegurar que la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención pase a través del estómago sin disolverse y el compuesto activo sólo se libera en los intestinos. El recubrimiento que es resistente a los jugos gástricos de preferencia se disuelve a un valor de pH entre 5 y 7.5.

El recubrimiento también se puede aplicar por ejemplo para mejorar la impresión estética y/o el sabor de las formas de dosificación farmacéutica y la facilidad con la cual se puedan tragar. El recubrimiento de las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención también puede servir para otros fines, por ejemplo, mejorar la estabilidad y la vida útil. Las formulaciones de recubrimiento adecuadas comprenden un polímero formador de película tal como, por ejemplo, alcohol polivinílico, o hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo hipromelosa, un plastificante tal como, por ejemplo, glicol, por ejemplo

propilenglicol o polietilenglicol, un opacificante, tal como, por ejemplo, dióxido de titanio, y un alisador de película, tal como, por ejemplo, talco. Los solventes de recubrimiento adecuados son agua así como solventes orgánicos. Los ejemplos de solventes orgánicos son alcoholes, por ejemplo etanol o isopropanol, cetonas, por ejemplo acetona, o hidrocarburos halogenados, por ejemplo cloruro de metileno. Las formas de dosificación farmacéutica recubiertas de acuerdo con la invención de preferencia se preparan al preparar primero los núcleos y posteriormente recubrir los núcleos utilizando técnicas convencionales, tales como recubrimiento en una vasiija de recubrimiento.

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

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene una pluralidad de partículas. Las partículas comprenden un compuesto farmacológicamente activo, un óxido del polialquileno y un desintegrante. De preferencia, el compuesto farmacológicamente activo se dispersa en el óxido del polialquileno y el desintegrante.

Para los fines de la especificación, el término

"partícula" se refiere a una masa discreta del material que sea sólido, por ejemplo a 20°C o a la temperatura normal o la temperatura ambiente. De preferencia, una partícula es sólida a 20°C. De preferencia, las partículas son monolitos. De preferencia, el compuesto farmacológicamente activo y el óxido de polialquileno se distribuyen íntimamente de manera homogénea en las partículas de tal forma que las partículas no contengan ninguno de los segmentos donde esté presente ya sea el compuesto farmacológicamente activo en ausencia del óxido de polialquileno o donde esté presente el óxido de polialquileno en ausencia del compuesto farmacológicamente activo.

Cuando las partículas están recubiertas con películas, el óxido de polialquileno de preferencia se distribuye homogéneamente en el núcleo en la forma de dosificación farmacéutica, es decir el recubrimiento de película de preferencia no contiene óxido de polialquileno, aunque opcionalmente polialquilenglicol se difiere del óxido del polialquileno en su menor peso molecular. No obstante, el recubrimiento de película como tal por supuesto puede contener uno o más polímeros los cuales sin embargo, de preferencia difieren del óxido de polialquileno contenido en el núcleo.

Las partículas son de tamaño macroscópico,

típicamente el diámetro promedio queda dentro de la variación de 100 μm a 1500 μm , de preferencia de 200 μm a 1500 μm , de mayor preferencia de 300 μm a 1500 μm , todavía de mayor preferencia de 400 μm a 1500 μm , con la máxima preferencia de 500 μm a 1500 μm , y en particular de 600 μm a 1500 μm .

De preferencia, el contenido de las partículas en las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está a un máximo del 65% en peso, de mayor preferencia a un máximo del 60% en peso, todavía de mayor preferencia a un máximo del 55% en peso, todavía de mayor preferencia a un máximo del 50% en peso, incluso de mayor preferencia a un máximo del 45% en peso y en particular a un máximo del 40% en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

De preferencia, el contenido de las partículas en las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es de al menos el 2.5% en peso, al menos el 3.0% en peso, al menos el 3.5% en peso o al menos el 4.0% en peso; de mayor preferencia al menos el 4.5% en peso, al menos el 5.0% en peso, al menos el 5.5% en peso o al menos el 6.0% en peso; con la máxima preferencia al menos el 6.5% en peso, al menos el 7.0% en peso, al menos el 7.5% en peso o al menos el 8.0% en peso; y en particular al menos el 8.5% en peso, al menos el 9.0% en peso, al menos el 9.5% en

peso o al menos el 10% en peso; con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

En una modalidad preferida, el contenido de las partículas en las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está dentro de la variación del $10 \pm 7.5\%$ en peso, de mayor preferencia del $10 \pm 5.0\%$ en peso, todavía de mayor preferencia del $10 \pm 4.0\%$ en peso, incluso de mayor preferencia del $10 \pm 3.0\%$ en peso, con la máxima preferencia del $10 \pm 2.0\%$ en peso, y en particular del $10 \pm 1.0\%$ en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica. En otra modalidad preferida, el contenido de las partículas en las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está dentro de la variación del $15 \pm 12.5\%$ en peso, de mayor preferencia del $15 \pm 10\%$ en peso, todavía de mayor preferencia del $15 \pm 8.0\%$ en peso, incluso de mayor preferencia del $15 \pm 6.0\%$ en peso, con la máxima preferencia del $15 \pm 4.0\%$ en peso, y en particular del $15 \pm 2.0\%$ en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica. Todavía en otra modalidad preferida, el contenido de las partículas en las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está dentro de la variación del $20 \pm 17.5\%$ en peso, de mayor preferencia del $20 \pm 15\%$ en peso, todavía de mayor preferencia del $20 \pm 12.5\%$ en peso, incluso de mayor preferencia del $20 \pm 10\%$ en peso, con la máxima preferencia

del $20 \pm 7.5\%$ en peso, y en particular del $20 \pm 5\%$ en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica. Todavía en otra modalidad preferida, el contenido de las partículas en las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está dentro de la variación del $25 \pm 17.5\%$ en peso, de mayor preferencia del $25 \pm 15\%$ en peso, todavía de mayor preferencia del $25 \pm 12.5\%$ en peso, incluso de mayor preferencia del $25 \pm 10\%$ en peso, con la máxima preferencia del $25 \pm 7.5\%$ en peso, y en particular del $25 \pm 5\%$ en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica. En otra modalidad preferida, el contenido de las partículas en las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está dentro de la variación del $30 \pm 17.5\%$ en peso, de mayor preferencia del $30 \pm 15\%$ en peso, todavía de mayor preferencia del $30 \pm 12.5\%$ en peso, incluso de mayor preferencia del $30 \pm 10\%$ en peso, con la máxima preferencia del $30 \pm 7.5\%$ en peso, y en particular del $30 \pm 5\%$ en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica. Todavía en otra modalidad preferida, el contenido de las partículas en las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está dentro de la variación del $35 \pm 17.5\%$ en peso, de mayor preferencia del $35 \pm 15\%$ en peso, todavía de mayor preferencia del $35 \pm 12.5\%$ en peso, incluso de mayor preferencia del $35 \pm 10\%$ en peso,

con la máxima preferencia del $35 \pm 7.5\%$ en peso, y en particular del $35 \pm 5\%$ en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

La forma de las partículas no se limita particularmente. Debido a que las partículas de preferencia se fabrican mediante extrusión por fusión en caliente, las partículas preferidas presentes en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención en general tienen forma cilíndrica. El diámetro de estas partículas por lo tanto es el diámetro de su sección transversal circular. La forma cilíndrica se provoca por el proceso de extrusión de acuerdo con el cual el diámetro de la sección transversal circular es una función del dado de extrusión y la longitud de los cilindros es una función de la longitud de corte de acuerdo con lo cual el filamento de material extruido se corta en trozos de preferencia de longitud más o menos predeterminada.

La idoneidad de las partículas cilíndricas, es decir esféricas, para la fabricación de las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es inesperada. Típicamente, la relación dimensional se considera como una medición importante de la forma esférica. La relación dimensional se define como la dimensión del diámetro máximo ($d_{\max}$) y su diámetro Feret ortogonal. Para las partículas esféricas, la relación

dimensional tiene valores superiores a 1. Entre menor sea el valor más esférica será la partícula. Las relaciones dimensionales inferiores a 1.1 típicamente se consideran satisfactorias, las relaciones dimensionales superiores a 1.2, sin embargo, típicamente se consideran no adecuadas para la fabricación de las formas de dosificación farmacéutica convencionales. Los inventores han encontrado sorprendentemente que cuando se están fabricando las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, incluso las partículas que tienen proporciones dimensionales superiores a 1.2 se pueden procesar sin dificultades y que no es necesario proporcionar partículas esféricas. En una modalidad preferida, la relación dimensional de las partículas es como máximo del 1.40, de mayor preferencia como máximo del 1.35, todavía de mayor preferencia como máximo del 1.30, incluso de mayor preferencia como máximo del 1.25, todavía de mayor preferencia como máximo del 1.20, con la máxima preferencia como máximo del 1.15 y en particular como máximo del 1.10. En otra modalidad preferida, la relación dimensional de las partículas es al menos 1.10, de mayor preferencia al menos 1.15, todavía de mayor preferencia al menos 1.20, incluso de mayor preferencia al menos 1.25, con la máxima preferencia al menos 1.30, incluso con la máxima preferencia al menos 1.35 y en particular al menos 1.40.

Las partículas en las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención son de tamaño macroscópico, es decir típicamente tienen un tamaño de partícula promedio de al menos 50 μm , de mayor preferencia al menos 100 μm , todavía de mayor preferencia al menos 150 μm o al menos 200 μm , incluso de mayor preferencia al menos 250 μm o al menos 300 μm , con la máxima preferencia al menos 400 μm o al menos 500 μm , y en particular al menos 550 μm o al menos 600 μm .

Las partículas preferidas tienen una longitud promedio y un diámetro promedio de 1000 μm o menos. Cuando las partículas se fabrican mediante tecnología de extrusión, la "longitud" de las partículas es la dimensión de las partículas que sea paralela a la dirección de extrusión. El "diámetro" de las partículas es la dimensión más grande que sea perpendicular a la dirección de extrusión.

Las partículas particularmente preferidas tienen un diámetro promedio de menos de 1000 μm , de mayor preferencia menos de 800 μm , todavía de mayor preferencia de menos de 650 μm . Las partículas especialmente preferidas tienen un diámetro promedio de menos de 700 μm , en particular menos de 600 μm , todavía más en particular menos de 500 μm , por ejemplo menos de 400 μm . Las partículas particularmente preferidas tienen un diámetro promedio en

la variación de 200 a 1000 μm , de mayor preferencia de 400 a 800 μm , todavía de mayor preferencia de 450 a 700 μm , incluso de mayor preferencia de 500 a 650 μm , por ejemplo de 500 a 600 μm . Las partículas preferidas adicionales
5 tienen un diámetro promedio entre 300 μm y 400 μm , de entre 400 μm y 500 μm , o de entre 500 μm y 600 μm , o de entre 600 μm y 700 μm o de entre 700 μm y 800 μm .

Las partículas preferidas que están presentes en las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la
10 invención tienen una longitud promedio de menos de 1000 μm , de preferencia una longitud promedio de menos de 800 μm , todavía de mayor preferencia una longitud promedio de menos de 650 μm , por ejemplo una longitud de 800 μm , 700 μm , 600 μm , 500 μm , 400 μm o 300 μm . Las partículas preferidas
15 especialmente tienen una longitud promedio de menos de 700 μm , en particular menos de 650 μm , todavía de mayor particularidad menos de 550 μm , por ejemplo menos de 450 μm . Las partículas particularmente preferidas por lo tanto tienen una longitud promedio en la variación de 200-
20 1000 μm , de mayor preferencia 400-800 μm , todavía de mayor preferencia 450-700 μm , incluso de mayor preferencia 500-650 μm , por ejemplo 500-600 μm . La longitud promedio mínima de las micropartículas se determina mediante el paso de corte y puede ser, por ejemplo 500 μm , 400 μm , 300 μm o
25 200 μm .

En una modalidad preferida, las partículas tienen
(i) un diámetro promedio de $1000 \pm 300 \text{ }\mu\text{m}$, de mayor
preferencia de $1000 \pm 250 \text{ }\mu\text{m}$, todavía de mayor preferencia de
 $1000 \pm 200 \text{ }\mu\text{m}$, incluso de mayor preferencia de $1000 \pm 150 \text{ }\mu\text{m}$,
5 con la máxima preferencia de $1000 \pm 100 \text{ }\mu\text{m}$, y en particular
de $1000 \pm 50 \text{ }\mu\text{m}$; y/o (ii) una longitud promedio de 1000 ± 300
 μm , de mayor preferencia de $1000 \pm 250 \text{ }\mu\text{m}$, todavía de mayor
preferencia de $1000 \pm 200 \text{ }\mu\text{m}$, incluso de mayor preferencia de
 $1000 \pm 150 \text{ }\mu\text{m}$, con la máxima preferencia de $1000 \pm 100 \text{ }\mu\text{m}$, y en
10 particular de $1000 \pm 50 \text{ }\mu\text{m}$.

El tamaño de las partículas se puede determinar
mediante cualquier procedimiento convencional conocido en
la técnica, por ejemplo dispersión de luz láser, análisis
por tamiz, microscopía de luz o análisis de imágenes.

15 De preferencia, la pluralidad de partículas que
está contenida en la forma de dosificación farmacéutica de
acuerdo con la invención tiene un peso promedio aritmético,
en lo siguiente denominado como "aaw", en donde al menos el
70%, de mayor preferencia al menos el 75%, todavía de mayor
preferencia al menos el 80%, incluso de mayor preferencia
20 al menos el 85%, con la máxima preferencia al menos el 90%
y en particular al menos el 95% de las partículas
individuales contenidas en la pluralidad de partículas
tienen una anchura individual dentro de la variación del
aaw $\pm 30\%$, de mayor preferencia del aaw $\pm 25\%$, todavía de mayor
25

preferencia del $aaw \pm 20\%$, incluso de mayor preferencia del $aaw \pm 15\%$, con la máxima preferencia del $aaw \pm 10\%$, y en particular del $aaw \pm 5\%$. Por ejemplo, si la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención
5 contiene una pluralidad de 100 partículas y el **aaw** de la pluralidad de partículas es 1.00 mg, al menos 75 partículas individuales (es decir el 75%) tienen un peso individual dentro de la variación de 0.70 a 1.30 mg ($1.00 \text{ mg} \pm 30\%$).

En una modalidad preferida, las partículas no
10 están recubiertas con película.

En otra modalidad preferida, las partículas están recubiertas con película. Se ha encontrado sorprendentemente que cuando las partículas están recubiertas con películas, el tiempo de desintegración y/o
15 la liberación del fármaco de las formas de dosificación farmacéutica se puede acelerar adicionalmente, lo cual es particularmente significativo para las formas de dosificación farmacéutica con liberación inmediata del fármaco.

20 Las partículas de acuerdo con la invención opcionalmente se pueden proporcionar, parcial o completamente, con un recubrimiento convencional. Las partículas de acuerdo con la invención de preferencia están recubiertas por películas con composiciones de
25 recubrimiento de películas convencionales. Los materiales

de recubrimiento adecuados están disponibles comercialmente, por ejemplo, con las marcas Opadry® y Eudragit®.

5 Cuando las partículas están recubiertas con película, el contenido del recubrimiento de película seca de preferencia es a un máximo del 5% en peso, de mayor preferencia a un máximo del 4% en peso, todavía de mayor preferencia a un máximo del 3.5% en peso, incluso de mayor preferencia a un máximo del 3% en peso, con la máxima
10 preferencia a un máximo del 2.5% en peso, y en particular a un máximo del 2% en peso, con base en el peso total de las partículas. En una modalidad particularmente preferida, el aumento de peso con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de
15 las partículas (material de partida no recubierto) queda dentro de la variación del 3.0 a 4.7% en peso, de mayor preferencia del 3.1 a 4.6% en peso, todavía de mayor preferencia del 3.2 a 4.5% en peso, incluso de mayor preferencia 3.3 a 4.4% en peso, con la máxima preferencia
20 del 3.4 a 4.3% en peso, y en particular del 3.5 a 4.2% en peso.

La forma de dosificación farmacéutica resistente a alteraciones de acuerdo con la invención comprende una multitud de partículas que comprenden un compuesto
25 farmacológicamente activo. Las partículas contienen al

menos un compuesto farmacológicamente activo, un óxido de polialquileno y un desintegrante. Sin embargo, de preferencia, las partículas contienen excipientes farmacéuticos adicionales tales como antioxidantes y plastificantes.

El compuesto farmacológicamente activo se dispersa en una matriz que comprende el óxido de polialquileno y el desintegrante. En otras palabras, el óxido de polialquileno y el desintegrante forman una matriz en la cual se incrusta el compuesto farmacológicamente activo.

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

En una modalidad preferida, las partículas y la forma de dosificación farmacéutica, respectivamente, contienen únicamente un sólo compuesto farmacológicamente activo. En otra modalidad preferida, las partículas y la forma de dosificación farmacéutica, respectivamente, contienen una combinación de dos o más compuestos farmacológicamente activos.

De preferencia, el compuesto farmacológicamente activo es un ingrediente activo con potencial para ser utilizado con abuso. Los ingredientes activos con potencial para ser utilizados con abuso se conocen por el experto en

la técnica y comprenden por ejemplo tranquilizantes, estimulantes, barbitúricos, narcóticos, opiáceos o derivados opiáceos.

De preferencia, el compuesto farmacológicamente activo exhibe una acción psicotrópica.

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

En una modalidad preferida, el compuesto farmacológicamente activo es un opiáceo. De acuerdo con el índice ATC, los opiáceos se dividen en alcaloides naturales de opio, derivados de fenilpiperidina, derivados de difenilpropilamina, derivados de benzomorfan, derivados de oripavina, derivado morfinano y otros.

En otra modalidad preferida, el compuesto farmacológicamente activo es un estimulante. Los estimulantes son fármacos psicoactivos que inducen mejoras temporales en las funciones ya sea mentales o físicas o ambas. Los ejemplos de estos tipos de efectos pueden incluir vigilia, locomoción y atención mejorado. Los estimulantes preferidos son derivados de feniletilamina. De acuerdo con el índice ATC, los estimulantes están contenidos en diferentes clases y grupos, por ejemplo psicoanalépticos, en especial psicoestimulantes, agentes

utilizados para ADHD y nootrópicos, en particular sinpatomiméticos que actúan centralmente; y por ejemplo preparaciones nasales, en especial descongestionantes nasales para uso sistémico, en particular sinpatomiméticos.

5 Los siguientes opiatos, opiáceos, estimulantes, tranquilizantes u otros narcóticos son sustancias con una acción psicotrópica, es decir tienen un potencial de abuso y por lo tanto de preferencia están contenidos en la forma de dosificación farmacéutica y las partículas,
10 respectivamente: alfentanilo, alobarbital, alilprodina, alfaprodina, alprazolam, anfepramona, anfetamina, anfetaminilo, amobarbital, anileridina, apocodeina, axomadol, barbital, bemidona, bencilmorfina, becitramida, bromazepam, brotizolam, buprenorfina, butobarbital,
15 butorfanol, camazepam, carfentanilo, catina/D-norpseudoefedrina, cebranopadol, clordiazepóxido, clobazam clofedanol, clonazepam, clonitazeno, clorazepato, clotiazepam, cloxazolam, cocaína, codeína, ciclobarbital, ciclorfano, ciprenorfina, delorazepam, desomorfina,
20 dexamfetamina, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, diampromida, diamorfona, diazepam, dihidrocodeína, dihidromorfina, dihidromorfona, dimenoxadol, dimefetamol, dimetiltiambuteno, dioxafetilbutirato, dipipanona, dronabinol, eptazocina, estazolam, etoheptazina,
25 etilmetiltiambuteno, loflazepato de etilo, etilmorfina,

etonitazeno, etorfina, faxeladol, fencamfamina, fenetilina,
fenpipramida, fenproporex, fentanilo, fludiazepam,
flunitrazepam, flurazepam, halazepam, haloxazolam, heroína,
hidrocodona, hidromorfona, hidroxi-petidina, isometadona,
5 hidroxi-metil-morfinano, ketazolam, ketobemidona,
levacetilmetadol (LAAM), levometadona, levorfanol,
levofenacilmorfano, levoxemacina, dimesilato de
lisdexamfetamina, lofentanilo, loprazolam, lorazepam,
lormetazepam, mazindol, medazepam, mefenorex, meperidina,
10 meprobamato, metapon, meptazinol, metazocina, metilmorfina,
metamfetamina, metadona, metacualona, 3-metilfentanilo, 4-
metilfentanilo, metilfenidato, metilfenobarbital,
metiprilon, metopon, midazolam, modafinilo, morfina,
mirofinina, nabilona, nalbufeno, nalorfina, narceína, nico-
15 morfina, nimetazepam, nitrazepam, nordazepam, norlevor-
fanol, normetadona, normorfina, norpipanona, opio,
oxazepam, oxazolam, oxiconona, oximorfona, Papaver
somniferum, papaveretum, pernolina, pentazocina,
pentobarbital, petidina, fenadoxona, fenomorfono,
20 fenazocina, fenoperidina, piminodina, folcodeína,
fenmetrazina, fenobarbitala, fhentermina, pinazepam,
pipradrol, piritramida, prazepam, profadol, proheptazina,
promedol, properidina, propoxifeno, pseudoefedrina,
remifentanilo, secbutabarbitalo, secobarbitalo,
25 sufentanilo, tapentadol, temazepam, tetrazepam, tilidina

(cis y trans), tramadol, triazolam, vinilbital, N-(1-metil-2-piperidinetil)-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-

5 metoxifenil)cyclohexanol, (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol, (1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol, (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-pentan-3-ol, (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-ciclohexan-1,3-diol, de preferencia como

10 racemato, 2-(4-isobutil-fenil)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)fenilo, 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propionato 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)fenilo, 2-(4-isobutil-fenil)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)-fenilo, 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-

15 ciclohex-1-enil)-fenilo, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-feniléster 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-

20 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-hidroxi-ciclohexil)-feniléster del

25 ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metoxi-benzoico, 3-(2-dimetil-

aminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-feniléster del ácido (RR-SS)-2-hidroxi-5-nitro-benzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-feniléster del ácido (RR-SS)-2',4'-difluoro-3-hidroxi-bifenil-4-carboxílico, y los compuestos
5 etereoisoméricos correspondientes, en cada caso los derivados correspondientes de los mismos, los enantiómeros, estereoisómeros, diastómeros y recematos fisiológicamente aceptables y los derivados fisiológicamente aceptables de los mismos, por ejemplo éteres, ésteres o amidas, y en cada
10 caso los compuestos fisiológicamente aceptables de los mismos, en particular las sales por adición de ácidos o bases de los mismos y solvatos, por ejemplo clorhidratos.

