

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 434 733**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2007** **E 07729456 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2013** **EP 2026767**

54 Título: **Producción de formas de dosificación farmacéuticas recubiertas**

30 Prioridad:

24.05.2006 EP 06010740

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.12.2013

73 Titular/es:

ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO KG
(100.0%)
Max-Planck-Ring 2a
65205 Wiesbaden, DE

72 Inventor/es:

ROSENBERG, JÖRG;
HACH, HARALD;
WESTEDT, ULRICH;
KNOBLOCH, MARTIN y
BREITENBACH, JÖRG

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 434 733 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Producción de formas de dosificación farmacéuticas recubiertas

La presente invención se refiere a un procedimiento para recubrir al menos parcialmente formas de dosificación farmacéuticas.

5 Se conocen de la bibliografía formas farmacéuticas revestidas con una capa de cobertura. La capa de cobertura aplicada tiene sustancialmente uno o más de los siguientes objetivos:

a) enmascaramiento del sabor: se puede utilizar una capa de cobertura a fin de, por ejemplo, enmascarar el sabor amargo de un ingrediente activo;

10 b) estabilización: las capas de cobertura pueden mejorar la estabilidad al almacenamiento de la forma de dosificación, p. ej. protegiendo un ingrediente activo sensible a la luz o la humedad de las influencias ambientales;

c) identificación: las capas de cobertura coloreadas facilitan el reconocimiento y la diferenciación de las formas de dosificación;

15 d) control: la velocidad de aporte del ingrediente activo desde la forma farmacéutica se puede controlar mediante capas de cobertura insolubles en agua, solubles dependientemente del pH y/o permeables al agua.

En muchos casos, el control del aporte del ingrediente activo es efectuado casi completamente por la capa de cobertura aplicada, mientras que el artículo conformado subyacente libera el ingrediente activo rápidamente de por sí. La integridad de la capa de cobertura tiene así una importancia especial. Si la capa de cobertura está dañada, tiene un grosor insuficiente, etc., el aporte del ingrediente activo puede ser indeseablemente rápido. Esto es peligroso en el caso particular de las formas farmacéuticas de liberación lenta debido a que generalmente comprenden grandes cantidades de ingrediente activo que están destinadas a ser aportadas a lo largo de un período prolongado. Si toda la cantidad de ingrediente activo se libera demasiado rápidamente, esto puede conducir a efectos secundarios considerables.

En el caso de formas de dosificación producidas mediante extrusión, la capa de cobertura se puede aplicar por ejemplo mediante coextrusión, que significa la utilización de dos extrusoras que actúan en paralelo y con la que una de las extrusoras proporciona el material de la capa de cobertura, y la otra proporciona el del núcleo que contiene ingrediente activo. Un procedimiento de este tipo se describe en EP 0857062. Sin embargo, este procedimiento es muy complicado debido a los estrictos requisitos de las prácticas correctas de fabricación (GMP, por sus siglas en inglés) que se deben cumplir dentro del sector de los fármacos. Una posibilidad adicional para aplicar una capa de revestimiento a formas de dosificación producidas mediante extrusión es el procedimiento de calandrado descrito en WO 96/19963, en el que la masa fundida que contiene ingrediente activo se introduce entre dos películas del material de envuelta en los rodillos moldeadores de la calandra. Sin embargo, puesto que las películas se sellan en la línea periférica, se forma una costura en este punto, lo que visualmente es desventajoso. Además, este procedimiento no se puede utilizar si el producto extruido sólo es un producto intermedio y se comprime hasta la forma de dosificación acabada sólo después de la trituración y la compresión con excipientes adicionales.

Otra posibilidad para aplicar la capa de cobertura a las formas de dosificación es el revestimiento pelicular, en el que una solución del material de revestimiento se aplica a la forma de dosificación, p. ej. mediante pulverización, y el disolvente se evapora posteriormente. Sin embargo, es desventajoso que se tengan que emplear disolventes orgánicos para recubrir las formas de dosificación con revestimientos insolubles en agua. El procedimiento es inadecuado para formas porosas o mecánicamente inestables. Además, los comprimidos solo se pueden revestir completamente con el procedimiento. Los orificios en la capa de revestimiento pelicular, a través de la cual tiene lugar la liberación de ingrediente activo en el caso de los revestimientos insolubles en agua, según se describe en EP 0294993, solo se añaden en una segunda etapa del procedimiento, haciendo de ese modo el procedimiento muy complicado.

45 La invención se basa en el objetivo de indicar un procedimiento alternativo que permita el recubrimiento al menos parcial de la superficie de una forma de dosificación farmacéutica, preferiblemente con capas de cobertura mecánicamente estables. El procedimiento está destinado a permitir simultáneamente, eligiendo diferentes grados de recubrimiento de la forma de dosificación, el ajuste dirigido de diferentes perfiles de liberación de ingrediente activo, por