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

En una modalidad preferida, el compuesto farmacológicamente activo es un opiáceo seleccionado del grupo que consiste de oxicodona, hirocodona, oximorfona,
20 hidromorfona, morfina, tramadol, tapentadol, cebranopadol y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

En otra modalidad preferida, el compuesto farmacológicamente activo es un estimulante seleccionado del grupo que consiste de anfetamina, dex-anfetamina, dex-
25 metilfenidato, atomoxetina, cafeína, efedrina,

fenilpropanolamina, fenilefrina, fencanfamina, fenozolono, fenetilina, metilendisoximetanfhetamina (MDMA), metilendisoxipirovalerona (MDPV), prolintano, lisdexamfetamina, mefedrona, metanfetamina, metilfenidato, modafinilo, 5 nicotina, pemolina, fenilpropanolamina, propilhexedrina, dimetilamilamina, y pseudoefedrina.

En una modalidad en particularmente preferida, el compuesto farmacológicamente activo es metilfenidato.

En otra modalidad particularmente preferida, el 10 compuesto farmacológicamente activo es el lisdexamfetamina.

En otra modalidad particularmente preferida, el compuesto farmacológicamente activo es dex-metilfenidato.

El compuesto farmacológicamente activo puede estar presente en la forma de una sal fisiológicamente 15 aceptable, por ejemplo una sal por adición de ácidos fisiológicamente aceptable.

Las sales por adición de ácidos fisiológicamente aceptables comprenden las formas de sal por adición de ácidos que se pueden obtener convenientemente al tratar la 20 forma de base del ingrediente activo con ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados. Los ingredientes activos que contienen un protón ácido se pueden convertir en sus formas de sal de adición de metal o amina no tóxicas mediante el tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas adecuadas. El 25 término sal por adición también comprende los hidratos y la

formas por adición de solventes con los cuales son capaces de formar ingredientes activos. Los ejemplos de estas formas son por ejemplo hidratos, alcoholatos y lo semejante.

5 En una modalidad preferida, el compuesto farmacológicamente activo es aspartato de anfetamina monohidratado.

En otra modalidad preferida, el compuesto farmacológicamente activo es sacarato de dextroanfetamina.

10 En otra modalidad preferida, el compuesto
farmacológicamente activo es sulfato de dextroanfetamina.

Se ha encontrado sorprendentemente que el contenido del compuesto farmacológicamente activo en la forma de dosificación farmacéutica y en las partículas, respectivamente, se puede optimizar para proporcionar el mejor compromiso entre la resistencia a alteraciones, el tiempo de desintegración y la liberación del fármaco, la liberación del fármaco, la procesabilidad (en especial la capacidad para formar tabletas) y la conformidad del paciente.

El compuesto farmacológicamente activo está presente en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad terapéuticamente efectiva. La cantidad que constituye una cantidad terapéuticamente efectiva varía de acuerdo con los ingredientes activos que se utilizarán, la

condición que será tratada, la gravedad de la condición, el paciente que será tratado, y la frecuencia de administración.

El contenido del compuesto farmacológicamente activo en la forma de dosificación farmacéutica no se limita. La dosis del compuesto farmacológicamente activo que se adapta para la administración de preferencia está en la variación de 0.1 mg a 500 mg, de mayor preferencia en la variación de 1.0 mg a 400 mg, incluso de mayor preferencia en la variación de 5.0 mg a 300 mg, y con la máxima preferencia en la variación de 10 mg a 250 mg. En una modalidad preferida, la cantidad total del compuesto farmacológicamente activo que está contenido en la forma de dosificación farmacéutica queda dentro de la variación de 0.01 a 200 mg, de mayor preferencia 0.1 a 190 mg, todavía de mayor preferencia 1.0 a 180 mg, incluso de mayor preferencia 1.5 a 160 mg, con la máxima preferencia 2.0 a 100 mg y en particular 2.5 a 80 mg.

De preferencia, el contenido del compuesto farmacológicamente activo es de al menos el 0.5% en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas.

De preferencia, el contenido del compuesto farmacológicamente activo queda dentro de la variación del

0.01 al 80% en peso, de mayor preferencia del 0.1 al 50% en peso, todavía de mayor preferencia del 1 al 25% en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas.

En una modalidad preferida, el contenido del compuesto farmacológicamente activo queda dentro de la variación del $0.50 \pm 0.45\%$ en peso, o el $0.75 \pm 0.70\%$ en peso, o el $1.00 \pm 0.90\%$ en peso, o el $1.25 \pm 1.20\%$ en peso, o el $1.50 \pm 1.40\%$ en peso, o el $1.75 \pm 1.70\%$ en peso, o el $2.00 \pm 1.90\%$ en peso, o el $2.25 \pm 2.20\%$ en peso, o el $2.50 \pm 2.40\%$ en peso; de mayor preferencia el $0.50 \pm 0.40\%$ en peso, o el $0.75 \pm 0.60\%$ en peso, o el $1.00 \pm 0.80\%$ en peso, o el $1.25 \pm 1.10\%$ en peso, o el $1.50 \pm 1.25\%$ en peso, o el $1.75 \pm 1.50\%$ en peso, o el $2.00 \pm 1.75\%$ en peso, o el $2.25 \pm 2.00\%$ en peso, o el $2.50 \pm 2.25\%$ en peso; todavía de mayor preferencia el $0.50 \pm 0.35\%$ en peso, o el $0.75 \pm 0.50\%$ en peso, o el $1.00 \pm 0.70\%$ en peso, o el $1.25 \pm 1.00\%$ en peso, o el $1.50 \pm 1.15\%$ en peso, o el $1.75 \pm 1.30\%$ en peso, o el $2.00 \pm 1.50\%$ en peso, o el $2.25 \pm 1.90\%$ en peso, o el $2.50 \pm 2.10\%$ en peso; incluso de mayor preferencia el $0.50 \pm 0.30\%$ en peso, o el $0.75 \pm 0.40\%$ en peso, o el $1.00 \pm 0.60\%$ en peso, o el $1.25 \pm 0.80\%$ en peso, o el $1.50 \pm 1.00\%$ en peso, o el $1.75 \pm 1.10\%$ en peso, o el $2.00 \pm 1.40\%$ en peso, o el $2.25 \pm 1.60\%$ en peso, o el

2.50±1.80% en peso; todavía incluso de mayor preferencia el
 0.50±0.25% en peso, o el 0.75±0.30% en peso, o el
 1.00±0.50% en peso, o el 1.25±0.60% en peso, o el
 1.50±0.80% en peso, o el 1.75±0.90% en peso, o el
 5 2.00±1.30% en peso, o el 2.25±1.40% en peso, o el
 2.50±1.50% en peso; con la máxima de mayor preferencia el
 0.50±0.20% en peso, o el 0.75±0.25% en peso, o el
 1.00±0.40% en peso, o el 1.25±0.50% en peso, o el
 1.50±0.60% en peso, o el 1.75±0.70% en peso, o el
 10 2.00±1.10% en peso, o el 2.25±1.20% en peso, o el
 2.50±1.30% en peso; y en particular el 0.50±0.15% en peso,
 o el 0.75±0.20% en peso, o el 1.00±0.30% en peso, o el
 1.25±0.40% en peso, o el 1.50±0.50% en peso, o el
 1.75±0.60% en peso, o el 2.00±0.70% en peso, o el
 15 2.25±0.80% en peso, o el 2.50±0.90% en peso; en cada caso
 con base en el peso total de la forma de dosificación
 farmacéutica.

En una modalidad preferida, el contenido del
 compuesto farmacológicamente activo queda dentro de la
 20 variación del 2.0±1.9% en peso, o el 2.5±2.4% en peso, o el
 3.0±2.9% en peso, o el 3.5±3.4% en peso, o el 4.0±3.9% en
 peso, o el 4.5±4.4% en peso, o el 5.0±4.9% en peso, o el
 5.5±5.4% en peso, o el 6.0±5.9% en peso; de mayor
 preferencia 2.0±1.7% en peso, o el 2.5±2.2% en peso, o el
 25 3.0±2.6% en peso, o el 3.5±3.1% en peso, o el 4.0±3.5% en

peso, o el $4.5 \pm 4.0\%$ en peso, o el $5.0 \pm 4.4\%$ en peso, o el $5.5 \pm 4.9\%$ en peso, o el $6.0 \pm 5.3\%$ en peso; todavía de mayor preferencia del $2.0 \pm 1.5\%$ en peso, o el $2.5 \pm 2.0\%$ en peso, o el $3.0 \pm 2.3\%$ en peso, o el $3.5 \pm 2.8\%$ en peso, o el $4.0 \pm 3.1\%$ en peso, o el $4.5 \pm 3.6\%$ en peso, o el $5.0 \pm 3.9\%$ en peso, o el $5.5 \pm 4.4\%$ en peso, o el $6.0 \pm 4.7\%$ en peso; incluso de mayor preferencia del $2.0 \pm 1.3\%$ en peso, o el $2.5 \pm 1.8\%$ en peso, o el $3.0 \pm 2.0\%$ en peso, o el $3.5 \pm 2.5\%$ en peso, o el $4.0 \pm 2.7\%$ en peso, o el $4.5 \pm 3.2\%$ en peso, o el $5.0 \pm 3.4\%$ en peso, o el $5.5 \pm 3.9\%$ en peso, o el $6.0 \pm 4.1\%$ en peso; incluso todavía de mayor preferencia del $2.0 \pm 1.1\%$ en peso, o el $2.5 \pm 1.6\%$ en peso, o el $3.0 \pm 1.7\%$ en peso, o el $3.5 \pm 2.2\%$ en peso, o el $4.0 \pm 2.4\%$ en peso, o el $4.5 \pm 2.8\%$ en peso, o el $5.0 \pm 2.9\%$ en peso, o el $5.5 \pm 3.4\%$ en peso, o el $6.0 \pm 3.5\%$ en peso; con la máxima preferencia del $2.0 \pm 0.9\%$ en peso, o el $2.5 \pm 1.4\%$ en peso, o el $3.0 \pm 1.4\%$ en peso, o el $3.5 \pm 1.9\%$ en peso, o el $4.0 \pm 2.1\%$ en peso, o el $4.5 \pm 2.4\%$ en peso, o el $5.0 \pm 2.4\%$ en peso, o el $5.5 \pm 2.9\%$ en peso, o el $6.0 \pm 2.9\%$ en peso; y en particular $2.0 \pm 0.7\%$ en peso, o el $2.5 \pm 1.2\%$ en peso, o el $3.0 \pm 1.1\%$ en peso, o el $3.5 \pm 1.6\%$ en peso, o el $4.0 \pm 1.8\%$ en peso, o el $4.5 \pm 2.0\%$ en peso, o el $5.0 \pm 1.9\%$ en peso, o el $5.5 \pm 2.4\%$ en peso, o el $6.0 \pm 2.3\%$ en peso; en cada caso con base en el peso total de las partículas.

En una modalidad preferida, el contenido del compuesto farmacológicamente activo queda dentro de la

variación del $10\pm 6\%$ en peso, de mayor preferencia del $10\pm 5\%$ en peso, todavía de mayor preferencia del $10\pm 4\%$ en peso, con la máxima preferencia del $10\pm 3\%$ en peso, y en particular del $10\pm 2\%$ en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas. En otra modalidad preferida, el contenido de compuesto farmacológicamente activo queda dentro de la variación del $15\pm 6\%$ en peso, de mayor preferencia del $15\pm 5\%$ en peso, todavía de mayor preferencia del $15\pm 4\%$ en peso, con la máxima preferencia del $15\pm 3\%$ en peso, y en particular del $15\pm 2\%$ en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas. En una modalidad preferida adicional, el contenido del compuesto farmacológicamente activo queda dentro de la variación del $20\pm 6\%$ en peso, de mayor preferencia del $20\pm 5\%$ en peso, todavía de mayor preferencia del $20\pm 4\%$ en peso, con la máxima preferencia del $20\pm 3\%$ en peso, y en particular del $20\pm 2\%$ en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas. En otra modalidad preferida, el contenido de compuesto farmacológicamente activo queda dentro de la variación del $25\pm 6\%$ en peso, de mayor preferencia del $25\pm 5\%$ en peso, todavía de mayor preferencia del $25\pm 4\%$ en peso, con la máxima preferencia del $25\pm 3\%$ en peso, y en

particular del $25\pm 2\%$ en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas.

El experto puede determinar fácilmente una cantidad adecuada del compuesto farmacológicamente activo a incluir en una forma de dosificación farmacéutica. Por ejemplo, en el caso de los analgésicos, la cantidad total del compuesto farmacológicamente activo presente en la forma de dosificación farmacéutica es aquella suficiente para proporcionar analgesia. La cantidad total del compuesto farmacológicamente activo administrado a un paciente en una dosis variará, dependiendo de muchos factores entre los que se incluyen la naturaleza del compuesto farmacológicamente activo, el peso del paciente, la gravedad del dolor, la naturaleza de los otros agentes terapéuticos que serán administrados etc.

En una modalidad preferida, el compuesto farmacológicamente activo está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 2.5 ± 1 mg, 5.0 ± 2.5 mg, 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 está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 2.5 ± 1 mg, 5.0 ± 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, 5 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, 10 175 ± 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 15 compuesto farmacológicamente activo es tapentadol, de preferencia su sal de HCl, y la forma de dosificación farmacéutica 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 20 de preferencia está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 25 a 100 mg.

En una modalidad particularmente preferida, el compuesto farmacológicamente activo es oximorfona, de preferencia su sal de HCl, y la forma de dosificación 25 farmacéutica 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 de preferencia está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 5 a 40 mg. En otra
5 modalidad particularmente preferida, el compuesto farmacológicamente activo es oximorfona, de preferencia su sal de HCl, y la forma de dosificación farmacéutica se adapta para administración una vez al día. En esta modalidad, el compuesto farmacológicamente activo de
10 preferencia está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 10 a 80 mg.

En otra modalidad particularmente preferida, el compuesto farmacológicamente activo es oxicodona, de preferencia su sal de HCl, y la forma de dosificación
15 farmacéutica 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 de preferencia está contenido en la dosificación farmacéutica en una cantidad de 5 a 80 mg.

20 Todavía en otra modalidad particularmente preferida, el compuesto farmacológicamente activo es hidromorfona, de preferencia su HCl, y la forma de dosificación farmacéutica se adapta para administración una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o con mayor
25 frecuencia. En esta modalidad, el compuesto

farmacológicamente activo de preferencia está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 2 a 52 mg. En otra modalidad particularmente preferida, el compuesto farmacológicamente activo es hidromorfona, de preferencia su HCl, y la forma de dosificación farmacéutica 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 de preferencia está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 4 a 104 mg.

Todavía otra modalidad particularmente preferida, el compuesto farmacológicamente activo es hidrocodona, de preferencia su sal de bitartrato, y la forma de dosificación farmacéutica 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 de preferencia está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 2.5 a 10 mg.

Las partículas presentes en las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención de preferencia comprenden del 3 al 75% en peso del compuesto farmacológicamente activo, de mayor preferencia del 5 al 70% en peso de compuesto farmacológicamente activo, todavía de mayor preferencia del 7.5 al 65% en peso de compuesto

farmacológicamente activo, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas.

De preferencia, el contenido del compuesto farmacológicamente activo es al menos del 25% en peso, de mayor preferencia al menos del 30% en peso, todavía de mayor preferencia al menos del 35% en peso, incluso de mayor preferencia al menos del 40% en peso, con la máxima preferencia al menos del 45% en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas.

De preferencia, el contenido del compuesto farmacológicamente activo es a un máximo del 70% en peso, de mayor preferencia a un máximo del 65% en peso, todavía de mayor preferencia a un máximo del 60% en peso, incluso de mayor preferencia a un máximo del 55% en peso, con la máxima preferencia a un máximo del 50% en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas.

En una modalidad preferida, el contenido del compuesto farmacológicamente activo queda dentro de la variación del $35 \pm 30\%$ en peso, de mayor preferencia del $35 \pm 25\%$ en peso, todavía de mayor preferencia del $35 \pm 20\%$ en peso, incluso de mayor preferencia del $35 \pm 15\%$ en peso, con la máxima preferencia del $35 \pm 10\%$ en peso, y en particular

del 35±5% en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas. En otra modalidad preferida, el contenido del compuesto farmacológicamente activo está dentro de la

5 variación del 45±30% en peso, de mayor preferencia del 45±25% en peso, todavía de mayor preferencia del 45±20% en peso, incluso de mayor preferencia del 45±15% en peso, con la máxima preferencia del 45±10% en peso, y en particular del 45±5% en peso, con base en el peso total de la forma de

10 dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas. Todavía en otra modalidad preferida, el contenido del compuesto farmacológicamente activo queda dentro de la variación del 55±30% en peso, de mayor preferencia del 55±25% en peso, todavía de mayor

15 preferencia del 55±20% en peso, incluso de mayor preferencia del 55±15% en peso, con la máxima preferencia del 55±10% en peso, y en particular del 55±5% en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las

20 partículas.

El compuesto farmacológicamente activo que se incluye en la preparación de las formas de dosificación farmacéutica para la invención de preferencia tiene un tamaño de partícula promedio menor de 500 micras, todavía

25 de mayor preferencia menor de 300 micras, incluso de mayor

preferencia menor de 200 ó 100 micras. No existe un límite inferior sobre el tamaño de partícula promedio y éste puede ser, por ejemplo, de 50 micras. El tamaño de partícula de los compuestos farmacológicamente activos se puede determinar mediante cualquier técnica convencional en este campo, por ejemplo dispersión de luz láser, análisis por tamiz, microscopía de luz o análisis de imágenes. Hablando en general, se prefiere que la mayor dimensión de la partícula del compuesto farmacológicamente activo sea menor que el tamaño de la partícula (por ejemplo menor que la dimensión más pequeña de las partículas).

Un experto sabrá la forma de determinar los parámetros farmacocinéticos tales como $t_{1/2}$, T_{max} , C_{max} , AUC y la biodisponibilidad. Para los fines de la descripción, los parámetros farmacocinéticos, que se pueden determinar a partir de las concentraciones plasmáticas en sangres del 3-(2-dimetiaminometilciclohexil)fenol se definen como sigue:

C_{max}	Concentración máxima medida en plasma del ingrediente activo después de una sola administración ($\equiv$ <i>nivel en plasma pico</i> promedio)
t_{max}	Intervalo de tiempo a partir de la administración del ingrediente activo hasta que se alcanza la C_{max}
AUC	Área total de la curva de concentración/tiempo en plasma incluyendo la sub-área a partir del valor final medido extrapolado con la infinidad
$t_{1/2}$	Vida media

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

Un experto en la técnica sabe la forma en que se pueden calcular los parámetros farmacocinéticos del ingrediente activo a partir de las concentraciones medidas del ingrediente activo en el plasma en sangre. Junto con esto, se puede hacer referencia, por ejemplo, a Willi Cawello (ed.) *Parameters for Compartment-free Pharmacokinetics*, Shaker Verlag Aachen (1999).

En una modalidad preferida, el compuesto farmacológicamente activo es tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, por ejemplo el clorhidrato. De preferencia, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona una biodisponibilidad absoluta media de tapentadol de al menos el 22%, de mayor preferencia al menos el 24%, todavía de mayor preferencia al menos el 26%, incluso de mayor preferencia al menos el 28%, con la máxima preferencia al menos el 30%, y en particular al menos el 32%. $T_{\max}$ de tapentadol de preferencia queda dentro de la variación de 1.25 ± 1.20 h, de mayor preferencia de 1.25 ± 1.00 h, todavía de mayor preferencia de 1.25 ± 0.80 h, incluso de mayor preferencia de 1.25 ± 0.60 h, con la máxima preferencia de 1.25 ± 0.40 h, y en particular de 1.25 ± 0.20 h. $t_{1/2}$ de

tapentadol de preferencia queda dentro de la variación de 4.0 ± 2.8 h, de mayor preferencia de 4.0 ± 2.4 h, todavía de mayor preferencia de 4.0 ± 2.0 h, incluso de mayor preferencia de 4.0 ± 1.6 h, con la máxima preferencia de 4.0 ± 1.2 h, y en particular de 4.0 ± 0.8 h. De preferencia, cuando se normaliza a una dosis de 100 mg de tapentadol, la $C_{\max}$ de tapentadol de preferencia queda dentro de la variación de 90 ± 85 ng/mL, de mayor preferencia de 90 ± 75 ng/mL, todavía de mayor preferencia de 90 ± 65 ng/mL, incluso de mayor preferencia de 90 ± 55 ng/mL, con la máxima preferencia de 90 ± 45 ng/mL, y en particular de 90 ± 35 ng/mL; y/o la AUC de tapentadol de preferencia queda dentro de la variación de 420 ± 400 ng/mL·h, de mayor preferencia de 420 ± 350 ng/mL·h, todavía de mayor preferencia de 420 ± 300 ng/mL·h, incluso de mayor preferencia de 420 ± 250 ng/mL·h, con la máxima preferencia de 420 ± 200 ng/mL·h, y en particular de 420 ± 150 ng/mL·h.

En otra modalidad preferida, el compuesto farmacológicamente activo es oxicodona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, por ejemplo el clorhidrato. De preferencia, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona una biodisponibilidad absoluta media de oxicodona de al menos el 40%, de mayor preferencia al menos el 45%, todavía de mayor preferencia al menos el 50%, incluso de mayor

preferencia al menos el 55%, con la máxima preferencia al menos el 60%, y en particular al menos el 70%. $T_{\max}$ de la oxicodona de preferencia queda dentro de la variación de 2.6 ± 2.5 h, de mayor preferencia de 2.6 ± 2.0 h, todavía de mayor preferencia de 2.6 ± 1.8 h, incluso de mayor preferencia de $2.6 \pm 0.1.6$ h, con la máxima preferencia de 2.6 ± 1.4 h, y en particular de 2.6 ± 1.2 h. $t_{1/2}$ de oxicodona de preferencia queda dentro de la variación de 3.8 ± 3.5 h, de mayor preferencia de 3.8 ± 3.0 h, todavía de mayor preferencia de 3.8 ± 2.5 h, incluso de mayor preferencia de 3.8 ± 2.0 h, con la máxima 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, la $C_{\max}$ de oxicodona de preferencia queda dentro de la variación de 40 ± 35 ng/mL, de mayor preferencia de 40 ± 30 ng/mL, todavía de mayor preferencia de 40 ± 25 ng/mL, incluso de mayor preferencia de 40 ± 20 ng/mL, con la máxima preferencia de 40 ± 15 ng/mL, y en particular de 40 ± 10 ng/mL; y/o la AUC de oxicodona de preferencia queda dentro de la variación de 270 ± 250 ng/mL·h, de mayor preferencia de 270 ± 200 ng/mL·h, todavía de mayor preferencia de 270 ± 150 ng/mL·h, incluso de mayor preferencia de 270 ± 100 ng/mL·h, con la máxima preferencia de 270 ± 75 ng/mL·h, y en particular de 270 ± 50 ng/mL·h.

Todavía en otra modalidad preferida, el compuesto

farmacológicamente activo es hidrocodona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, por ejemplo el bitartrato. $T_{\max}$ de la hidrocodona de preferencia queda dentro de la variación de 1.3 ± 1.2 h, de mayor preferencia de 1.3 ± 1.0 h, todavía de mayor preferencia de 1.3 ± 0.8 h, incluso de mayor preferencia de 1.3 ± 0.6 h, con la máxima preferencia de 1.3 ± 0.4 h, y en particular de 1.3 ± 0.2 h. $t_{1/2}$ de la hidrocodona de preferencia queda dentro de la variación de 3.8 ± 3.5 h, de mayor preferencia de 3.8 ± 3.0 h, todavía de mayor preferencia de 3.8 ± 2.5 h, incluso de mayor preferencia de 3.8 ± 2.0 h, con la máxima preferencia de 3.8 ± 1.5 h, y en particular de 3.8 ± 1.0 h.

Todavía en otra modalidad preferida, el compuesto farmacológicamente activo es morfina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, por ejemplo el sulfato. De preferencia, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona una biodisponibilidad absoluta media de morfina de al menos el 15%, de mayor preferencia al menos el 20%, todavía de mayor preferencia al menos el 25%, incluso de mayor preferencia al menos el 30%, con la máxima preferencia al menos el 35%, y en particular al menos el 40%. $T_{\max}$ de morfina de preferencia queda dentro de la variación de 0.625 ± 0.60 h, de mayor preferencia el 0.625 ± 0.50 h, todavía de mayor preferencia el 0.625 ± 0.40 h, incluso de mayor preferencia

el 0.625 ± 0.30 h, con la máxima preferencia el 0.625 ± 0.20 h, y en particular el 0.625 ± 0.15 h. De preferencia, cuando se normaliza a una dosis de 30 mg de sulfato de morfina, la $C_{\max}$ de la morfina de preferencia queda dentro de la
5 variación de 25 ± 20 ng/mL, de mayor preferencia de 25 ± 15 ng/mL, todavía de mayor preferencia de 25 ± 10 ng/mL, incluso de mayor preferencia de 25 ± 5 ng/mL; y/o la AUC de la morfina de preferencia queda dentro de la variación de 50 ± 45 ng/mL·h, de mayor preferencia de 50 ± 40 ng/mL·h,
10 todavía de mayor preferencia de 50 ± 35 ng/mL·h, incluso de mayor preferencia de 50 ± 30 ng/mL·h, con la máxima preferencia de 50 ± 25 ng/mL·h, y en particular de 50 ± 20 ng/mL·h.

Todavía en otra modalidad preferida, el compuesto
15 farmacológicamente activo es anfetamina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma. $T_{\max}$ de la anfetamina de preferencia queda dentro de la variación de 1.7 ± 1.2 h, de mayor preferencia de 1.7 ± 1.0 h, todavía de mayor preferencia de 1.7 ± 0.8 h, incluso de mayor
20 preferencia de 1.7 ± 0.6 h, con la máxima preferencia de 1.7 ± 0.4 h, y en particular de 1.7 ± 0.2 h.

Todavía en otra modalidad preferida, el compuesto farmacológicamente activo es dex-anfetamina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, por ejemplo el
25 sulfato. $T_{\max}$ de la dex-anfetamina de preferencia queda

dentro de la variación de 3.0 ± 2.9 h, de mayor preferencia de 3.0 ± 2.5 h, todavía de mayor preferencia de 3.0 ± 2.1 h, incluso de mayor preferencia de 3.0 ± 1.7 h, con la máxima preferencia de 3.0 ± 1.3 h, y en particular de 3.0 ± 0.9 h. $t_{1/2}$ de dex-anfetamina de preferencia queda dentro de la variación de 10 ± 6.0 h, de mayor preferencia de 10 ± 5.0 h, todavía de mayor preferencia de 10 ± 4.0 h, incluso de mayor preferencia de 10 ± 3.0 h, con la máxima preferencia de 10 ± 2.0 h, y en particular de 10 ± 1.0 h.

Las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención también pueden comprender uno o más compuestos farmacológicamente activos adicionales. El compuesto farmacológicamente activo adicional puede ser susceptible al abuso u otro farmacéutico. Los compuestos farmacológicamente activos adicionales pueden estar presentes dentro de las partículas ("intragranular") o dentro de la matriz ("extragranular"). Cuando está presente intragranularmente un compuesto farmacológicamente activo adicional, éste puede estar presente ya sea en combinación con uno o más compuestos farmacológicamente activos dentro de las mismas partículas o en una población discreta de partículas sola y separadas de cualesquiera otros compuestos farmacológicamente activos presentes en la forma de dosificación farmacéutica.

En una modalidad preferida, la forma de

dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, de preferencia las partículas, comprende un opiáceo (agonista) así como un antagonista opiáceo.

Puede estar presente cualquier antagonista opiáceo convencional, por ejemplo naltrexona o naloxona o sus sales farmacéuticamente aceptables. Naloxona, incluyendo sus sales, se prefiere particularmente. El antagonista opiáceo puede estar presente dentro de las partículas o dentro de la matriz. Alternativamente, el antagonista opiáceo se puede proporcionar en partículas por separado a los compuestos farmacológicamente activos. La composición preferida de estas partículas es la misma que la descrita para las partículas que contienen el compuesto farmacológicamente activo.

La proporción del agonista opiáceo al antagonista opiáceo en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención de preferencia es de 1:1 a 3:1 en peso, por ejemplo, 2:1 en peso.

En otra modalidad preferida, ni las partículas, ni la forma de dosificación farmacéutica comprenden ningún antagonista opiáceo.

La forma de dosificación farmacéutica resistente a alteraciones de acuerdo con la invención comprende una multitud de partículas que comprenden un óxido de polialquileno, en donde el contenido del óxido de

polialquileno es al menos del 25% en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas.

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

De preferencia, el óxido del polialquileno tiene un peso molecular promedio ponderado de al menos 500,000 g/mol. En una modalidad preferida, el óxido de polialquileno tiene un peso molecular promedio ponderado (M_w) o un peso molecular promedio de viscosidad (M_v) de al menos 750,000 g/mol, de preferencia al menos 1,000,000 g/mol o al menos 2,500,000 g/mol, de mayor preferencia en la variación de 1,000,000 g/mol a 15,000,000 g/mol, y con la máxima preferencia en la variación de 5,000,000 g/mol a 10,000,000 g/mol. Los métodos adecuados para determinar M_w y M_v se conocen por un experto en la técnica. M_v de preferencia se determina mediante mediciones reológicas, mientras que M_w se puede determinar mediante cromatografía de permeación en gel (GPC).

El óxido de polialquileno puede comprender un solo óxido de polialquileno que tenga 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 el mismo peso molecular promedio, o polímeros de diferente naturaleza química así como diferente peso molecular.

Para los fines de la especificación, un polialquilenglicol tiene un peso molecular de hasta 20,000 g/mol, mientras que un óxido de polialquilenos tiene un peso molecular de más de 20,000 g/mol. En una modalidad preferida, el peso promedio sobre todos los pesos moleculares de todos los óxidos de polialquilenos que están contenidos en la forma de dosificación farmacéutica es al menos 200,000 g/mol. De esta forma, los polialquilenglicoles, en su caso, de preferencia no se toman en consideración cuando se está determinando el peso molecular promedio ponderado del óxido de polialquilenos.

En una modalidad preferida, el óxido de polialquilenos se distribuye homogéneamente en las partículas de acuerdo con la invención. De preferencia, el compuesto farmacológicamente activo y el óxido de polialquilenos se distribuyen íntimamente de manera homogénea en las partículas de tal forma que las partículas no contengan ningún segmento donde esté presente ya sea el compuesto farmacológicamente activo en ausencia del óxido

de polialquileno o donde esté presente el óxido de polialquileno en ausencia del compuesto farmacológicamente activo.

Cuando las partículas están recubiertas por películas, el óxido de polialquileno de preferencia se distribuye homogéneamente en el núcleo de las partículas, es decir el recubrimiento de película de preferencia no contiene óxido de polialquileno. No obstante, el recubrimiento de película como tal por supuesto puede contener uno o más polímeros, los cuales sin embargo, de preferencia difieren del óxido de polialquileno contenido en el núcleo.

El óxido de polialquileno puede estar combinado con uno o más diferentes polímeros seleccionados del grupo que consiste de óxido de polialquileno, de preferencia polimetileno, óxido de polietileno, óxido de polipropileno; polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, policarbonato, poliestireno, polivinilpirrolidona, poli(alc)acrilato, poli(ácidos hidroxigrasos), 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, poliláctido, poliacetal (por ejemplo polisacáridos opcionalmente con cadenas laterales

modificadas), poliláctido/glicólido, polilactona, poliglicólido, poliortoéster, polianhídrido, polímeros en bloque de polietilenglicol y tereftalato de polibutileno (Polyactive®), polianhídrido (Polifeprosan), copolímeros de los mismos, copolímeros en bloque de los mismos (por ejemplo, Poloxamer®), y mezclas de al menos dos de los polímeros establecidos, u otros polímeros con las características anteriores.

De preferencia, la dispersidad de peso molecular es M_w/M_n del óxido de polialquileno queda dentro de la variación de 2.5 ± 2.0 , de mayor preferencia de 2.5 ± 1.5 , todavía de mayor preferencia de 2.5 ± 1.0 , incluso de mayor preferencia de 2.5 ± 0.8 , con la máxima preferencia de 2.5 ± 0.6 , y en particular de 2.5 ± 0.4 .

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, todavía de mayor preferencia de 600 a 17,600 cP y con la máxima preferencia de 4,500 a 17,600 cP, medida en un 5% en peso de solución acuosa utilizando un viscosímetro Brookfield modelo RVF (husillo No. 2/velocidad rotacional 2 rpm); de 400 a 4,000 cP, de mayor preferencia de 400 a 800 cP o de 2,000 a 4,000 cP, medida en un 2% en peso de solución acuosa utilizando el viscosímetro establecido (husillo No. 1 ó 3/velocidad rotacional 10 rpm); o de 1,650 a 10,000 cP, de mayor

preferencia de 1,650 a 5,500 cP, de 5,500 a 7,500 cP o de 7,500 a 10,000 cP, medida en 1% en peso de solución acuosa utilizando el viscosímetro establecido (husillo No. 2/velocidad rotacional 2 rpm).

5 El óxido de polietileno que es adecuado para utilizarse en las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está disponible comercialmente de Dow. Por ejemplo, Polyox WSR N-12K, Polyox N-60K, Polyox WSR 301 NF or Polyox WSR 303NF se pueden utilizar en las
10 formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención. Para detalles relacionados con las propiedades de estos productos, se puede hacer referencia a por ejemplo la especificación del producto.

 De preferencia, el contenido del óxido de polialquileno queda dentro de la variación del 25 al 80% en
15 peso, de mayor preferencia del 25 al 75% en peso, todavía de mayor preferencia del 25 al 70% en peso, incluso de mayor preferencia del 25 a 65% en peso, con la máxima preferencia del 30 al 65% en peso y en particular del 35 al
20 65% en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas. En una modalidad preferida, el contenido del óxido de polialquileno es al menos del 30% en peso, de mayor preferencia al menos del 35% en peso, todavía de
25 mayor preferencia al menos del 40% en peso, incluso de

mayor preferencia al menos del 45% en peso y en particular al menos del 50% en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas.

5 En una modalidad preferida, el contenido general del óxido de polialquileno queda dentro de la variación del $35\pm 8\%$ en peso, de mayor preferencia del $35\pm 6\%$ en peso, con la máxima preferencia del $35\pm 4\%$ en peso, y en particular del $35\pm 2\%$ en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas. En otra modalidad preferida, el contenido general del óxido de polialquileno queda dentro de la variación del $40\pm 12\%$ en peso, de mayor preferencia del $40\pm 10\%$ en peso, con la máxima preferencia del $40\pm 7\%$ en peso, y en particular del $40\pm 3\%$ en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas. Todavía en otra modalidad preferida, el contenido general del óxido de polialquileno queda dentro de la variación del $45\pm 16\%$ en peso, de mayor preferencia del $45\pm 12\%$ en peso, con la máxima preferencia del $45\pm 8\%$ en peso, y en particular del $45\pm 4\%$ en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas. Todavía en otra modalidad preferida, el contenido general de óxido del polialquileno queda dentro

de la variación del $50\pm 20\%$ en peso, de mayor preferencia del $50\pm 15\%$ en peso, con la máxima preferencia del $50\pm 10\%$ en peso, y en particular del $50\pm 5\%$ en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas. En una modalidad preferida adicional, el contenido general del óxido de polialquileno queda dentro de la variación del $55\pm 20\%$ en peso, de mayor preferencia del $55\pm 15\%$ en peso, con la máxima preferencia del $55\pm 10\%$ en peso, y en particular del $55\pm 5\%$ en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas. Todavía en una modalidad preferida adicional, el contenido general del óxido de polialquileno queda dentro de la variación del $60\pm 20\%$ en peso, de mayor preferencia del $60\pm 15\%$ en peso, con la máxima preferencia del $60\pm 10\%$ en peso, y en particular del $60\pm 5\%$ en peso. En un modalidad preferida adicional, el contenido general del óxido de polialquileno queda dentro de la variación del $65\pm 20\%$ en peso, de mayor preferencia del $65\pm 15\%$ en peso, y con la máxima preferencia del $65\pm 10\%$ en peso, y en particular del $65\pm 5\%$ en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas.

De preferencia, la proporción en peso relativo del óxido de polialquileno al compuesto farmacológicamente

activo queda dentro de la variación de 30:1 a 1:10, de mayor preferencia de 20:1 a 1:1, todavía de mayor preferencia de 15:1 a 5:1, incluso de mayor preferencia de 14:1 a 6:1, con la máxima preferencia de 13:1 a 7:1, y en particular de 12:1 a 8:1.

La forma de dosificación farmacéutica resistente a alteraciones de acuerdo con la invención comprende una multitud de partículas que comprenden un desintegrante, en donde el contenido del desintegrante es mayor del 5.0% en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas.

En una modalidad preferida, en particular cuando la forma de dosificación farmacéutica es una cápsula, la forma de dosificación farmacéutica contiene la cantidad total del desintegrante dentro de las partículas, es decir fuera de las partículas de preferencia no hay un desintegrante. Además, el desintegrante de preferencia se distribuye homogéneamente en las partículas. De preferencia, cuando las partículas están recubiertas, el recubrimiento no contiene un desintegrante.

En otra modalidad preferida, en particular cuando la forma de dosificación farmacéutica es una tableta, la forma de dosificación farmacéutica contiene el desintegrante dentro de las partículas así como fuera de

las partículas. En una modalidad preferida, la naturaleza del desintegrante dentro de la partícula es idéntica a la naturaleza del desintegrante fuera de las partículas. Sin embargo, también son posibles de acuerdo con la invención
5 diferentes desintegrantes dentro de las partículas y fuera de las partículas. Además, el desintegrante de preferencia se distribuye homogéneamente en las partículas. De preferencia, cuando las partículas están recubiertas, el recubrimiento no contiene ningún desintegrante.

10 Los desintegrantes adecuados son conocidos por el experto y de preferencia se seleccionan del grupo que consiste de polisacáridos, almidones, derivado de almidón, derivado celulosa, polivinilpirrolidonas, acrilatos, sustancias para escape de gases, y mezclas de cualquiera de
15 los anteriores.

Los almidones preferidos incluyen de manera enunciativa "almidón estándar" (por ejemplo almidón de maíz natural) y almidón pregelatinizado (por ejemplo almidón 1500).

20 Los derivado de almidón preferidos incluyen de manera enunciativa glicolato de almidón de sodio (almidón de carboximetilo sódico, por ejemplo Vivastar®).

Los derivado de celulosa preferidos incluyen de manera enunciativa croscarmelosa de sodio (=
25 carboximetilcelulosa de sodio reticulada; por ejemplo

Vivasol®), carmelosa de calcio (carboximetilcelulosa de calcio), carmelosa de sodio (carboximetilcelulosa de sodio), carmelosa de sodio baja sustituida (carboximetilcelulosa de sodio baja sustituida; grado promedio de sustitución (DS) 0.20 a 0.40, Mr 80,000 a 600,000 g/mol, CAS 9004-32-4, E 466), hidroxipropilcelulosa baja sustituida (que tenga un contenido de grupos propilo dentro de la variación del 5 a 16%; CAS 9004-64-2).

Los acrilatos preferidos incluyen de manera enunciativa carbopol.

Las polivinilpirrolidonas preferidas incluyen de manera enunciativa crospovidona (PVP Cl).

Las sustancias para escape de gases preferidas incluyen de manera enunciativa bicarbonato de sodio.

Los desintegrantes preferidos incluyen de manera enunciativa carboximetilcelulosa de sodio reticulada (Na-CMC) (por ejemplo, Croscarmelosa, Vivasol®, Ac-Di-Sol®); caseína reticulada (por ejemplo Esma-Spreng®); mezclas de polisacáridos obtenidas a partir de granos de soya (por ejemplo, Emcosoy®); almidón de maíz o almidón de maíz pre-tratado (por ejemplo Amijel®); ácido algínico, alginato de sodio, alginato de calcio; polivinilpirrolidona (PVP) (por ejemplo Kollidone®, Polyplasdone®, Polydone®); polivinilpirrolidona reticulada (PVP CI) (por ejemplo Polyplasdone® XL); almidón y almidón pre-tratado tal como

almidón de carboximetilo sódico (= glicolato de almidón de sodio, por ejemplo Explotab®, Prejel®, Primotab® ET, Starch® 1500, Ulmatryl®), y las mezclas de los mismos. Los polímeros reticulados son desintegrantes particularmente preferidos, en especial la carboximetilcelulosa de sodio reticulada (Na-CMC) o la polivinilpirrolidona reticulada (PVP CI).

Los desintegrantes particularmente preferidos se seleccionan del grupo que consiste de:

- 10 - carboximetilcelulosa de sodio reticulada (Na-CMC) (por ejemplo Croscarmelosa, Vivasol®, Ac-Di-Sol®);
- caseína reticulada (por ejemplo Esma-Spreng®);
- ácido algínico, alginato de sodio, alginato
- 15 de calcio;
- mezclas de polisacáridos obtenidas a partir de granos de soya (por ejemplo Emcosoy®);
- almidón y almidón pre-tratado tal como almidón de carboximetilo sódico (= glicolato de almidón de
- 20 sodio, por ejemplo Explotab®, Prejel®, Primotab® ET, Starch® 1500, Ulmatryl®);
- almidón de maíz o almidón de maíz pre-tratado (por ejemplo Amijel®);
- y mezclas de cualquiera de los anteriores.

25 De preferencia, el contenido del desintegrante es

al menos del 6.0% en peso, al menos el 7.0% en peso, al menos el 8.0% en peso, al menos el 9.0% en peso, o al menos el 10% en peso, de mayor preferencia al menos el 12% en peso, todavía de mayor preferencia al menos el 14% en peso, todavía de mayor preferencia al menos el 15% en peso, incluso de preferencia al menos el 16% en peso, con la máxima preferencia al menos el 18% en peso, y en particular al menos el 19% en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas.

Se ha encontrado sorprendentemente que el contenido del desintegrante típicamente tiene un óptimo en el cual se proporciona el mejor equilibrio de las propiedades de liberación inmediata por un lado y la resistencia contra la extracción por solventes por el otro. El óptimo puede variar, aunque de preferencia queda dentro de la variación de entre aproximadamente el 10% en peso a aproximadamente 20% en peso, con relación al peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas.

En las modalidades preferidas, el contenido del desintegrante en la forma de dosificación farmacéutica queda dentro de la variación del $15 \pm 9.0\%$ en peso, de mayor preferencia del $15 \pm 8.5\%$ en peso, todavía de mayor preferencia del $15 \pm 8.0\%$ en peso, todavía de mayor

preferencia del $15 \pm 7.5\%$ en peso, con la máxima preferencia del $15 \pm 7.0\%$ en peso, y en particular del $15 \pm 6.5\%$ en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas. Todavía en otra modalidad preferida, el contenido del desintegrante en la forma de dosificación farmacéutica queda dentro de la variación del $15 \pm 6.0\%$ en peso, de mayor preferencia del $15 \pm 5.5\%$ en peso, todavía de mayor preferencia del $15 \pm 5.0\%$ en peso, incluso de mayor preferencia del $15 \pm 4.5\%$ en peso, con la máxima preferencia del $15 \pm 4.0\%$ en peso, y en particular del $15 \pm 3.5\%$ en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas. En otra modalidad preferida, el contenido del desintegrante en la forma de dosificación farmacéutica queda dentro de la variación del $15 \pm 3.0\%$ en peso, de mayor preferencia del $15 \pm 2.5\%$ en peso, todavía de mayor preferencia del $15 \pm 2.0\%$ en peso, incluso de mayor preferencia del $15 \pm 1.5\%$ en peso, con la máxima preferencia del $15 \pm 1.0\%$ en peso, y en particular del $15 \pm 0.5\%$ en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas.

En otra modalidad preferida, el contenido del desintegrante en la forma de dosificación farmacéutica

queda dentro de la variación del $20 \pm 15\%$ en peso o el $20 \pm 14\%$ en peso, de mayor preferencia del $20 \pm 13\%$ en peso, todavía de mayor preferencia del $20 \pm 12\%$ en peso, incluso de mayor preferencia del $20 \pm 11\%$ en peso, con la máxima preferencia del $20 \pm 10\%$ en peso, y en particular del $20 \pm 9.5\%$ en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas. En otra modalidad preferida, el contenido del desintegrante en la forma de dosificación farmacéutica queda dentro de la variación del $20 \pm 9.0\%$ en peso, de mayor preferencia del $20 \pm 8.5\%$ en peso, todavía de mayor preferencia del $20 \pm 8.0\%$ en peso, incluso de mayor preferencia del $20 \pm 7.5\%$ en peso, con la máxima preferencia del $20 \pm 7.0\%$ en peso, y en particular del $20 \pm 6.5\%$ en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas. Todavía en otra modalidad preferida, el contenido del desintegrante en la forma de dosificación farmacéutica queda dentro de la variación del $20 \pm 6.0\%$ en peso, de mayor preferencia del $20 \pm 5.5\%$ en peso, todavía de mayor preferencia del $20 \pm 5.0\%$ en peso, incluso de mayor preferencia del $20 \pm 4.5\%$ en peso, con la máxima preferencia del $20 \pm 4.0\%$ en peso, y en particular del $20 \pm 3.5\%$ en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las

partículas. En otra modalidad preferida, el contenido del desintegrante en la forma de dosificación farmacéutica queda dentro de la variación del $20 \pm 3.0\%$ en peso, de mayor preferencia del $20 \pm 2.5\%$ en peso, todavía de mayor preferencia del $20 \pm 2.0\%$ en peso, incluso de mayor preferencia del $20 \pm 1.5\%$ en peso, con la máxima preferencia del $20 \pm 1.0\%$ en peso, y en particular del $20 \pm 0.5\%$ en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas.

Todavía en otra modalidad preferida, el contenido del desintegrante en la forma de dosificación farmacéutica queda dentro de la variación del $25 \pm 9.0\%$ en peso, de mayor preferencia del $25 \pm 8.5\%$ en peso, todavía de mayor preferencia del $25 \pm 8.0\%$ en peso, incluso de mayor preferencia del $25 \pm 7.5\%$ en peso, con la máxima preferencia del $25 \pm 7.0\%$ en peso, y en particular del $25 \pm 6.5\%$ en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas. Todavía en otra modalidad preferida, el contenido del desintegrante en la forma de dosificación farmacéutica queda dentro de la variación del $25 \pm 6.0\%$ en peso, de mayor preferencia del $25 \pm 5.5\%$ en peso, todavía de mayor preferencia del $25 \pm 5.0\%$ en peso, incluso de mayor preferencia del $25 \pm 4.5\%$ en peso, con la máxima preferencia

del $25 \pm 4.0\%$ en peso, y en particular del $25 \pm 3.5\%$ en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas. En otra modalidad preferida, el contenido del desintegrante en la forma de dosificación farmacéutica queda dentro de la variación del $25 \pm 3.0\%$ en peso, de mayor preferencia del $25 \pm 2.5\%$ en peso, todavía de mayor preferencia del $25 \pm 2.0\%$ en peso, incluso de mayor preferencia del $25 \pm 1.5\%$ en peso, con la máxima preferencia del $25 \pm 1.0\%$ en peso, y en particular del $25 \pm 0.5\%$ en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas.

Cuando la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene más de un solo desintegrante, por ejemplo una mezcla de dos desintegrantes diferentes, los porcentajes anteriores de preferencia se refieren al contenido total de desintegrantes.

De preferencia, la proporción en peso relativo del óxido del polialquileno al desintegrante queda dentro de la variación de 8:1 a 1:5, de mayor preferencia de 7:1 a 1:4, todavía de mayor preferencia de 6:1 a 1:3, todavía de mayor preferencia de 5:1 a 1:2, con la máxima preferencia de 4:1 a 1:1, y en particular de 3:1 a 2:1.

De preferencia, la proporción en peso relativo

del ingrediente farmacológicamente activo al desintegrante queda dentro de la variación de 4:1 a 1:10, de mayor preferencia de a 1:9, todavía de mayor preferencia de 2:1 a 1:8, incluso de mayor preferencia de 1:1 a 1:7, con la máxima preferencia de 1:2 a 1:6, y en particular de 1:3 a 1:5.

La forma de dosificación farmacéutica puede contener un solo desintegrante o una mezcla de diferentes desintegrantes. De preferencia, la forma de dosificación farmacéutica contiene un solo desintegrante.

De preferencia, la forma de dosificación farmacéutica y/o las partículas de acuerdo con la invención adicionalmente comprenden un agente gelificante que de preferencia es un polisacárido.

Mientras que el agente gelificante principalmente puede contribuir a la resistencia general contra la extracción por solventes de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, se ha encontrado inesperadamente que uno o más desintegrantes en cantidades comparativamente altas en combinación con uno o más agentes gelificantes son de ventaja particular con respecto a esto. Se ha encontrado sorprendentemente que la combinación de uno o más desintegrantes en las cantidades comparativamente altas con uno o más agentes gelificantes es robusta contra la variación del ingrediente farmacológicamente activo. De

esta forma, de acuerdo con la presente invención intercambiar un ingrediente farmacológicamente activo determinado por otro ingrediente farmacológicamente activo de preferencia no altera sustancialmente la resistencia
5 general contra la extracción por solventes de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención

En el sentido como se utiliza en la presente el término "agente gelificante" se utiliza para hacer referencia a un compuesto que, con el contacto con un
10 solvente (por ejemplo agua), absorbe el solvente y se hincha, formando con esto una sustancia viscosa o semi-viscosa. Los agentes gelificantes preferidos no están reticulados. Esta sustancia puede moderar la degradación del compuesto farmacológicamente activo de las partículas
15 en medios tanto acuosos como alcohólicos acuosos. Con la hidratación total, una solución o dispersión viscosa espesa típicamente se produce y reduce significativamente y/o minimiza la cantidad del solvente libre que puede contener una cantidad del compuesto farmacológicamente activo
20 solubilizado, y que se puede extraer en una jeringa. El gel que se formó también puede reducir la cantidad general del compuesto farmacológicamente activo que se puede extraer con el solvente al atrapar el compuesto farmacológicamente activo dentro de la estructura del gel. De esta forma, el
25 agente gelificante puede desempeñar una función importante

para conferir resistencia a alteraciones a las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención.

Los agentes gelificantes incluyen polímeros farmacéuticamente aceptables, típicamente polímeros hidrofílicos, tales como hidrogeles. Los agentes representativos de agentes gelificantes incluyen gomas, similares a goma de xantano, carragenano, goma de algarroba, goma guar, de tragacanto, de acacia (goma arábiga), de karaya, de tara y de gelano; óxidos de polietileno, alcohol polivinílico, celulosa de hidroxipropilmetilo, carbómeros, ácidos poli(urónicos) y mezclas de los mismos.

De preferencia, el contenido del agente gelificante, de preferencia la goma de xantano, es de al menos el 1.0% en peso, de mayor preferencia al menos el 2.0% en peso, todavía de mayor preferencia al menos el 3.0% en peso, con la máxima preferencia al menos el 4.0% en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas.

De preferencia, el contenido del agente gelificante, de preferencia la goma de xantano, queda dentro de la variación de $5.0 \pm 4.5\%$ en peso, de mayor preferencia del $5.0 \pm 4.0\%$ en peso, todavía de mayor preferencia del $5.0 \pm 3.5\%$ en peso, incluso de mayor

preferencia del $5.0 \pm 3.0\%$ en peso, todavía incluso de mayor
preferencia del $5.0 \pm 2.5\%$ en peso, con la máxima preferencia
del $5.0 \pm 2.0\%$ en peso, y en particular del $5.0 \pm 1.5\%$ en peso,
con base en el peso total de la forma de dosificación
5 farmacéutica y/o con base en el peso total de las
partículas.

De preferencia, la proporción en peso relativo
del desintegrante: agente de gelano queda dentro de la
variación de 11:1 a 1:5, de mayor preferencia de 10:1 a
10 1:4, todavía de mayor preferencia de 9:1 a 1:3, incluso de
mayor preferencia de 8:1 a 1:2, todavía incluso de mayor
preferencia de 7:1 a 1:1, con la máxima preferencia de 6:1
a 2:1, y en particular de 5:1 a 3:1.

La forma de dosificación farmacéutica y/o las
15 partículas de acuerdo con la invención pueden contener
excipientes farmacéuticos adicionales contenidos
convencionalmente en las formas de dosificación
farmacéutica en cantidades convencionales, tales como
antioxidantes, conservadores, lubricante, plastificantes,
20 materiales de relleno, aglutinantes, y lo semejante.

El experto será capaz de determinar fácilmente
los excipientes adicionales adecuados así como las
cantidades de cada uno de estos excipientes. Los ejemplos
específicos de portadores y excipientes farmacéuticamente
25 aceptables que se pueden utilizar para formular las formas

de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se describen en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986).

De preferencia, la forma de dosificación farmacéutica y/o las partículas de acuerdo con la invención comprenden además 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 los derivado de los mismos, benzoato de coniferilo, ácido nordihidroguajarético, ésteres de ácido gálico, bisulfito de sodio, particularmente de preferencia butilhidroxitolueno o butilhidroxianisol y α -tocoferol. El antioxidante de preferencia está presente en cantidades del 0.01% en peso al 10% en peso, de mayor preferencia del 0.03% en peso al 5% en peso, con la máxima preferencia del 0.05% en peso al 2.5% en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas.

En una modalidad preferida, la forma de dosificación farmacéutica y/o las partículas de acuerdo con la invención comprenden además un ácido, de preferencia ácido cítrico. La cantidad de ácido de preferencia está en la variación del 0.01% en peso al 20% en peso, de mayor preferencia en la variación del 0.02% en peso al 10% en

peso, y todavía de mayor preferencia en la variación del 0.05% en peso al 5% en peso, y con la máxima preferencia en la variación del 0.1% en peso al 1.0% en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o
5 con base en el peso total de las partículas.

En una modalidad preferida, la forma de dosificación farmacéutica y/o las partículas de acuerdo con la invención comprenden además otro polímero el cual de preferencia se selecciona ésteres de celulosa y éteres de
10 celulosa, en particular hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

La cantidad del polímero adicional, de preferencia hidroxipropilmetilcelulosa, de preferencia varía del 0.1% en peso al 30% en peso, de mayor preferencia en la variación del 1.0% en peso al 20% en peso, con la
15 máxima preferencia en la variación del 2.0% en peso al 15% en peso, y en particular en la variación del 3.5% en peso al 10.5% en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas.

20 En una modalidad preferida, la proporción en peso relativo del óxido de polialquileno al polímero adicional queda dentro de la variación del $4.5 \pm 2:1$, de mayor preferencia del $4.5 \pm 1.5:1$, todavía de mayor preferencia del $4.5 \pm 1:1$, incluso de mayor preferencia del $4.5 \pm 0.5:1$, con
25 la máxima preferencia del $4.5 \pm 0.2:1$, y en particular del

4.5±0.1:1. En otra modalidad preferida, la proporción en peso relativo del óxido de polialquileno al polímero adicional queda dentro de la variación del 8±7:1, de mayor preferencia del 8±6:1, todavía de mayor preferencia del 8±5:1, incluso de mayor preferencia del 8±4:1, con la máxima preferencia del 8±3:1, y en particular del 8±2:1. Todavía en otra modalidad preferida, la proporción de peso relativa del óxido de polialquileno al polímero adicional queda dentro de la variación del 11±8:1, de mayor preferencia del 11±7:1, todavía de mayor preferencia del 11±6:1, incluso de mayor preferencia del 11±5:1, con la máxima preferencia del 11±4:1, y en particular del 11±3:1.

En otra modalidad preferida, la forma de dosificación farmacéutica y/o las partículas de acuerdo con la invención no contienen ningún polímero adicional junto con el óxido de polialquileno y opcionalmente, el polietilenglicol.

En una modalidad preferida, la forma de dosificación farmacéutica contiene al menos un lubricante. De preferencia, el lubricante está contenido en la forma de dosificación farmacéutica fuera de las partículas, es decir las partículas como tales de preferencia no contienen un lubricante. En otra modalidad preferida, la forma de dosificación farmacéutica no contiene ningún lubricante. Los lubricante especialmente preferidos se seleccionan de

estearato de

- magnesio y ácido esteárico;
- glicéridos de ácidos grasos, entre los que se incluyen monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos, y mezclas de los mismos; de preferencia de ácidos grasos de C_6 a C_{22} ; en especial se prefieren los 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 ácido graso y polioxietilenglicerol, tales como mezclas de mono-, di- y triésteres de glicerol y di- y monoésteres de macrogoles que tengan pesos moleculares dentro de la variación de 200 a 4000 g/mol, por ejemplo, macrogolglicerolcaprilcaprato, macrogolglicerol-laurato, macrogolglicerolococoato, macrogolglicerol-linoleato, macrogol-20-glicerolmonoestearato, macrogol-6-glicerolcaprilcaprato, macrogolglicerololeato; macrogolglicerolestearato, macrogolglicerolhidroxiestearato, y macrogolglicerolrizinoleato;
- glicéridos poliglicolizados, tales como el único conocido y disponible comercialmente con el nombre comercial "Labrasol";
- alcoholes grasos que pueden ser lineales o ramificados, tales como alcohol cetílico, alcohol

estearílico, alcohol cetilestearílico, 2-octildodecan-1-ol y 2-hexildecán-1-ol;

- polietilenglicoles que tengan un peso molecular entre 10,000 y 60,000 g/mol; y

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

De preferencia, la cantidad del lubricante varía
10 del 0.01% en peso al 10% en peso, de mayor preferencia en la variación de 0.05% en peso al 7.5% en peso, con la máxima preferencia en la variación del 0.1% en peso al 5% en peso, y en particular en la variación del 0.1% en peso al 1% en peso, con base en el peso total de la forma de
15 dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas.

De preferencia, la forma de dosificación farmacéutica y/o las partículas de acuerdo con la invención comprenden además un plastificante. El plastificante mejora
20 la procesabilidad del óxido de polialquileno. Un plastificante preferido es polialquilenglicol, similar a polietilenglicol, triacetina, ácidos grasos, ésteres de ácido graso, ceras y/o ceras microcristalinas. Los plastificantes particularmente preferidos son
25 polietilenglicoles, tales como PEG 6000 (Macrogol 6000).

De preferencia, el contenido del plastificante queda dentro de la variación del 0.5 al 30% en peso, de mayor preferencia del 1.0 al 25% en peso, todavía de mayor preferencia del 2.5% en peso al 22.5% en peso, incluso de mayor preferencia del 5.0% en peso al 20% en peso, con la máxima preferencia del 6 al 20% en peso y en particular del 7% en peso al 17.5% en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas.

En una modalidad preferida, el plastificante es un polialquilenglicol que tenga un contenido dentro de la variación del $7\pm 6\%$ en peso, de mayor preferencia del $7\pm 5\%$ en peso, todavía de mayor preferencia del $7\pm 4\%$ en peso, incluso de mayor preferencia del $7\pm 3\%$ en peso, con la máxima preferencia del $7\pm 2\%$ en peso, y en particular del $7\pm 1\%$ en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con base en el peso total de las partículas. En otra modalidad preferida, el plastificantes es un polialquilenglicol que tenga un contenido dentro de la variación del $10\pm 8\%$ en peso, de mayor preferencia del $10\pm 6\%$ en peso, todavía de mayor preferencia del $10\pm 5\%$ en peso, incluso de mayor preferencia del $10\pm 4\%$ en peso, con la máxima preferencia del $10\pm 3\%$ en peso, y en particular del $10\pm 2\%$ en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y/o con

base en el peso total de las partículas.

En una modalidad preferida, la proporción en peso relativo del óxido de polialquileno al polialquilenglicol queda dentro de la variación del $5.4 \pm 2:1$, de mayor preferencia del $5.4 \pm 1.5:1$, todavía de mayor preferencia del $5.4 \pm 1:1$, incluso de mayor preferencia del $5.4 \pm 0.5:1$, con la máxima preferencia del $5.4 \pm 0.2:1$, y en particular del $5.4 \pm 0.1:1$. Esta proporción satisface los requerimientos del contenido relativamente alto del óxido de polialquileno y una buena capacidad de extrusión.

Algunas veces los plastificantes actúan como un lubricante, y los lubricantes algunas veces actúan como un plastificante.

En las composiciones preferidas de las partículas que de preferencia se extruyen por fusión en caliente y que están contenidas en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, el ingrediente farmacológicamente activo es un opiáceo y el óxido de polialquileno es un óxido de polietileno con un peso molecular promedio ponderado dentro de la variación de 0.5 a 15 millones de g/mol. Las modalidades particularmente preferidas A1 a A8 se resumen en la siguiente Tabla:

25

20

15

10

5

[% en peso]	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	A ⁵	A ⁶	A ⁷	A ⁸
Opiáceo	5.5±5.0	5.5±4.5	5.5±4.0	5.5±3.5	5.5±3.0	5.5±2.5	5.5±2.0	5.5±1.5
Óxido de polietileno	55±40	55±35	55±30	55±25	55±20	55±15	55±10	55±5
Desintegrante	20±15	20±13	20±11	20±9	20±7	20±5	20±4	20±3
Opcionalmente, ácido	0.8±0.7	0.8±0.7	0.8±0.5	0.8±0.5	0.8±0.5	0.8±0.3	0.8±0.3	0.8±0.3
Opcionalmente, plastificante	14±13	14±12	14±11	14±10	14±9	14±8	14±7	14±6
Opcionalmente, antioxidante	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1
Opcionalmente, agente gelificante	5.0±4.5	5.0±4.0	5.0±3.5	5.0±3.0	5.0±2.5	5.0±2.0	5.0±1.5	5.0±1.0

(todos los porcentajes relativos al peso total de las partículas)

En la Tabla anterior, "opcionalmente" en el contexto del ácido, el plastificante, el antioxidante y el agente gelificante significa que estos excipientes independientemente entre sí pueden estar contenidos en las partículas o no y se proporcionan ya que están contenidos en las partículas, su contenido en % en peso es como se especificó.

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención de preferencia no contiene antagonistas para el compuesto farmacológicamente activo, de preferencia sin antagonistas contra sustancias psicotrópicas, en particular sin antagonistas contra opiáceos. Los antagonistas adecuados para un compuesto farmacológicamente activo determinado se conocen por el experto en la técnica y pueden estar presentes como tales 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 de los mismos. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención de preferencia no contiene antagonistas seleccionados de entre el grupo que consiste de naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalida, nalmexona, nalorfina o nalufina, en cada caso opcionalmente en la forma de un compuesto fisiológicamente aceptable correspondiente, en particular en la forma de una

base, una sal o solvato; y sin neurolépticos, por ejemplo un compuesto seleccionado de entre el grupo que comprende de haloperidol, prometacina, flufenazina, perfenazina, levomepromazina, tioridazina, perazina, clorpromazina, 5 clorprotixina, zuclopentixol, flupentixol, protipendilo, zotepina, benperidol, pipamperona, melperona y bromperidol.

Además, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención de preferencia tampoco contiene una sustancia amarga. Las sustancias amargas y las 10 cantidades efectivas para utilizarse se pueden encontrar en la US-2003/0064099 A1, la descripción correspondiente de la misma se debe considerar que será la descripción de la presente solicitud y se presenta en la presente como una referencia. Los ejemplos de sustancias amargas son aceites 15 aromáticos, tales como aceite de menta, aceite de eucalipto, aceite de almendras amargas, mentol, sustancias con aroma a frutas, sustancias aromáticas provenientes de limones, naranjas, limas, toronja o mezclas de los mismos, y/o benzoato de denatonio.

20 La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención por consiguiente de preferencia no contiene ni antagonistas para el compuesto farmacológicamente activo ni sustancias amargas.

En una modalidad preferida, la forma de 25 dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es

una tableta, en donde las partículas están contenidas en una matriz de un material matriz. En lo siguiente, esta modalidad preferida se refiere a la "tableta preferida de acuerdo con la invención".

5 La tableta preferida de acuerdo con la invención comprende subunidades que tengan diferente morfología y propiedades, a saber partículas que contengan el fármaco y un material matriz, en donde las partículas forman una fase discontinua dentro del material matriz. Las partículas
10 típicamente tienen propiedades mecánicas que difieren de las propiedades mecánicas del material matriz. De preferencia, las partículas tienen una mayor resistencia mecánica que el material matriz. Las partículas dentro de la tableta preferida de acuerdo con la invención se pueden
15 visualizar por medios convencionales tales como espectroscopia de resonancia magnética nuclear en estado sólido, microscopía electrónica de barrido, espectroscopia por terahertz y lo semejante.

 En la tableta preferida de acuerdo con la
20 invención, las partículas se incorporan en un material matriz. Desde una perspectiva macroscópica, el material matriz de preferencia forma una fase continua en la cual las partículas están incrustadas como una fase discontinua.

 De preferencia, el material matriz es una masa
25 coherente homogénea, de preferencia una mezcla homogénea de

constituyentes sólidos, en los cuales las partículas están
incrustadas separando con esto espacialmente las partículas
entre sí. Mientras que es posible que las superficies de
las partículas estén en contacto o al menos en una
5 proximidad muy cercana entre sí, la pluralidad de
partículas de preferencia no se pueden considerar como una
sola masa coherente continua dentro de la tableta preferida
de acuerdo con la invención.

En otras palabras, la tableta preferida de
10 acuerdo con la invención comprende las partículas como
elementos de volumen de un primer tipo en el cual el
compuesto farmacológicamente activo, y el óxido de
polialquileno y el desintegrante están contenidos, de
preferencia homogéneamente, y el material matriz como el
15 elemento de volumen de un segundo tipo se difieren del
material que forma las partículas, de preferencia no
contienen ni el compuesto farmacológicamente activo ni el
óxido de polialquileno, aunque opcionalmente el
polietilenglicol se difiere del óxido de polietileno en su
20 peso molecular.

Un propósito del material matriz en la tableta
preferida de acuerdo con la invención es asegurar la
desintegración rápida y la posterior liberación del
compuesto farmacológicamente activo de la tableta preferida
25 desintegrada de acuerdo con la invención, es decir de las

partículas. De esta forma, el material matriz de preferencia no contiene ningún excipiente que pudiera tener un efecto retardante sobre la desintegración y la liberación del fármaco, respectivamente. De esta forma, el material matriz de preferencia no contiene ningún polímero que se emplea típicamente como material matriz en las formulaciones de liberación prolongada.

La tableta preferida de acuerdo con la invención, de preferencia comprende el material matriz en una cantidad mayor de un tercio del peso total de la tableta preferida de acuerdo con la invención. De esta forma, el óxido del polialquileno que está contenido en las partículas de la tableta preferida de acuerdo con la invención de preferencia tampoco está contenido en el material matriz.

De preferencia, el compuesto farmacológicamente activo que está contenido en las partículas de la tableta preferida de acuerdo con la invención de preferencia tampoco está contenido en el matriz material. De esta forma, en una modalidad preferida, la cantidad total del compuesto farmacológicamente activo contenido en la tableta preferida de acuerdo con la invención está presente en las partículas que forman una fase discontinua dentro del material matriz; y el material matriz que forma una fase continua no contiene ningún compuesto farmacológicamente activo.

De preferencia, el contenido del material matriz es de al menos el 35% en peso, al menos el 37.5% en peso o al menos el 40% en peso; de mayor preferencia al menos el 42.5% en peso, al menos el 45% en peso, al menos el 47.5% en peso o al menos el 50% en peso; todavía de mayor preferencia al menos el 52.5% en peso, al menos el 55% en peso, al menos el 57.5% en peso o al menos el 60% en peso; incluso de mayor preferencia al menos el 62.5% en peso, al menos el 65% en peso, al menos el 67.5% en peso o al menos el 60% en peso; con la máxima preferencia al menos el 72.5% en peso, al menos el 75% en peso, al menos el 77.5% en peso o al menos el 70% en peso; y en particular al menos el 82.5% en peso, al menos el 85% en peso, al menos el 87.5% en peso o al menos el 90% en peso; con base en el peso total de la tableta preferida de acuerdo con la invención.

De preferencia, el contenido del material matriz es como máximo del 90% en peso, como máximo del 87.5% en peso, como máximo del 85% en peso, o como máximo del 82.5% en peso; de mayor preferencia como máximo del 80% en peso, como máximo del 77.5% en peso, como máximo del 75% en peso o como máximo del 72.5% en peso; todavía de mayor preferencia como máximo del 70% en peso, como máximo del 67.5% en peso, como máximo del 65% en peso o como máximo del 62.5% en peso; incluso de mayor preferencia como máximo del 60% en peso, como máximo del 57.5% en peso, como máximo

del 55% en peso o como máximo del 52.5% en peso; con la máxima preferencia como máximo del 50% en peso, como máximo del 47.5% en peso, como máximo del 45% en peso o como máximo del 42.5% en peso; y en particular como máximo del 40% en peso, como máximo del 37.5% en peso, o como máximo del 35% en peso; con base en el peso total de la tableta preferida de acuerdo con la invención.

En una modalidad preferida, el contenido del material matriz queda dentro de la variación del $40 \pm 5\%$ en peso, de mayor preferencia del $40 \pm 2.5\%$ en peso, con base en el peso total de la tableta preferida de acuerdo con la invención. En otra modalidad preferida, el contenido del material matriz queda dentro de la variación del $45 \pm 10\%$ en peso, de mayor preferencia del $45 \pm 7.5\%$ en peso, todavía de mayor preferencia del $45 \pm 5\%$ en peso, y con la máxima preferencia del $45 \pm 2.5\%$ en peso, con base en el peso total de la tableta preferida de acuerdo con la invención. Todavía en otra modalidad preferida, el contenido del material matriz queda dentro de la variación del $50 \pm 10\%$ en peso, de mayor preferencia del $50 \pm 7.5\%$ en peso, todavía de mayor preferencia del $50 \pm 5\%$ en peso, y con la máxima preferencia del $50 \pm 2.5\%$ en peso, con base en el peso total de la tableta preferida de acuerdo con la invención. Todavía en otra modalidad preferida, el contenido del material matriz queda dentro de la variación del $55 \pm 10\%$ en

peso, de mayor preferencia del $55 \pm 7.5\%$ en peso, todavía de mayor preferencia del $55 \pm 5\%$ en peso, y con la máxima preferencia del $55 \pm 2.5\%$ en peso, con base en el peso total de la tableta preferida de acuerdo con la invención.

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

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es resistente a alteraciones.

En el sentido como se utiliza en la presente, el
15 término "resistente a alteraciones" se refiere a las formas de dosificación farmacéutica que sean resistentes a la conversión en una forma adecuada para una mala utilización o abuso, particularmente para una administración nasal y/o intravenosa, por medios convencionales tales como
20 trituración como molienda en un mortero o trituración por medio de un martillo. Con respecto a esto, las formas de dosificación farmacéutica como tales se pueden triturar por medios convencionales. Sin embargo, las partículas contenidas en las formas de dosificación farmacéutica de
25 acuerdo con la invención de preferencia exhiben propiedades

mecánicas de tal forma que no se pueden pulverizar por medios convencionales adicionales. Ya que las partículas son de tamaño macroscópico y contienen el compuesto farmacológicamente activo, las mismas se pueden administrar nasalmente haciendo con esto que las formas de dosificación farmacéutica sean resistentes a alteraciones. De preferencia, cuando se trata de alterar la forma de dosificación para preparar una formulación adecuada para utilizarlas con abuso mediante una administración intravenosa, la porción líquida de la formulación que se puede separar del resto por medio de una jeringa es tan baja como sea posible, de preferencia no contiene más del 20% en peso, de mayor preferencia no más del 15% en peso, todavía de mayor preferencia no más del 10% en peso, y con la máxima preferencia no más del 5% en peso del compuesto farmacológicamente activo contenido originalmente. De preferencia, esta propiedad se prueba al (i) dispersar una forma de dosificación farmacéutica que ya sea esté intacta o se haya triturado manualmente por medio de dos cucharas en 5 ml de agua purificada, (ii) calentar el líquido hasta su punto de ebullición, (iii) someter a ebullición el líquido en un recipiente cubierto durante 5 min sin la adición de agua purificada adicional, (iv) extraer el líquido caliente en una jeringa (aguja de 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 romper las formas de dosificación farmacéutica por medio de un martillo o mortero, las partículas tienden a adherirse entre sí formando con esto agregados y aglomerados, respectivamente, que son de mayor tamaño que las partículas no tratadas.

De preferencia, la resistencia a alteraciones se alcanza con base en las propiedades mecánicas de las partículas de tal forma que se evite la trituración o al menos se impida sustancialmente. De acuerdo con la invención, el término trituración significa la pulverización de las partículas utilizando medios convencionales por lo general disponibles para un adicto, por ejemplo una mano y un mortero, un martillo, un mazo u otros medios convencionales para pulverización bajo la acción de una fuerza. De esta forma, resistencia a alteraciones de preferencia significa que se evita la pulverización de las partículas utilizando medios convencionales o al menos se impide sustancialmente.

De preferencia, las propiedades mecánicas de las partículas de acuerdo con la invención, en particular su resistencia a la ruptura y la deformabilidad, dependen sustancialmente de la presencia y distribución espacial del óxido de polialquileno, aunque su simple presencia no es

suficiente típicamente para alcanzar las propiedades. Las propiedades mecánicas ventajosas de las partículas de acuerdo con la invención pueden no ser alcanzadas automáticamente al procesar simplemente el compuesto farmacológicamente activo, el óxido de polialquileno, y opcionalmente los excipientes adicionales por medio de métodos convencionales para la preparación de las formas de dosificación farmacéutica. De hecho, los aparatos por lo general adecuados se deben seleccionar para la preparación y los parámetros de procesamiento crítico se deben ajustar, en particular la presión/fuerza, la temperatura y tiempo. De esta forma, incluso si se utilizan aparatos convencionales, los protocolos del proceso por lo general se deben adaptar para que cumplan con los criterios requeridos.

En general, las partículas que exhiben las propiedades deseadas se pueden obtener sólo si, durante la preparación de las partículas,

- los componentes adecuados
 - en las cantidades adecuadas
- se exponen a
- una presión suficiente
 - a una temperatura suficiente
 - durante un período de tiempo suficiente.

De esta forma, sin importar el aparato utilizado,

los protocolos del proceso se deben adaptar para que cumplan con los criterios requeridos. Por lo tanto, la resistencia a la ruptura y la deformabilidad de las partículas es separable de la composición.

5 Las partículas contenidas en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención de preferencia tienen una resistencia a la ruptura de al menos 300 N, al menos 400 N, o al menos 500 N, de preferencia al menos 600 N, de mayor preferencia al menos 700 N, todavía
10 de mayor preferencia al menos 800 N, incluso de mayor preferencia al menos 1000 N, con la máxima preferencia al menos 1250 N y en particular al menos 1500 N.

 Para verificar si una partícula exhibe una resistencia a la ruptura particular de por ejemplo 300 N o
15 500 N típicamente no es necesario someter la partícula a fuerzas mucho mayores de 300 N y 500 N, respectivamente. De esta forma, la prueba de resistencia a la ruptura por lo general se puede terminar una vez que la fuerza correspondiente a la resistencia a la ruptura deseada se
20 haya excedido ligeramente, por ejemplo a fuerzas de por ejemplo 330 N y 550 N, respectivamente.

 La "resistencia a la ruptura" (resistencia a la trituración) de un forma de dosificación farmacéutica y de una partícula se conoce por el experto. Con respecto a
25 esto, se puede hacer referencia a, por ejemplo, W.A.

Ritschel, Die Tablette, 2. Auflage, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2002; H Liebermann et al., Pharmaceutical dosage forms: Pharmaceutical dosage forms, Vol. 2, Informa Healthcare; 2^a edición, 1990; and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Informa Healthcare; 1^a edición.

Para los fines de la especificación, la resistencia a la ruptura de preferencia se define como la cantidad de fuerza que es necesaria para fracturar la partícula (= fuerza de ruptura). Por lo tanto, para los fines de la especificación, de preferencia una partícula no exhibe la resistencia a la ruptura deseada cuando se rompe, es decir, se fractura en al menos dos partes independientes que están separadas entre sí. En otra modalidad preferida, sin embargo, la partícula se considera que se romperá si la fuerza disminuye en un 50% (valor umbral) de la mayor fuerza medida durante la medición (véase más adelante).

Las partículas de acuerdo con la invención se distinguen de las partículas convencionales que pueden estar contenidas en las formas de dosificación farmacéutica, ya que, debido a su resistencia a la ruptura, no se pueden pulverizar mediante la aplicación de una fuerza con medios convencionales, tales como por ejemplo una mano y un mortero, un martillo, un mazo u otros medios usuales para la pulverización, en particular los dispositivos desarrollados (trituradores de tabletas). Con

respecto a esto, "pulverización" significa la desmoronación en pequeñas partículas. Evitar la pulverización virtualmente descarta el abuso oral o parenteral, en particular intravenoso o nasal.

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

La resistencia a la ruptura de las formas/partículas de dosificación farmacéutica redondas convencionales se puede estimar de acuerdo con la siguiente
10 fórmula empírica: resistencia a la ruptura [en N] = 10 x diámetro de la forma/partícula de dosificación farmacéutica [en mm]. De esta forma, de acuerdo con la fórmula empírica, una forma/partícula de dosificación farmacéuticas redonda que tenga una resistencia a la ruptura de al menos 300 N
15 podría requerir un diámetro de al menos 30 mm). Sin embargo, esta partícula, podría no ser tragada, ni mucho menos una forma de dosificación farmacéutica que contenga una pluralidad de estas partículas. La fórmula empírica anterior de preferencia no se aplica a las partículas de
20 acuerdo con la invención, lo cual no es convencional sino especial.

Además, la fuerza masticación media real es de 220 N (véase, por ejemplo, P.A. Proeschel et al., J Dent Res, 2002, 81(7), 464-468). Esto significa que las
25 partículas convencionales que tienen una resistencia a la

ruptura muy por debajo de 200 N se pueden triturar con una masticación espontánea, mientras que las partículas de acuerdo con la invención de preferencia no lo hacen.

Todavía adicionalmente, cuando se está aplicando una aceleración gravitacional de 9.81 m/s^2 , 300 N corresponden a una fuerza gravitacional de más de 30 kg, es decir las partículas de acuerdo con la invención de preferencia soportarán un peso de más de 30 kg sin ser pulverizadas.

Los métodos para medir la resistencia a la ruptura de una forma de dosificación farmacéutica se conocen por el experto. Los dispositivos adecuados están disponibles comercialmente.

Por ejemplo, la resistencia a la ruptura (resistencia a la trituración) se puede medir de acuerdo con la Eur. Ph. 5.0, 2.9.8 ó 6.0, 2.09.08 "Resistencia a la trituración de las formas de dosificación farmacéutica". La prueba pretende determinar, bajo las condiciones definidas, la resistencia a la trituración de las formas de dosificación farmacéutica y las partículas, respectivamente, medida por la fuerza necesaria para romperlas mediante trituración. El aparato consiste de 2 mandíbulas enfrentadas, uno de las mismas se mueve hacia la otra. Las superficies planas de las mandíbulas son perpendiculares a la dirección de movimiento. Las

superficies de trituración de las mandíbulas son planas y más grandes que la zona de contacto con la forma de dosificación farmacéutica y la partícula, respectivamente. El aparato se calibra utilizando un sistema con una
5 precisión de 1 Newton. La forma de dosificación farmacéutica y la partícula, respectivamente, se coloca entre las mandíbulas, tomando en cuenta cuando sea adecuado la forma, la marca de ruptura y la inscripción; para cada medición, la forma de dosificación farmacéutica y la
10 partícula, respectivamente, se orienta en la misma forma con respecto a la dirección de aplicación de la fuerza (y la dirección de la extensión en la cual se medirá la resistencia a la ruptura). El movimiento se lleva a cabo en 10 formas de dosificación farmacéutica y partículas,
15 respectivamente, teniendo cuidado que todos los fragmentos se hayan retirado antes de cada determinación. El resultado se expresa como los valores medios, mínimos y máximos de las fuerzas medidas, todos expresados en Newton.

Una descripción similar de la resistencia a la
20 ruptura (fuerza de ruptura) se puede encontrar en la USP. La resistencia a la ruptura alternativamente se puede medir de acuerdo con el método descrito en la presente donde se establece que la resistencia a la ruptura es la fuerza requerida para provocar que una forma de dosificación
25 farmacéutica y una partícula, respectivamente, fallen (es

decir, se rompan) en un plano específico. Las formas de dosificación farmacéutica y las partículas, respectivamente, en general se colocan entre dos planchas, uno de las mismas se mueve para aplicar suficiente fuerza a la forma de dosificación farmacéutica y la partícula, respectivamente, para provocar una fractura. Para las formas y partículas convencionales, de dosificación farmacéutica redondas (sección transversal circular), respectivamente, la carga se presenta a través de su diámetro (algunas veces denominado como carga diametral), y la fractura se presenta en el plano. La fuerza de ruptura de las formas de dosificación farmacéutica y las partículas, respectivamente, se denomina comúnmente como dureza en la literatura farmacéutica; sin embargo, el uso de este término es confuso. En la ciencia de materiales, el término dureza se refiere a la resistencia de una superficie a la penetración o indentación por una pequeña sonda. El término resistencia a la trituración también se utiliza frecuentemente para describir la resistencia de las formas de dosificación farmacéutica y la partícula, respectivamente, a la aplicación de una carga de compresión. Aunque estos términos describen la verdadera naturaleza de la prueba con mayor exactitud que de lo que lo hace la dureza, esto implica que las formas de dosificación farmacéutica y las partículas,

respectivamente, realmente se trituran durante la prueba, lo cual con frecuencia no es el caso.

Alternativamente, la resistencia a la ruptura (resistencia a la trituración) se puede medir de acuerdo con la WO 2008/107149, que se puede considerar como una modificación del método descrito en la Eur. Ph. El aparato utilizado para la medición de preferencia es un verificador de materiales "Zwick Z 2.5", $F_{\max} = 2.5$ kN con una extracción máxima de 1150 mm la cual se debe ajustar con una columna y un husillo, un espacio detrás de 100 mm y una velocidad de prueba ajustable entre 0.1 y 800 mm/min junto con el software testControl. Un experto sabe la forma de ajustar adecuadamente la velocidad de prueba, por ejemplo a 10 mm/min, 20 mm/min, o 40 mm/min, por ejemplo. La medición se realiza utilizando un pistón de presión con insertos enroscados y un cilindro (diámetro de 10 mm), un transductor de fuerzas, $F_{\max}$. 1 kN, diámetro = 8 mm, clase 0.5 de 10 N, clase 1 de 2 N a ISO 7500-1, con el certificado de prueba del fabricante M de acuerdo con DIN 55350-18 (fuerza bruta Zwick $F_{\max} = 1.45$ kN) (todos los aparatos de Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Alemania) con un No. de orden BTC-FR 2.5 TH. D09 para el verificador, 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 está utilizando el software testControl

(testXpert V10.11), se ha revelado que serán útiles los siguientes ajustes y parámetros ejemplificados: posición LE: longitud de sujeción 150 mm. Velocidad LE: 500 mm/min, longitud de sujeción después del pre-recorrido: 195 mm, 5 velocidad de pre-recorrido: 500 mm/min, sin control de fuerza previa-fuerza previa: fuerza previa 1N, velocidad de la fuerza previa 10 mm/min-datos de la muestra: sin forma de la muestra, que mide la distancia transversal a la longitud 10 mm, sin entrada requerida antes de la prueba- 10 prueba/final de la prueba; velocidad de la prueba: posición controlada 10 mm/min, cambio de velocidad de retraso: 1, umbral de supresión de la fuerza 50% $F_{\max}$, sin umbral de fuerza para pruebas de ruptura, sin variación de longitud máxima, límite de fuerza superior: 600N-compensación de 15 expansión: sin corrección de la longitud de medición- acciones después de la prueba: LE que se ajustará después de la prueba, sin descarga de la muestra-TRS: memoria de datos: intervalo de distancia TRS hasta la ruptura 1 μm , intervalo de tiempo TRS 0.1s, intervalo de fuerza TRS 1N- 20 máquina; controlador de la distancia transversal: extremo suave superior 358 mm, extremo suave inferior 192 mm- espacio de prueba inferior. La disposición paralela de la placa superior y en ambos se debe medir-estas partes no se deben tocar durante o después de la prueba. Después de la 25 prueba, todavía deberá estar presente un pequeño espacio

(por ejemplo de 0.1 ó 0.2 mm) entre los dos soportes en contacto íntimo con la partícula de prueba, lo que representa el espesor restante de la partícula deformada.

En una modalidad preferida, la partícula se considera que se romperá si se fractura en al menos dos piezas separadas de morfología comparable. La materia separada que tenga una morfología diferente de la partícula deformada, por ejemplo polvo, no se considerará como las piezas calificantes para la definición de ruptura.

Las partículas de acuerdo con la invención de preferencia exhiben una resistencia mecánica sobre una amplia gama de temperaturas, además de la resistencia a la ruptura (resistencia a la trituración) opcionalmente también una dureza suficiente, un límite elástico, resistencia a la fatiga, resistencia al impacto, elasticidad al impacto, resistencia a la tracción, resistencia a la compresión y/o un 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 la pulverización mediante masticación espontánea, molienda en un mortero, golpeteo, etc.

De esta forma, de preferencia, la resistencia a la ruptura comparativamente alta de la partícula de acuerdo con la invención se mantiene incluso a bajas o muy bajas

temperaturas, por ejemplo, cuando la forma de dosificación farmacéutica se enfría inicialmente para aumentar su fragilidad, por ejemplo a temperaturas por debajo de -25°C , por debajo de -40°C o incluso en nitrógeno líquido.

5 La partícula de acuerdo con la invención se caracteriza por un cierto grado de resistencia a la ruptura. Esto no significa que la partícula también deba exhibir un cierto grado de dureza. La dureza y la resistencia a la ruptura son propiedades físicas
10 diferentes. Por lo tanto, la resistencia a alteraciones de la forma de dosificación farmacéutica no necesariamente depende de la dureza de la partícula. Por ejemplo, debido a su resistencia a la ruptura, resistencia al impacto, el módulo de elasticidad y resistencia a la tracción,
15 respectivamente, las partículas de preferencia se pueden deformar, por ejemplo, plásticamente, cuando se ejerce una fuerza externa, por ejemplo utilizando un martillo, aunque no se pueden pulverizar, es decir, desmoronar en un alto número de fragmentos. En otras palabras, las partículas de
20 acuerdo con la invención se caracterizan por un cierto grado de resistencia a la ruptura, aunque no necesariamente también por un cierto grado de estabilidad de la forma.

 Por lo tanto, en el significado de la especificación, una partícula que se deforme cuando se esté
25 exponiendo a una fuerza en una dirección particular de

extensión pero que no se rompa (deformación plástica o flujo plástico) de preferencia se considerará que tiene la resistencia a la ruptura deseada en la dirección de extensión.

5 Las partículas preferidas presentes en las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención son aquellas que tengan una resistencia a la tracción adecuada según se determina mediante un método de prueba aceptado actualmente en la técnica. Las partículas
10 preferidas adicionales son aquellas que tienen un Módulo Youngs según se determina por un método de prueba de la técnica. Todavía las partículas preferidas adicionales son aquellas que tienen un alargamiento aceptable a la ruptura.

Sin importar si las partículas de acuerdo con la
15 invención tienen o no una resistencia a la fractura aumentada, las partículas de acuerdo con la invención de preferencia exhiben un cierto grado de deformabilidad. Las partículas contenidas en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención de preferencia
20 tienen un deformabilidad de tal forma que muestren un aumento, de preferencia un aumento sustancialmente estable de la fuerza a una disminución correspondiente del desplazamiento en el diagrama de desplazamiento de fuerza cuando se someten a una prueba de resistencia a la ruptura
25 como se describió anteriormente.

Esta propiedad mecánica, es decir la deformabilidad de las partículas individuales, se ilustra en las figuras 1 y 2.

La figura 1 ilustra esquemáticamente la medición y el diagrama de desplazamiento de fuerzas correspondiente. En particular, la figura 1A muestra la situación inicial al inicio de la medición. La partícula de muestra (2) se coloca entre la mandíbula superior (1a) y la mandíbula (1b) las cuales cada uno están en contacto íntimo con la superficie de la partícula (2). El desplazamiento inicial d_0 entre la mandíbula superior (1a) y la mandíbula (1b) corresponde a la extensión de la partícula ortogonal a las superficies de la mandíbula superior (1a) y la mandíbula (1b). En este momento, no se ejerce ninguna fuerza en su totalidad y de esta forma, no se exhiben en la gráfica en el diagrama del desplazamiento de fuerzas más adelante. Cuando se inicia la medición, la mandíbula superior se mueve en dirección de la mandíbula inferior (1b), de preferencia a una velocidad constante. La figura 1B, muestra una situación cuando debido al movimiento de la mandíbula superior (1a) hacia la mandíbula inferior (1b) se ejerce una fuerza sobre la partícula (2). Debido a su deformabilidad, la partícula (2) se aplana sin que se fracture. El diagrama de desplazamiento de fuerzas indica que después de una reducción del desplazamiento d_0 de la

mandíbula superior (1a) y la mandíbula inferior (1b) en una distancia x_1 , es decir a un desplazamiento de $d_1 = d_0 - x_1$, se mide una fuerza F_1 . La figura 1 muestra una situación donde debido al movimiento continuo de la mandíbula superior (1a) hacia la mandíbula inferior (1b), la fuerza que se ejerce sobre la partícula (2) provoca una deformación adicional, aunque la partícula (2) no se fractura. El diagrama de desplazamiento de fuerzas indica que después de una reducción del desplazamiento d_0 de la mandíbula superior (1a) y la mandíbula inferior (1b) por la distancia x_2 , es decir a un desplazamiento de $d_2 = d_0 - x_2$, se mide una fuerza F_2 . Bajo estas circunstancias, la partícula (2) no ha se ha roto (fracturado) y se mide un aumento sustancialmente estable de la fuerza en el diagrama de desplazamiento de fuerzas.

Por el contrario, la figura 2 ilustra esquemáticamente la medición y el diagrama de desplazamiento de fuerzas correspondiente de una partícula comparativa convencional que no tiene el grado de deformabilidad que las partículas de acuerdo con la invención. La figura 2A muestra la situación inicial al inicio de la medición. La partícula de muestra comparativa (2) se coloca entre la mandíbula superior (1a) y la mandíbula inferior (1b) las cuales cada una están en contacto íntimo con la superficie de la partícula

comparativo (2). El desplazamiento inicial d_0 entre la mandíbula superior (1a) y la mandíbula inferior (1b) corresponde a la extensión de la partícula comparativa ortogonal a las superficies de la mandíbula superior (1a) y la mandíbula inferior (1b). En este momento, no se ejerce ninguna fuerza a totalidad y de esta forma, no se exhibe ninguna gráfica en el diagrama de desplazamiento de fuerzas más adelante. Cuando se inicia la medición, la mandíbula superior se mueve en dirección de la mandíbula inferior (1b), de preferencia a una velocidad constante. La figura 2B muestra una situación donde debido al movimiento de la mandíbula superior (1a) hacia la mandíbula inferior (1b) ejerce una fuerza en la partícula comparativa (2). Debido a alguna deformabilidad, la partícula comparativa (2) se aplana ligeramente sin ser fracturada. El diagrama de desplazamiento de fuerzas indica que después de una reducción del desplazamiento d_0 de la mandíbula superior (1a) y la mandíbula inferior (1b) por una distancia x_1 , es decir a un desplazamiento de $d_1 = d_0 - x_1$, se mide una fuerza F_1 . La figura 2C muestra una situación donde debido al movimiento continuo de la mandíbula superior (1a) hacia la mandíbula inferior (1b), la fuerza que se ejerce sobre la partícula (2) provoca una fractura repentina de la partícula comparativa (2). El diagrama de desplazamiento de fuerzas indica que después de la reducción del

desplazamiento d_0 de la mandíbula superior (1a) y la mandíbula inferior (1b) por una x_2 , es decir a un desplazamiento de $d_2 = d_0 - x_2$, se mide una fuerza F_2 que cae repentinamente cuando se fractura la partícula. Bajo estas circunstancias, la partícula (2) se ha roto (fracturado) y no se mide ningún aumento estable de la fuerza en el diagrama de desplazamiento de fuerzas. La caída repentina (disminución) de la fuerza se puede reconocer fácilmente y no es necesario que se cuantifique por la medición. El aumento estable en el diagrama de desplazamiento de fuerzas termina en el desplazamiento $d_2 = d_0 - x_2$ cuando se rompe la partícula.

En una modalidad preferida, las partículas contenidas en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención tienen una deformabilidad de tal que muestren un aumento, de preferencia un aumento sustancialmente estable de la fuerza a una disminución correspondiente del desplazamiento en el diagrama de desplazamiento de fuerzas cuando se somete a una prueba de resistencia a la ruptura como se describió anteriormente (verificador de materiales "Zwick Z 2.5", velocidad constante), de preferencia al menos hasta que el desplazamiento **d** de la mandíbula superior (1a) y la mandíbula inferior (1b) se haya reducido a un valor del 90% del desplazamiento original d_0 (es decir $d = 0.9 \cdot d_0$), de

preferencia a un desplazamiento **d** del 80% del desplazamiento original d_0 , de mayor preferencia a un desplazamiento **d** del 70% del desplazamiento original d_0 , todavía de mayor preferencia a un desplazamiento **d** del 60% del desplazamiento original d_0 , incluso de mayor preferencia a un desplazamiento **d** del 50% del desplazamiento original d_0 , todavía incluso de mayor preferencia a un desplazamiento **d** del 40% del desplazamiento original d_0 , con la máxima preferencia a un desplazamiento **d** del 30% del desplazamiento original d_0 , y en particular a un desplazamiento **d** del 20% del desplazamiento original d_0 , o a un desplazamiento **d** del 15% del desplazamiento original d_0 , a un desplazamiento **d** del 10% del desplazamiento original d_0 , o a un desplazamiento **d** del 5% del desplazamiento original d_0 .

En otra modalidad preferida, las partículas contenidas en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención tienen una deformabilidad de tal forma que muestran un aumento, de preferencia un aumento sustancialmente estable de la fuerza a una disminución correspondiente del desplazamiento en el diagrama de desplazamiento de fuerzas cuando se someten a una prueba de resistencia a la ruptura como se describió anteriormente (verificador de materiales "Zwick Z 2.5", velocidad constante), de preferencia al menos hasta que el

desplazamiento **d** de la mandíbula superior (1a) y la mandíbula inferior (1b) se haya reducido a 0.80 mm ó 0.75 mm, de preferencia 0.70 mm ó 0.65 mm, de mayor preferencia 0.60 mm ó 0.55 mm, todavía de mayor preferencia 0.50 mm ó 0.45 mm, incluso de mayor preferencia 0.40 mm ó 0.35 mm, todavía incluso de mayor preferencia 0.30 mm ó 0.25 mm, con la máxima preferencia 0.20 mm ó 0.15 mm y en particular 0.10 ó 0.05 mm.

Todavía en otra modalidad preferida, las partículas contenidas en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención tienen una deformabilidad de tal forma que muestran un aumento, de preferencia un aumento sustancialmente estable de la fuerza a 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 describió anteriormente (verificador de materiales "Zwick Z 2.5", velocidad constante), al menos hasta que el desplazamiento **d** de la mandíbula superior (1a) y la mandíbula inferior (1b) se ha reducido al 50% del desplazamiento original d_0 (es decir $d = d_0/2$), mientras que la fuerza medida en el desplazamiento ($d = d_0/2$) sea al menos 25 N o al menos 50 N, de preferencia al menos 75 N o al menos 100 N, todavía de mayor preferencia al menos 150 N o al menos 200 N, incluso de mayor preferencia al menos 250 N o al menos

300 N, todavía incluso de mayor preferencia al menos 350 N
o al menos 400 N, con la máxima 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
5 menos 1250 N, o al menos 1500 N.

En otra modalidad preferida, las partículas
contenidas en la forma de dosificación farmacéutica de
acuerdo con la invención tienen una deformabilidad de tal
forma que muestran un aumento, de preferencia un aumento
10 sustancialmente estable de la fuerza a una disminución
correspondiente del desplazamiento en el diagrama de
desplazamiento de fuerzas cuando se someten a una prueba de
resistencia a la ruptura como se describió anteriormente
(verificador de materiales "Zwick Z 2.5", velocidad
15 constante), al menos hasta el desplazamiento **d** de la
mandíbula superior (1a) y la mandíbula inferior (1b) se
haya reducido en al menos 0.1 mm, de mayor preferencia al
menos 0.2 mm, todavía de mayor preferencia al menos 0.3 mm,
incluso de mayor preferencia al menos 0.4 mm, todavía
20 incluso de mayor preferencia al menos 0.5 mm, con la máxima
preferencia al menos 0.6 mm, y en particular al menos
0.7 mm, mientras que la fuerza medida en el desplazamiento
esté dentro de la variación de 5.0 N a 250 N, de mayor
preferencia de 7.5 N a 225 N, todavía de mayor preferencia
25 de 10 N a 200 N, incluso de mayor preferencia de 15 N a

175 N, más incluso todavía de mayor preferencia de 20 N a 150 N, con la máxima preferencia de 25 N a 125 N, y en particular de 30 N a 100 N.

Todavía en otra modalidad, las partículas
5 contenidas en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención tienen una deformabilidad de tal formas que se deformen 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 ó 600 N en una prueba de
10 resistencia a la ruptura como se describió anteriormente (verificador de materiales "Zwick Z 2.5", fuerza constante), hasta que el desplazamiento **d** de la mandíbula superior (1a) y la mandíbula inferior (1b) se reduzca de tal forma que no se lleve a cabo una deformación adicional
15 en la fuerza constante, mientras que en este estado de equilibrio, el desplazamiento **d** de la mandíbula superior (1a) y la mandíbula inferior (1b) esté a un máximo del 90% del desplazamiento original d_0 (es decir $d \leq 0.9 \cdot d_0$), de preferencia a un máximo del 80% del desplazamiento original
20 d_0 (es decir $d \leq 0.8 \cdot d_0$), de mayor preferencia a máximo del 70% del desplazamiento original d_0 (es decir $d \leq 0.7 \cdot d_0$), todavía de mayor preferencia a un máximo del 60% del desplazamiento original d_0 (es decir $d \leq 0.6 \cdot d_0$), incluso de mayor preferencia a un máximo del 50% del desplazamiento
25 original d_0 (es decir $d \leq 0.5 \cdot d_0$), todavía incluso de

mayor preferencia a un máximo del 40% del desplazamiento original d_0 (es decir $d \leq 0.4 \cdot d_0$), con la máxima preferencia a un máximo del 30% del desplazamiento original d_0 (es decir $d \leq 0.3 \cdot d_0$), y en particular a un máximo del
5 20% del desplazamiento original d_0 (es decir $d \leq 0.2 \cdot d_0$), o a un máximo del 15% del desplazamiento original d_0 (es decir $d \leq 0.15 \cdot d_0$), a un máximo del 10% del desplazamiento original d_0 (es decir $d \leq 0.1 \cdot d_0$), o como máximo del 5% del desplazamiento original d_0 (es decir $d \leq 0.05 \cdot d_0$).

10 De preferencia, las partículas contenidas en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención tienen un deformabilidad de tal forma que se deforman sin que se fracturen cuando se someten a una fuerza constante de por ejemplo 50 N, 100 N, 200 N, 300 N,
15 400 N, 500 N ó 600 N en una prueba de resistencia a la ruptura como se describió anteriormente (verificador de materiales "Zwick Z 2.5", fuerza constante), hasta que el desplazamiento **d** de la mandíbula superior (1a) y la mandíbula inferior (1b) se reducen de tal forma que no se
20 llevó a cabo una deformación adicional a la fuerza constante, mientras que en este estado equilibrado, el desplazamiento **d** de la mandíbula superior (1a) y la mandíbula inferior (1b) está a un máximo del 0.80 mm o a un máximo del 0.75 mm, de preferencia a un máximo del 0.70 mm
25 o a un máximo del 0.65 mm, de mayor preferencia a un máximo

del 0.60 mm o a un máximo del 0.55 mm, todavía de mayor preferencia a un máximo del 0.50 mm o a un máximo del 0.45 mm, incluso de mayor preferencia a un máximo del 0.40 mm o a un máximo del 0.35 mm, todavía incluso de preferencia a un máximo del 0.30 mm o a un máximo del 0.25 mm, con la máxima preferencia a un máximo del 0.20 mm o a un máximo del 0.15 mm y en particular a un máximo del 0.10 o a un máximo del 0.05 mm.

En otra modalidad, las partículas contenidas en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención tienen una deformabilidad de tal forma que se deforman 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 ó 600 N en una prueba de resistencia a la ruptura como describió anteriormente (verificador de materiales " Zwick Z 2.5", fuerza constante), hasta el desplazamiento **d** de la mandíbula superior (1a) y la mandíbula inferior (1b) se reduce de tal forma que no se lleva a cabo ninguna deformación adicional a la fuerza constante, mientras que en su estado equilibrado, el desplazamiento **d** de la mandíbula superior (1a) y la mandíbula inferior (1b) 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 $d \geq 0.15 \cdot d_0$), todavía de mayor preferencia al menos 20% del desplazamiento original d_0 (es decir $d \geq 0.2 \cdot d_0$), incluso de mayor preferencia al menos 30% del desplazamiento original d_0 (es decir $d \geq 0.3 \cdot d_0$),
5 todavía incluso de mayor preferencia al menos 40% del desplazamiento original d_0 (es decir $d \geq 0.4 \cdot d_0$), con la máxima 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
10 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, las partículas contenidas en la
15 forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención tienen una deformabilidad de tal forma que se deformen 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 ó 600 N en una prueba de resistencia a la
20 ruptura como se describió anteriormente (verificador de materiales "Zwick Z 2.5", fuerza constante), hasta que el desplazamiento **d** de la mandíbula superior (1a) y la mandíbula inferior (1b) se reducen de tal forma que no se lleve a cabo ninguna deformación adicional en la fuerza
25 constante, mientras que en este estado equilibrado, el

desplazamiento **d** de la mandíbula superior (1a) y la mandíbula inferior (1b) es de 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, todavía de mayor preferencia al menos 0.35 mm o al menos 0.40 mm, incluso de mayor preferencia al menos 0.45 mm o al menos 0.50 mm, todavía incluso de mayor preferencia al menos 0.55 mm o al menos 0.60 mm, con la máxima 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.

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona, bajo condiciones *in vitro*, una liberación inmediata del compuesto farmacológicamente activo de acuerdo con la Ph. Eur. De preferencia, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona un perfil de liberación de tal forma que, bajo condiciones *in vitro* en 600 ml de HCl 0.1 M (pH 1) a 75 rpm después de 30 min (aparato USP II) se haya liberado al menos el 90% en peso del ingrediente farmacológicamente activo que estuvo contenido originalmente en la forma de dosificación.

El término "liberación inmediata" según se aplica a las formas de dosificación farmacéutica se entiende por los expertos en la técnica, lo cual tiene implicaciones estructurales para las formas de dosificación farmacéutica

respectivas. El término se define por ejemplo, en la edición actual de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), Capítulo General 1092, "THE DISSOLUTION PROCEDURE: DEVELOPMENT AND VALIDATION", encabezado "STUDY DESIGN",
5 "Time Points". Para las formas de dosificación de liberación inmediata, la duración del procedimiento típicamente es de 30 a 60 minutos; en la mayoría de los casos, es adecuada una sola especificación de puntos de tiempo para fines de la Farmacopea. Los conceptos
10 industriales y reguladores de la comparabilidad y desempeño del producto pueden requerir puntos de tiempo adicionales los cuales también se pueden requerir para el registro o aprobación del producto. Se deben seleccionar un número suficiente de puntos de tiempo para caracterizar
15 adecuadamente las fases ascendentes y de tope de la curva de disolución. De acuerdo con el Sistema para Clasificación de Productos Farmacéuticos al que se hace referencia en diversas Guías de la FDA, los fármacos bastante solubles, bastante permeables, formulados con productos que se
20 disuelven rápidamente no es necesario que se sometan a una comparación de perfiles si los mismos pueden mostrar una liberación del 85% o más de la sustancia farmacológica activa en un término de 15 minutos. Para estos tipos de productos, será suficiente una prueba de un solo punto. Sin
25 embargo, la mayoría de productos no entran en esta

categoría. Los perfiles de disolución de los productos de liberación inmediata típicamente muestran un aumento gradual alcanzando del 85% al 100% de 30 a 45 minutos. De esta forma, los puntos de tiempo de disolución en la
5 variación de 15, 20, 30, 45, y 60 minutos son usuales para la mayoría de productos de liberación inmediata.

De preferencia, bajo condiciones fisiológicas, las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención ha liberado después de 30 minutos al menos el
10 70%, de mayor preferencia al menos el 75%, todavía de mayor preferencia al menos el 80%, incluso de mayor preferencia al menos el 82%, con la máxima preferencia al menos el 84% y en particular al menos el 86% del compuesto farmacológicamente activo contenido originalmente en la
15 forma de dosificación farmacéutica.

De preferencia, bajo condiciones fisiológicas, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención ha liberado después de 10 minutos al menos el
20 70%, de mayor preferencia al menos el 73%, todavía de mayor preferencia al menos el 76%, incluso de mayor preferencia al menos el 78%, con la máxima preferencia al menos el 80% y en particular al menos el 82% del compuesto farmacológicamente activo contenido originalmente en la forma de dosificación farmacéutica.

25 Los perfiles de liberación preferidos adicionales

B1 a B10 se resumen en la siguiente Tabla [todos los datos en % en peso del compuesto farmacológicamente activo liberado]:

Tiempo	B ¹	B ²	B ³	B ⁴	B ⁵	B ⁶	B ⁷	B ⁸	B ⁹	B 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 forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención son estables en almacenamiento, de preferencia en un almacenamiento a temperatura elevada, por ejemplo 40°C, durante 3 meses en recipientes sellados.

En relación con el perfil de liberación, "estable" significa que cuando se compara el perfil de liberación inicial con el perfil de liberación después del almacenamiento, en cualquier punto de tiempo determinado, los perfiles de liberación se desvían entre sí en no más del 20%, de mayor preferencia no más del 15%, todavía de mayor preferencia no más del 10%, incluso de mayor preferencia no más del 7.5%, con la máxima preferencia no más del 5.0% y en particular no más del 2.5%.

En relación con el fármaco y los excipientes farmacéuticos, "estable" significa que las formas de dosificación farmacéutica satisfacen los requerimientos de EMEA que se relacionan con la vida útil de los productos farmacéuticos.

Las condiciones *in vitro* adecuadas se conocen por el experto. Con respecto a esto, se puede hacer referencia a, por ejemplo, la Eur. Ph. De preferencia, el perfil de liberación se mide bajo las siguientes condiciones: aparato de paletas equipado sin pesa de plomo, 50 rpm, 37±5°C, 900 mL de fluido intestinal simulado pH 6.8 (tampón de fosfato) o pH 4.5. En una modalidad preferida, la velocidad de giro de la paleta se aumenta a 75 rpm.

En una modalidad preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se adapta para administración una vez al día. En otra modalidad preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se adapta para administración dos veces al día. Todavía en otra modalidad preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se adapta para administración tres veces al día. Todavía en otra modalidad preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se adapta para administración con mayor frecuencia que la de 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 los fines de la especificación, "dos veces al día" significa intervalos de tiempo iguales o casi iguales, es decir, cada 12 horas, o intervalos de tiempo diferentes, por ejemplo, 8 y 16 horas ó 10 y 14 horas, entre las administraciones individuales.

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

De preferencia, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención tienen, bajo condiciones *in vitro*, un tiempo de desintegración medido de acuerdo con la Ph. Eur. de como máximo 5 minutos, de mayor preferencia como máximo 4 minutos, todavía de mayor preferencia como máximo 3 minutos, incluso de mayor preferencia como máximo 2.5 minutos, con la máxima preferencia como máximo 2 minutos y en particular como máximo 1.5 minutos.

Se ha encontrado sorprendentemente que las formas de dosificación oral se pueden diseñar para que proporcionen un mejor compromiso entre la resistencia a alteraciones, el tiempo de desintegración y la liberación del fármaco, la carga del fármaco, la procesabilidad (en

especial la capacidad para formación de tabletas) y la conformidad del paciente.

La resistencia a alteraciones y la liberación del fármaco antagonizan entre sí. Mientras que partículas más
5 pequeñas típicamente deben mostrar una liberación más rápida del compuesto farmacológicamente activo, la resistencia a alteraciones requiere algún tamaño mínimo de las partículas para evitar efectivamente el abuso, por ejemplo la administración i.v. Entre más grande sean las
10 partículas serán menos adecuadas para que se utilicen con abuso nasalmente. Entre más pequeñas sean las partículas se presentará una formación más rápida de gel. De esta forma, la liberación del fármaco por un lado y la resistencia a alteraciones por el otro se pueden optimizar mediante el
15 hallazgo del mejor compromiso.

En una modalidad preferida de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, las partículas se extruyen por fusión en caliente. De esta forma, las partículas de acuerdo con la invención de
20 preferencia se preparan mediante extrusión en caliente, aunque también se pueden utilizar otros métodos de termoformación para fabricar las partículas de acuerdo con la invención tales como moldeo por prensa a temperatura elevada o calentamiento de las partículas que se
25 manufacturaron mediante compresión convencional en un

primer paso y luego se calentaron por encima de la temperatura de ablandamiento del óxido de polialquileño en las partículas en un segundo paso para formar las formas de dosificación farmacéuticas duras. Con respecto a esto, la

5 termoformación significa la formación, o moldeo de una masa después de la aplicación de calor. En una modalidad preferida, las partículas se termoforman mediante extrusión de fusión en caliente.

En una modalidad preferida, las partículas se

10 preparan mediante extrusión por fusión en caliente, de preferencia por medio de una extrusora de doble tornillo. La extrusión por fusión de preferencia proporciona un filamento extruido por fusión que de preferencia se corta en monolitos, los cuales luego opcionalmente se comprimen y

15 se conforman en partículas. De preferencia, la compresión se alcanza por medio de un troquel y un punzón, de preferencia a partir de una masa monolítica obtenida mediante la extrusión por fusión. Si se obtiene vía la extrusión por fusión, el paso de compresión de preferencia

20 se lleva a cabo con una masa monolítica que exhibe temperatura ambiente, es decir, una temperatura en la variación de 20 a 25°C. Los filamentos obtenidos mediante la forma de extrusión ya sea se pueden someter al paso de compresión como tal o se pueden cortar antes del paso de

25 compresión. Este corte se puede realizar mediante técnicas

usuales, por ejemplo utilizando cuchillas giratorias o aire comprimido, a temperatura elevada, por ejemplo cuando el filamento extruido todavía esté caliente debido a la extrusión por fusión en caliente, o a temperatura ambiente, es decir después de que el filamento extruido se haya dejado enfriar. Cuando el filamento extruido todavía está caliente, la identificación del filamento extruido de las partículas extruidas de preferencia se realiza al cortar el filamento extruido inmediatamente después de que haya salido del troquel de extrusión. Es posible someter los filamentos extruidos al paso de compresión o al paso de corte cuando todavía están calientes, es decir más o menos inmediatamente después del paso de extrusión. La extrusión de preferencia se lleva a cabo por medio de una extrusora de doble tornillo.

Las partículas de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se pueden producir mediante diferentes procesos, el particularmente preferido de los mismos se explica con mayor detalle más adelante. Ya se han descrito diversos procesos adecuados en la técnica anterior. Con respecto a esto se puede hacer referencia a, por ejemplo, las 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 la WO 2006/082099.

En general, el proceso para la producción de las partículas de acuerdo con la invención de preferencia comprende los siguientes pasos:

- (a) mezclar todos los ingredientes;
- 5 (b) opcionalmente pre-formar la mezcla obtenida del paso (a), de preferencia al aplicar calor y/o una fuerza a la mezcla obtenida del paso (a), la cantidad de calor suministrado de preferencia no será suficiente para calentar el óxido de polialquileno hasta su punto de
10 ablandamiento;
- (c) endurecer la mezcla al aplicar calor y fuerza, esto será posible para suministrar el calor durante y/o antes de la aplicación de la fuerza y la cantidad de calor suministrado será suficiente para calentar el óxido
15 de polialquileno al menos hasta su punto de ablandamiento; y después de esto permitir que el material se enfríe y retirar la fuerza;
- (d) opcionalmente identificar la mezcla endurecida; y
- 20 (e) opcionalmente proporcionar un recubrimiento de película.

El calor se puede suministrar directamente, por ejemplo mediante contacto o por medio de gas caliente tal como aire caliente, o con la ayuda de ultrasonido; o se
25 suministra indirectamente mediante fricción y/o esfuerzo

cortante. La fuerza se puede aplicar y/o las partículas se pueden configurar por ejemplo mediante formación directa de tabletas o con la ayuda de un extrusor adecuada, en particular por medio de una extrusora de tornillo equipada con uno o dos tornillos (extrusora de un solo tornillo y extrusora de doble tornillo, respectivamente) o por medio de una extrusora de engranaje planetario.

La forma final de las partículas se puede proporcionar ya sea durante el endurecimiento de la mezcla al aplicar calor y fuerza (paso (c)) o en un paso posterior (paso (e)). En ambos casos, la mezcla de todos los componentes de preferencia está en el estado plastificado, es decir de preferencia, la configuración se realiza a una temperatura de al menos por encima del punto de ablandamiento del óxido de polialquileno. Sin embargo, también es posible y se puede preferir la extrusión a temperaturas menores, por ejemplo la temperatura ambiente.

En una modalidad preferida, la mezcla de ingredientes se calienta y posteriormente se comprime bajo condiciones (tiempo, temperatura y presión) suficientes para alcanzar las propiedades mecánicas deseadas, por ejemplo en los términos de resistencia a la ruptura y lo semejante. Esta técnica se puede alcanzar por ejemplo por medio de una herramienta para formación de tabletas la cual ya sea se calienta y/o la cual se rellena con la mezcla

caliente que se comprime posteriormente sin suministro adicional de calor o con un suministro adicional simultáneo de calor.

En otra modalidad preferida, la mezcla de
5 ingredientes se calienta y simultáneamente se comprime bajo condiciones (tiempo, temperatura y presión) suficientes para alcanzar las propiedades mecánicas deseadas, por ejemplo en los términos de resistencia a la ruptura y lo semejante. Esta técnica se puede alcanzar por ejemplo por
10 medio de una extrusora con una o zonas de calentamiento, en donde la mezcla se calienta y simultáneamente se somete a fuerzas de extrusión que por último dan por resultado en una compresión de la mezcla caliente.

Todavía en otra modalidad, la mezcla del
15 ingrediente se comprime bajo condiciones ambientales a una presión suficiente y posteriormente se calienta (cura) bajo condiciones (tiempo, temperatura) suficientes para alcanzar las propiedades mecánicas deseadas, por ejemplo en los términos de resistencia a la ruptura y lo semejante. Esta
20 técnica se puede alcanzar, por ejemplo por medio de un horno para curado en el cual se cura los artículos comprimidos durante un tiempo suficiente a una temperatura suficiente, de preferencia sin ejercer ninguna presión adicional. Este proceso se describe adicionalmente por
25 ejemplo en la US 2009/0081290.

Un proceso particularmente preferido para la fabricación de las partículas de acuerdo con la invención implica una extrusión de fusión en caliente. En este proceso, las partículas de acuerdo con la invención se producen mediante termoformación con la ayuda de una extrusora, de preferencia sin que haya ninguna decoloración posterior observable del material extruido.

Este proceso se caracteriza porque:

- a) todos los componentes se mezclan,
- b) la mezcla resultante se calienta en la extrusora al menos hasta el punto de ablandamiento del óxido de polialquileño y se extruye a través del orificio de salida de la extrusora mediante la aplicación de fuerza,
- c) el material extruido todavía plástico se identifica y se forma en las partículas o
- d) el material extruido enfriado y opcionalmente recalentado identificado se forma en las partículas.

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

Los componentes también se pueden mezclar en una mezcladora conocida por el experto en la técnica. La mezcladora, por ejemplo, puede ser una mezcladora de rodillos, una mezcladora de agitación vigorosa, una mezcladora de esfuerzo cortante o una mezcladora de

circulación forzada.

La mezcla, de preferencia fundida que se ha calentado en la extrusora al menos hasta el punto de ablandamiento del óxido de polialquileno se extruye de la extrusora a través de un troquel con al menos una perforación, de preferencia una multitud de perforaciones.

El proceso de acuerdo con la invención requiere el uso de extrusoras adecuadas, de preferencia extrusoras de tornillo. Las extrusoras de tornillo las cuales están equipadas con dos tornillos (extrusora de doble tornillo) se prefieren particularmente.

De preferencia, la extrusión se realiza en ausencia de agua, es decir, sin que se agregue agua. Sin embargo, pueden estar presentes trazas de agua (por ejemplo, provocadas por la humedad atmosférica).

La extrusora de preferencia comprende al menos dos zonas de temperatura, con el calentamiento de la mezcla al menos hasta el punto de ablandamiento del óxido de polialquileno que procede en la primera zona, que está en corriente descendente desde una zona de alimentación y opcionalmente una zona de mezclado. El rendimiento de la mezcla de preferencia es 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 del cabezal de troquel queda dentro de la variación de 25 a 200 bar. La presión del cabezal de troquel se puede ajustar *inter alia* mediante geometría de troquel, perfil de temperatura, velocidad de extrusión, número de perforaciones en los troqueles, configuración del tornillo, primeros pasos de alimentación en la extrusora, y lo semejante.

La geometría de troquel o la geometría de los orificios se pueden seleccionar libremente. El troquel o los orificios por consiguiente pueden exhibir 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 de 0.5 mm a 0.9 mm. De preferencia, el troquel o los orificios tienen una sección transversal redonda. El revestimiento de la extrusora utilizada de acuerdo con la invención se puede calentar o enfriar. El control de temperatura correspondiente, es decir el calentamiento o enfriamiento, es tan ordenado que la mezcla que será extruida exhibe al menos una temperatura promedio (temperatura del producto) correspondiente a la temperatura de ablandamiento del óxido de polialquileno y no aumenta por encima de una temperatura a la cual el compuesto farmacológicamente activo que se procesará se pueda dañar. De preferencia, la temperatura de la mezcla

que será extruida se ajusta a menos de 180°C, de preferencia menos de 150°C, aunque al menos a la temperatura de ablandamiento del óxido de polialquileno. Las temperaturas de extrusión típicas son 120°C y 150°C.

5 En una modalidad preferida, el par de torsión de la extrusora queda dentro de la radiación del 30 a 95%. El par de torsión de la extrusora se puede ajustar *inter alia* mediante geometría del troquel, el perfil de temperatura, la velocidad de extrusión, el número de orificios en los
10 troqueles, la configuración del tornillo, los primeros pasos de alimentación en la extrusora, y lo semejante.

Después de la extrusión de la mezcla fundida y el enfriamiento opcional del filamento extruido o los filamentos extruidos, los materiales extruidos de
15 preferencia se identifican. Esta identificación de preferencia se puede realizar al cortar los materiales extruidos por medio de cuchillas rotatorias o giratorias, alambres, hojas o con la ayuda de cortadoras láser.

De preferencia, el almacenamiento intermedio
20 final del material extruido identificado opcionalmente o la forma final de las partículas de acuerdo con la invención se realiza bajo una atmósfera sin oxígeno que se pueda alcanzar, por ejemplo, por medio de depuradores de oxígeno.

El material extruido identificado se puede formar
25 por compresión en partículas para impartir la forma final a

las partículas.

La aplicación de fuerza en la extrusora sobre al menos una mezcla plastificada se ajusta al controlar la velocidad de giro del dispositivo transportador en la extrusora y la geometría del mismo y al dimensionar el orificio de salida de tal forma que la presión necesaria para extruir la mezcla plastificada se acumule en la extrusora, de preferencia inmediatamente antes de la extrusión. Los parámetros de extrusión los cuales, para cada composición particular, son necesarios para producir una forma de dosificación farmacéutica con propiedades mecánicas deseadas, se pueden establecer mediante simple prueba preliminar.

Por ejemplo y sin limitación, la extrusión se puede realizarse por medio de una extrusora de doble tornillo tipo ZSE18 o ZSE27 (Leistritz, Nürnberg, Alemania), diámetros de tornillo de 18 ó 27 mm. Se pueden utilizar tornillos que tengan extremos excéntricos o rombos. Se puede utilizar un troquel que se pueda calentar con un orificio redondo o con una multitud de orificios teniendo cada uno un diámetro de 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9 ó 1.0 mm. Para una extrusora de doble tornillo tipo ZSE18, los parámetros de extrusión se pueden ajustar, por ejemplo, a los siguientes valores: velocidad de giro de los tornillos: 120 Upm; velocidad de suministro

2 kg/h para una ZSE18 o 5 kg/h, 10 kg/h, o incluso 20 kg/h y más para una ZSE27; temperatura del producto: enfrente del troquel 125°C y por detrás del troquel 135°C; y temperatura de la camisa: 110°C. El rendimiento en general se puede aumentar al aumentar el número de troqueles en la salida de la extrusora.

De preferencia, la extrusión se realiza por medio de extrusoras de doble tornillos o extrusoras de engranaje planetario, en particular se prefieren las extrusoras de doble tornillo (co-giratorias o contra-giratorias).

Las partículas de acuerdo con la invención de preferencia se producen mediante termoformación con la ayuda de una extrusora sin ninguna decoloración posterior observable de los materiales extruidos. Las partículas se pueden producir por ejemplo por medio de Micro Pelletizer (Leistritz, Nürnberg, Alemania).

El proceso para la preparación de las partículas de acuerdo con la invención de preferencia se realiza continuamente. De preferencia, el proceso implica la extrusión de una mezcla homogénea de todos los componentes. Es particularmente ventajoso si el intermediario obtenido de esta forma, por ejemplo el filamento obtenido mediante extrusión, exhiba propiedades uniformes. Opcionalmente conveniente son una densidad uniforme, una distribución uniforme del compuesto activo, propiedades mecánicas

uniformes, una porosidad uniforme, una apariencia uniforme de la superficie, etc. Únicamente bajo estas circunstancias, la uniformidad de las propiedades farmacológicas, tales como la estabilidad del perfil de liberación, se pueden asegurar y se puede mantener baja la cantidad de rechazos.

De preferencia, las partículas de acuerdo con la invención se pueden considerar como "gránulos extruidos". El término "gránulos extruidos" tiene implicaciones estructurales que se entienden por el experto en la técnica. Un experto en la técnica sabrá que las formas de dosificación granuladas se pueden preparar mediante una de técnicas, entre las que se incluyen:

- estratificación del fármaco sobre perlas de azúcar nonpareil o de celulosa microcristalina,
- secado por atomización,
- congelación por atomización,
- rotogranulación,
- extrusión por fusión en caliente,
- esferonización de materiales con bajo punto de fusión, o
- esferonización por extrusión de una masa húmeda.

Por consiguiente, los "gránulos extruidos" se pueden obtener ya sea mediante extrusión por fusión en

caliente o mediante esferonización por extrusión.

Los "gránulos extruidos" se pueden distinguir de otros tipos de gránulos, ya que los gránulos extruidos típicamente tienen una forma diferente. La forma de los gránulos extruidos típicamente es más similar a una barra cortada distinta de los perfectamente redondos.

Los "gránulos extruidos" se pueden distinguir de otros tipos de gránulos debido a que son estructuralmente diferentes. Por ejemplo, la estratificación del fármaco sobre nonpareils proporciona gránulos multi-estratificados que tienen un núcleo, mientras que la extrusión proporciona típicamente una masa monolítica que comprende una mezcla homogénea de todos los ingredientes. Similarmente, el secado por atomización y la congelación por atomización típicamente proporcionan esferas, mientras que la extrusión típicamente proporciona materiales extruidos cilíndricos que se pueden esferonizar posteriormente.

Las diferencias estructurales entre los "gránulos extruidos" y los "gránulos aglomerados" son significativas debido a que pueden afectar la liberación de las sustancias activas provenientes de los gránulos y por consiguiente dan por resultado en diferentes perfiles farmacológicos. Por lo tanto, un experto en la técnica de la formulación farmacéutico podría no considerar los "gránulos extruidos" que sean equivalentes a "gránulos aglomerados".

Las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se pueden preparar mediante cualquier método convencional. Sin embargo, de preferencia, las formas de dosificación farmacéutica se preparan mediante compresión. De esta forma, las partículas según se definieron anteriormente de preferencia se mezclan, por ejemplo se combinan y/o granulan (por ejemplo, granulado en húmedo), con el material matriz y la mezcla resultante (por ejemplo la combinación o granulado) luego se comprime, de preferencia en moldes, para formar las formas de dosificación farmacéutica. También se prevé que las partículas descritas en la presente se pueden incorporar 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 por alto esfuerzo cortante, seguido por compresión.

Cuando las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se fabrican por medio de una prensa excéntrica, la fuerza de compresión de preferencia queda dentro de la variación de 5 a 15 kN. Cuando las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se fabrican por medio de una prensa giratoria, la fuerza de compresión de preferencia queda dentro de la variación de 5 a 40 kN, en ciertas modalidades >25 kN, en

otras modalidades 13 kN.

Las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención opcionalmente pueden comprender un recubrimiento, por ejemplo un recubrimiento cosmético. El
5 recubrimiento de preferencia se aplica después de la formación de la forma de dosificación farmacéutica. El recubrimiento se puede aplicar antes o después del proceso de curado. Los recubrimientos preferidos son recubrimientos Opadry® disponibles de Colorcon. Otros recubrimientos
10 preferidos son recubrimientos Opaglos®, también disponibles comercialmente de Colorcon.

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se caracteriza por una excelente estabilidad en almacenamiento. De preferencia, después de
15 almacenar durante 6 meses, 3 meses, 2 meses, o 4 semanas a 40°C y 75% de humedad relativa, el contenido del compuesto farmacológicamente activo suma al menos el 98.0%, de mayor preferencia al menos el 98.5%, todavía de mayor preferencia al menos el 99.0%, incluso de mayor preferencia al menos el
20 99.2%, con la máxima preferencia al menos el 99.4% y en particular al menos el 99.6%, de su contenido original antes del almacenamiento. Los métodos adecuados para medir el contenido del compuesto farmacológicamente activo en la forma de dosificación farmacéutica se conocen por el
25 experto. Con respecto a esto, se prefiere para la Eur. Ph.

o la USP, en especial para el análisis HPLC en fase invertida. De preferencia, las formas de dosificación farmacéutica se almacena en recipientes cerrados, de preferencia sellados.

5 Las partículas y las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se pueden utilizar en medicina, por ejemplo como un analgésico. Las partículas y las formas de dosificación farmacéutica por lo tanto son particularmente adecuadas para el tratamiento o manejo del
10 dolor. En estas formas de dosificación farmacéutica, el compuesto farmacológicamente activo de preferencia es un analgésico.

 Un aspecto adicional de acuerdo con la invención se relaciona con la forma de dosificación farmacéutica como
15 se describió anteriormente para utilizarse en el tratamiento del dolor.

 Un aspecto adicional de acuerdo con la invención se relaciona con el uso de una forma de dosificación farmacéutica como se describió anteriormente para evitar o
20 impedir el abuso del compuesto farmacológicamente activo contenido en la misma.

 Un aspecto adicional de acuerdo con la invención se relaciona con el uso de una forma de dosificación farmacéutica como se describió anteriormente para evitar o
25 impedir la sobre-dosis no intencional del compuesto

farmacológicamente activo contenido en la misma.

Con respecto a esto, la invención también se relaciona con el uso de un compuesto farmacológicamente activo como se describió anteriormente y/o un óxido de polialquileno como se describió anteriormente para la
5 fabricación de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno, evitando con esto una sobredosis del compuesto farmacológicamente activo, en particular debido al desmenuzamiento de la forma
10 dosificación farmacéutica mediante acción mecánica.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención aunque no se deben interpretar como limitantes de su alcance.

15 ***Procedimientos generales de operación***

Mezclas en polvo de diversos ingredientes se fabricaron mediante pesaje (balanza de 10 kg), tamizado (tamiz manual de 1.0 mm) y mezclado. Las mezclas en polvo así obtenidas luego se extruyeron por fusión en caliente
20 (extrusora de doble tornillo, Leistritz ZSE 18, extremos romos de elementos de amasado, y el diámetro de extrusión de 8 x 0.8 mm). Los materiales extruidos se granularon (LMP) y luego se analizaron.

La disolución *in vitro* se probó de acuerdo con la
25 USP (aparato II), en 600 ml de HCl 0.1 M (pH 1) a 75 rpm

(n=3) .

La resistencia contra la extracción por solventes se probó al suministrar partículas 5 ml de agua hirviendo.

Después de hervir durante 5 minutos el líquido se
5 extrajo en una jeringa (aguja 21G equipada con un filtro de cigarro), y la cantidad del ingrediente farmacológicamente activo contenido en el líquido dentro de la jeringa se determinó vía HPLC.

La prueba se realizó sobre los materiales
10 extruidos como tales pero no sobre las cápsulas o tabletas que contuvieron estos materiales extruidos, ya que esta prueba fue más relevante con respecto al abuso de fármacos. Los otros constituyentes de las formas de dosificación (por ejemplo cápsulas o tabletas) típicamente hacen incluso que
15 sea más difícil para el adicto la alteración con la forma de dosificación, por ejemplo al bloquear los filtros de las jeringas y lo semejante. De esta forma, en el curso de la alteración, los adictos con frecuencia inicialmente separan el fármaco que contiene subunidades de las formas de
20 dosificación (aquí materiales extruidos) del resto de las forma dosificación para facilitar un abuso posterior, por ejemplo mediante extracción. Por consiguiente, es más significativo evaluar la resistencia a alteraciones de los materiales extruidos en lugar de las formas de dosificación
25 general.

Ejemplo 1 - Oxycodona:

Se fabricaron mezclas en polvo de los siguientes ingredientes y posteriormente se extruyeron por fusión en caliente bajo las siguientes condiciones de extrusión:

5

10

15

20

25

	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5
Por dosis	mg/% en peso	mg/% en peso	mg/% en peso	mg/% en peso	mg/% en peso
Oxycodona HCl	10.00/ 5.56	10.00/ 5.56	10.00/ 5.56	10.00/ 5.56	10.00/ 5.56
Ácido cítrico	1.44/ 0.80	1.44/ 0.80	1.44/ 0.80	1.44/ 0.80	1.44/ 0.80
Macrogol 6000	25.20/ 14.00	25.20/ 14.00	25.20/ 14.00	25.20/ 14.00	25.20/ 14.00
α -tocoferol	0.36/ 0.20	0.36/ 0.20	0.36/ 0.20	0.36/ 0.20	0.36/ 0.20
Goma de xantano Tipo 602	9.00/ 5.00	9.00/ 5.00	9.00/ 5.00	9.00/ 5.00	9.00/ 5.00
Óxido de polietilén 7 Mio.	98.00/ 54.44	98.00/ 54.44	98.00/ 54.44	98.00/ 54.44	95.22/ 52.20
Bicarbonato de sodio	-	-	-	-	2.78/ 1.54
Glicolato de almidón de sodio	36.00/ 20.00	-	-	-	-
Croscarmelosa de sodio	-	36.00/ 20.00	-	-	-
Almidón 1500	-	-	36.00/ 20.00	-	-
Almidón de maíz	-	-	-	36.00/ 20.00	-
Carbómero Carbopol 71G	-	-	-	-	36.00/ 20.00
Σ	180.00/ 100.00	180.00/ 100.00	180.00/ 100.00	180.00/ 100.00	180.00/ 100.00
Tornillo de velocidad [rpm]	100	100	100	100	120
Velocidad de alimentación [g/min]	16.66	16.66	16.66	16.66	16.66
Presión de fusión [bar]	119	141	136	135	116
Descarga de la temperatura de fusión [°C]	140	143	142	143	145

La prueba de disolución *in vitro* reveló los siguientes perfiles de liberación:

5

Disolución % de oxicodona	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5
Después de 5 min	70	74	66	78	58
Después de 15 min	88	91	88	94	83
Después de 30 min	94	94	95	100	92
Después de 60 min	96	96	97	102	96

La prueba para la resistencia a alteraciones proporcionó los siguientes resultados (donde todos los gránulos probados permanecieron intactos después de que el probador para resistencia a la ruptura había alcanzado su límite de fuerza superior):

15

Batería de prueba	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5
1	0.00*	1.34	0.00*	22.40	0.00*
2	0.00*	3.07	20.20	30.32	0.00*
3	0.00*	1.26	6.03	18.67	0.00*
Media [%]	0.00*	1.89	8.74	28.80	0.00*
SD [%]	0.00*	1.02	10.37	5.95	0.00*

20

* No probado, muestra demasiado gelatinosa y no se podría extraer en una jeringa

Resulta claro a partir de los datos experimentales anteriores en lo que se relaciona a las formas de dosificación resistentes a alteraciones que proporcionan una liberación inmediata, los desintegrantes probados proporcionan diferentes desempeños. Bajo las

25

condiciones experimentales proporcionadas, los derivados de celulosa (por ejemplo, croscarmelosa de sodio) proporcionaron el mejor desempeño, seguido por los derivados de almidón (por ejemplo, glicolato de almidón de sodio) y las sustancias para escape de gases (aquí bicarbonato de sodio), seguido por almidón pregelatinizado (por ejemplo, almidón 1500) y almidón estándar (por ejemplo almidón de maíz natural).

Ejemplo 2 - Hidrocodona:

Se fabricaron mezclas en polvo de los siguientes ingredientes y posteriormente se extruyeron por fusión en caliente bajo las siguientes condiciones de extrusión:

	2-1	2-2
Por dosis	mg/% en peso	mg/% en peso
Bitartrato de hidrocodona	10.00/5.56	10.00/5.56
Ácido cítrico	1.44/0.80	1.44/0.80
Macrogol 6000	25.20/14.00	25.20/14.00
α -Tocoferol	0.36/0.20	0.36/0.20
Goma de xantano tipo 602	9.00/5.00	9.00/5.00
Óxido de polietileno 7 Mio.	98.00/54.44	98.00/54.44
Almidón de carboximetilo	36.00/20.00	-
Croscarmelosa de sodio	-	36.00/20.00
Σ	180.00/100.00	180.00/100.00
Tornillo de velocidad [rpm]	100	100
Velocidad de alimentación [g/min]	16.66	16.66
Presión de fusión [bar]	132	157
Descarga de la temperatura de fusión [°C]	143	143

La siguiente prueba de disolución *in vitro* reveló los siguientes perfiles de liberación:

5

Disolución % de hidrocodona	2-1	2-2
después de 5 min	73	81
después de 15 min	87	98
después de 30 min	92	102
después de 60 min	94	104

La prueba para la resistencia a alteraciones proporcionó los siguientes resultados (donde todos los gránulos probados permanecieron intactos hasta después de que el verificador de resistencia a la ruptura había alcanzado su límite de fuerza superior):

15

batería de prueba	2-1	2-2
1	8.79	0.00*
2	4.75	1.09
3	2.78	1.70
media [%]	5.44	0.93
SD [%]	3.06	0.86

20

* no probado, muestra demasiado gelatinosa y no se podría extraer en una jeringa

Ejemplo 3 - Hidromorfona:

Se fabricaron mezclas en polvo de los siguientes ingredientes y posteriormente se extruyeron por fusión en caliente bajo las siguientes condiciones de extrusión:

25

		3-1	3-2
	Por dosis	mg/% en peso	mg/% en peso
	Hidromorfona HCl	8.00/5.33	8.00/5.33
	Ácido cítrico	1.20/0.80	1.20/0.80
	Macrogol 6000	15.00/10.00	15.00/10.00
5	α -Tocoferol	0.30/0.20	0.30/0.20
	Goma de xantano tipo 602	7.50/5.00	7.50/5.00
	Óxido de polietileno 7 Mio.	88.00/58.67	88.00/58.67
	Almidón de carboximetilo	30.00/20.00	-
	Croscarmelosa de sodio	-	36.00/20.00
	Σ	150.00/100.00	150.00/100.00
10			
	Tornillo de velocidad [rpm]	100	100
	Velocidad de alimentación [g/min]	16.66	16.66
	Presión de fusión [bar]	94	159
	descarga de la temperatura de fusión [°C]	146	145

La prueba de disolución *in vitro* reveló los
 15 siguientes perfiles de liberación:

Disolución	3-1	3-2
Hidromorfona %		
después de 5 min	51	43
después de 15 min	81	78
después de 30 min	91	91
después de 60 min	93	94

20

La prueba para la resistencia a alteraciones
 proporcionó los siguientes resultados (donde todos los
 gránulos probados permanecieron intactos hasta después de
 25 que el verificador de resistencia a la ruptura había

alcanzado su límite de fuerza superior):

batería de prueba	3-1	3-2
1	22.89	12.25
2	18.18	4.47
3	0.00*	3.10
media [%]	13.69	6.61
SD [%]	12.09	4.94

* no probado, muestra demasiado gelatinosa y no se podría extraer en una jeringa

Ejemplo 4 - Morfina:

Se fabricaron mezclas en polvo de los siguientes ingredientes y posteriormente se extruyeron por fusión en caliente bajo las siguientes condiciones de extrusión:

	4-1	4-2
Por dosis	mg/% en peso	mg/% en peso
Sulfato de morfina • 5 H ₂ O	10.00/5.56	10.00/5.56
Ácido cítrico	1.44/0.80	1.44/0.80
Macrogol 6000	25.20/14.00	25.20/14.00
α-Tocoferol	0.36/0.20	0.36/0.20
Goma de xantano tipo 602	9.00/5.00	9.00/5.00
Óxido de polietileno 7 Mio.	98.00/54.44	98.00/54.44
Almidón de carboximetilo	36.00/20.00	–
Croscarmelosa de sodio	–	36.00/20.00
Σ	180.00/100.00	180.00/100.00
Tornillo de velocidad [rpm]	100	
Velocidad de alimentación [g/min]	16.66	
Presión de fusión [bar]	181	
descarga de la temperatura de fusión [°C]	143	

* No se podría extruir bajo las condiciones determinadas;
equipo más fuerte o temperaturas mayores necesarios

La prueba de disolución *in vitro* reveló el
siguiente perfil de liberación:

5

Disolución	4-1
Sulfato de morfina %	
después de 5 min	58
después de 15 min	83
después de 30 min	90
después de 60 min	91

10

La prueba para la resistencia a alteraciones
proporcionó los siguientes resultados (donde todos los
gránulos probados permanecieron intactos hasta después de
que el verificador de resistencia a la ruptura había
alcanzado su límite de fuerza superior):

15

batería de prueba	4-1
1	0.00*
2	0.00*
3	0.00*
media [%]	0.00*
SD [%]	0.00*

20

* no probado, muestra demasiado gelatinosa y no se
podría extraer en una jeringa

Ejemplo 5 - Sulfato de anfetamina

Se fabricaron mezclas en polvo de los siguientes
ingredientes y posteriormente se extruyeron por fusión en

25

caliente bajo las siguientes condiciones de extrusión:

		5-1	5-2	5-3	5-4
	Por dosis	mg/% en peso	mg/% en peso	mg/% en peso	mg/% en peso
5	Sulfato de anfetamina	30.00/12.00	30.00/12.00	30.00/12.00	30.00/12.00
	Ácido cítrico	2.00/0.80	2.00/0.80	-	-
	PEG 6000	35.00/14.00	35.00/14.00	32.60/13.00	32.60/13.00
	α-Tocoferol	0.50/0.20	0.50/0.20	0.50/0.20	0.50/0.20
	Goma de xantano tipo 602	-	12.50/5.00	-	-
10	Óxido de polietileno 7 Mio.	182.50/73.00	120.00/48.00	136.90/54.70	136.90/54.70
	Carbonato ácido de sodio	-	-	-	-
	Croscarmelosa de sodio	-	50/20.00	50.00/20.00	-
	Almidón 1500	-	-	-	-
15	Almidón de carboximetilo	-	-	-	50.00/20.00
	PVP-CL	-	-	-	-
	Σ	250.00/100.00	250.00/100.00	250.0/100.00	250.0/100.00
	Tornillo de velocidad [rpm]	100	100	100	100
20	Carga extrusora [%]	75.00	75.00	75.00	75.00
	Presión de fusión [bar]	1	1	1	1
	descarga de la temperatura de fusión [°C]	145	145	145	145
25					

	5-5	5-6	5-7
Por dosis	mg/% en peso	mg/% en peso	mg/% en peso
Sulfato de anfetamina	30.00/12.00	30.00/12.00	30.00/12.00
Ácido cítrico	-	-	-
PEG 6000	32.60/13.00	32.60/13.00	32.60/13.04
5 α -Tocoferol	0.50/0.20	0.50/0.20	0.50/0.20
Goma de xantano tipo 602	-	-	-
Óxido de polietileno 7 Mio.	136.90/54.70	136.90/54.70	136.90/54.76
Carbonato ácido de sodio	-	50.00/20.00	-
Croscarmelosa de sodio	-	-	-
10 Starch 1500	50.00/20.00	-	-
Almidón de carboximetilo	-	-	-
PVP-CL	-	-	50.00/20.00
Σ	250.0/100.00	250.0/100.00	250.00/100.00
Tornillo de velocidad [rpm]	100	100	100
15 Carga extrusora [%]	75.00	75.00	75.00
Presión de fusión [bar]	1	1	1
descarga de la temperatura de fusión [°C]	145	145	145

La prueba de disolución *in vitro* reveló los
 20 siguientes perfiles de liberación:

Disolución	5-1	5-2	5-3	5-4	5-5	5-6	5-7
Sulfato de anfetamina %							
después de 5 min	67	61	51	48	62	45	63
después de 15 min	90	90	85	81	83	70	87
después de 30 min	96	97	94	93	94	80	93
25 después de 60 min	98	99	97	97	98	84	96

La prueba para la resistencia a alteraciones proporcionó los siguientes resultados (donde todos los gránulos probados permanecieron intactos hasta después de que el verificador de resistencia a la ruptura había alcanzado su límite de fuerza superior):

batería de prueba	5-1	5-2	5-3	5-4	5-5	5-6	5-7
1	38.41	32.54	6.11	11.31	4.57	8.23	44.80
2	28.83	33.63	11.43	8.18	0.00*	8.61	51.17
3	23.67	12.16	14.56	5.20	0.00*	12.77	50.96
media [%]	30.30	26.11	10.70	8.23	0.00*	9.87	48.98
SD [%]	7.48	12.09	4.27	3.06	0.00*	2.52	3.62

* no probado, muestra demasiado gelatinosa y no se podría extraer en una jeringa

Resulta claro a partir de los datos experimentales anteriores en lo que se relaciona a las formas de dosificación resistentes a alteraciones que proporcionan una liberación inmediata, los desintegrantes probados proporcionaron una resistencia mejorada contra la extracción por solventes. La croscarmelosa de sodio (5-2, 5-3), el almidón de carboximetilo (5-4), el almidón 1500 (5-5) y el carbonato ácido de sodio proporcionaron los mejores resultados, mientras que PVP-CL (5-7) no mostraron ninguna ventaja con respecto a la composición comparativa (5-1).

**Ejemplo 6 - Agente de gelificación y
desintegrante:**

La influencia de la presencia y ausencia de un agente gelificante así como la influencia de la presencia y ausencia de un desintegrante se investigó en analogía con los Ejemplos 1 a 5. Las siguientes composiciones A a F cada una se prepararon para Oxycodona, Hidrocodona, sulfato de morfina e Hidromorfona, respectivamente:

Sustancia	6-A		6-B		6-C		6-D		6-E		6-F	
	mg	% en peso	mg	% en peso	mg	% en peso	mg	% en peso	mg	% en peso	mg	% en peso
API ¹	10.00	5.56	10.00	5.56	10.00	5.56	10.00	5.56	10.00	5.56	10.00	5.56
Ácido cítrico	1.44	0.80	1.44	0.80	1.44	0.80	1.44	0.80	1.44	0.80	1.44	0.80
PEG	25.20	14.00	25.20	14.00	25.20	14.00	25.20	14.00	25.20	14.00	25.20	14.00
α -Toc.	0.36	0.20	0.36	0.20	0.36	0.20	0.36	0.20	0.36	0.20	0.36	0.20
PEO	143.0	79.44	107.0	59.44	107.0	59.44	134.0	74.44	98.00	54.44	98.00	54.44
Carbopol	-	-	36.00	20.00	27.00	15.00	-	-	-	-	-	-
Xantano	-	-	-	-	9.00	5.00	9.00	5.00	9.00	5.00	9.00	5.00
Carb.MS	-	-	-	-	-	-	-	-	36.00	20.00	-	-
Croscs	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	36.00	20.00
Σ	180	100	180	100	180	100	180	100	180	100	180	100

¹ Las composiciones A a F que contienen Hidromorфона como API se modificaron ya que contuvieron 8.00 mg de Hidromorфона únicamente. La diferencia de 2.00 mg se reemplazó por la cantidad correspondiente de PEO

API = ingrediente farmacológicamente activo; PEG = Polietilenglicol 6000; α -Toc. = α -Tocoferol; PEO = óxido de polietileno 7 Mio; Carbopol = Carbopol 71G; Xantano = Goma de xantano; Carb.MS = almidón de carboximetilo; Croscs = Croscarmelosa de sodio

La liberación *in vitro* así como la resistencia contra la extracción por solventes se determinaron de acuerdo con la invención. Los resultados para los diferentes ingredientes farmacológicamente activos se muestran en la siguiente tabla:

	Oxicodona		Hidrocodona		Sulfato de morfina		Hidromorfona	
<i>Formulación</i>	<i>extract.</i>	<i>diss.</i>	<i>extract.</i>	<i>diss.</i>	<i>extract.</i>	<i>diss.</i>	<i>extract.</i>	<i>diss.</i>
6-A	50 %	73 %	40 %	87 %	34%	87%	49 %	84 %
6-B	40 %	90 %	0 %	91 %	9%	83%	29 %	87 %
6-C	28 %	90 %	0 %	95 %	3%	82%	26%	89%
6-D	12 %	91 %	32 %	75 %	14%	88%	33%	91%
6-E	0 %	94 %	5 %	92 %	0%	90%	14%	91%
6-F	2 %	94 %	1 %	103 %	–	–	7%	91%

extract. = extraído en solvente; diss = disolución después de 30 minutos

15

Resulta claro a partir de los datos comparativos anteriores que los desintegrantes en las formulaciones inventivas E y F de acuerdo con la presente invención proporcionan un mejor desempeño con respecto a la liberación inmediata del fármaco y una resistencia contra la extracción por solventes para todos los ingredientes farmacológicamente activos probados, mientras que las formulaciones comparativas A, B, C y D sólo proporcionan efectos parciales para algunos de los ingredientes farmacológicamente activos probados.

25

Ejemplo 7 - Cantidad del desintegrante parte I:

La influencia del contenido del desintegrante se investigó en analogía con los Ejemplos 1 a 6. Se prepararon las composiciones 7-1 a 7-3 y se determinaron la disolución *in vitro* así como la resistencia contra la extracción por solventes.

	7-1		7-2		7-3	
Sustancia por dosis	mg	% en peso	mg	% en peso	mg	% en peso
Oxicodona HCl	10.00	5.56	10.00	5.56	10.00	5.56
Ácido cítrico	1.44	0.80	1.44	0.80	1.44	0.80
PEG 6000	27.51	15.28	25.20	14.00	27.51	15.28
α-Tocoferol	0.36	0.20	0.36	0.20	0.36	0.20
Goma de xantano tipo 602	9.00	5.00	9.00	5.00	9.00	5.00
PEO 7 Mio.	104.69	58.16	98.00	54.44	91.31	50.73
Glicolato de almidón de sodio	27.00	15.00	36.00	20.00	45.00	25.00
	180.00	100.00	180.00	100.00	180.00	100.00
Disolución (n=3):						
0	0.00		0.00		0.00	
5	64.46		69.73		62.04	
15	78.42		87.57		81.83	
30	91.24		94.44		91.76	
60	94.82		96.49		95.12	
Extracción sin molienda:						
media [%]	10.10		0.00*		16.37	
SD [%]	4.67		0.00*		12.67	

* no probado, muestra demasiado gelatinosa y no se podría extraer en una jeringa

Resulta claro a partir de los datos comparativos

anteriores que bajo las condiciones determinadas, se podrían alcanzar los mejores resultados a un contenido del 20% en peso del desintegrante (aquí glicolato de almidón de sodio).

5

Ejemplo 8 - Cantidad del desintegrante parte II:

La influencia del contenido del desintegrante se investigó en analogía con los Ejemplos 1 a 7. Se prepararon las composiciones 8-1 a 8-4 y se determinaron la disolución *in vitro* así como la resistencia contra la extracción por solventes.

10

5

10

15

20

25

	8-1		8-2		8-3		8-4	
	mg	% en peso	mg	% en peso	mg	% en peso	mg	% en peso
Por dosis								
Sulfato de anfetamina	30.00	13.95	30.00	16.67	30.00	13.95	30.00	16.67
PEG 6000	27.20	12.65	21.85	12.14	27.20	12.65	21.85	12.14
α-Tocoferol	0.43	0.20	0.36	0.20	0.43	0.20	0.36	0.20
Óxido de polietileno 7 Mio.	114.37	53.20	91.79	50.99	114.37	53.20	91.79	50.99
Croscarmelosa de sodio	43.00	20.00	36.00	20.00				
Starch 1500					43.00	20.00	36.00	20.00
Σ	215.00	100.00	180.00	100.00	215.00	100.00	180.00	100.00
Tornillo de velocidad [rpm]	100		100		100		100	
Carga extrusora [%]	75.00		75.00		75.00		75.00	
Presión de fusión [bar]	1		1		1		1	
descarga de la temperatura de fusión [°C]	145		145		145		145	

La prueba de disolución *in vitro* reveló los siguientes perfiles de liberación:

5

Disolución % de sulfato de anfetamina	8-1	8-2	8-3	8-4
después de 5 min	60	74	75	78
después de 15 min	91	94	82	81
después de 30 min	97	99	84	87
después de 60 min	97	99	85	88

La prueba para la resistencia a alteraciones proporcionó los siguientes resultados (donde todos los gránulos probados permanecieron intactos hasta después de que el verificador de resistencia a la ruptura había alcanzado su límite de fuerza superior):

15

batería de prueba	8-1	8-2	8-3	8-4
1	7.92	17.51	0.00*	6.42
2	7.74	12.79	0.00*	3.66
3	8.49	16.85	0.00*	1.83
media [%]	8.05	15.72	0.00*	3.97
SD [%]	0.39	2.56	0.00*	2.31

20

* no probado, muestra demasiado gelatinosa y no se podría extraer en una jeringa

25

Resulta claro a partir de los datos comparativos anteriores que bajo las condiciones determinadas, menores contenidos del desintegrante proporcionaron una resistencia mejorada contra la extracción por solventes.

Ejemplo 9 - Tabletas que contienen los gránulo

8-1 y 8-4:

Se prepararon tabletas que contuvieron los gránulos 8-1 y 8-4:

5

Por tableta [mg]	Por tableta[mg]	Excipientes	[%]	Forma
	30.00	Sulfato de anfetamina		
	114.37	Óxido de polietileno 7 Mio.		
	27.20	Macrogol 6000		
	0.43	Alfa-Tocoferol		
	43.00	Croscarmelosa de sodio		
		Celulosa microcristalina		
		Crospovidona		
		Estearato de magnesio Ph. Eur.		
700.0	700.0	-	100.00	-

10

15

Por tableta [mg]	Por tableta [mg]	Excipientes	[%]	Forma
	30.00	Sulfato de anfetamina		
	91.79	Óxido de polietileno 7 Mio.		
	21.85	Macrogol 6000		
	0.36	Alfa-Tocoferol		
	36.0	Almidón 1500		
		Celulosa microcristalina		
		Crospovidona		
		Estearato de magnesio Ph. Eur.		
700.0	700.0	-	100.00	-

20

La prueba para la resistencia a alteraciones de los gránulos pulverizados y las tabletas pulverizadas

25

proporcionó los siguientes resultados:

5

batería de prueba	Tableta que contuvo <u>los gránulos 8-1</u>	Tableta que contuvo <u>los gránulos 8-4</u>
1	2.27	0.00*
2	2.48	0.00*
3	0.00*	0.00*
media [%]	0.00*	0.00*
SD [%]	0.00*	0.00*

* no probado, muestra demasiado gelatinosa y no se podría extraer en una jeringa

10

Resulta claro a partir de los datos comparativos anteriores que bajo las condiciones determinadas, las tabletas que contuvieron gránulos proporcionaron una resistencia mejorada contra la extracción por solventes en comparación con los gránulos solos.

15

Ejemplo 10 - Gránulos de oxicodona y tabletas que contienen gránulos de oxicodona:

Se fabricaron mezclas en polvo de los siguientes ingredientes y como posteriormente se extruyeron por fusión en caliente:

20

	10-1
Por dosis	mg/% en peso
Oxicodona HCl	30.00/12.00
Ácido cítrico	1.25/0.50
α -Tocoferol	0.50/0.20
Óxido de polietileno 7 Mio.	133.25/53.30
Macrogol 6000	35.00/14.00
Carbopol 71G	50.00/20.00
Σ	250.00/100.00

25

Se prepararon tabletas que contuvieron gránulos de oxicodona:

5

	Por tableta	
Excipientes	[mg] /	[% en peso]
Gránulos de oxicodona	250.00	50.00
Avicel PH101/PVP-CL		
Aerosil 200		
Estearato de Mg		
Σ	500.00	100.00

10

La prueba para la resistencia a alteraciones de tabletas intactas y gránulos intactos proporcionó los siguientes resultados:

15

Batería de prueba	<u>Gránulos</u> de oxicodona	Tableta que contuvo <u>gránulos</u> de oxicodona
1	47.10	30.90
2	46.82	27.97
3	39.68	27.23
media [%]	44.53	28.70

20

Resulta claro a partir de los datos comparativos anteriores que bajo las condiciones determinadas, las tabletas que contuvieron gránulos proporcionaron una resistencia mejorada contra la extracción por solventes en comparación con los gránulos solos.

**Ejemplo 11 - Gránulos de anfetamina y cápsulas
que contienen gránulo de anfetamina:**

a) Se prepararon cápsulas que contuvieron los gránulos 8-1 y 8-4.

5

Fase [mg]	Componente	Cantidad por capsula [mg]	Cantidad [%]
	Sulfato de anfetamina	30.00	
	Óxido de polietileno 7000000	114.37	
	Macrogol 6000	27.20	
	Alfa Tocoferol	0.43	
	Croscarmelosa de sodio (Vivasol®)	43.00	
	Manitol (Partek M200®)		
	Dióxido de silicio coloidal		
Suma 395.00 mg			100.00

10

15

Fase [mg]	Componente	Cantidad por cápsula [mg]	Cantidad [%]
	Sulfato de anfetamina	30.00	
	Óxido de polietileno 7000000	91.79	
	Macrogol 6000	21.85	
	Alfa Tocoferol	0.36	
	Almidón de maíz pre- gelatinizado (Almidón1500)	36.00	
	Manitol (Partek M200®)		
	Dióxido de silicio coloidal		
Suma 360.00 mg			100.00

20

25

Las mezclas se rellenaron en cápsulas de tamaño 0.

b) los gránulos 8-4 se recubrieron con un recubrimiento protector (claro Opadry) por medio de un proceso de granulación en lecho fluido y los gránulos así recubiertos se rellenaron en cápsulas sin constituyentes adicionales.

10

15

Fase [mg]	Componente	Cantidad por capsula [mg]	Cantidad [%]
	Sulfato de anfetamina	30.00	
	Óxido de polietileno 7000000	91.79	
	Macrogol 6000	21.85	
	Alfa Tocoferol	0.36	
	Almidón de maíz pregelatinizado (Almidón 1500)	36.00	
	Claro Opadry II	13.90	
Suma 193.90 mg			100.00

20

Los gránulos recubiertos se rellenaron en cápsulas de tamaño 0.

En la figura 4 se muestran los perfiles de liberación *in vitro* de la totalidad de tres cápsulas.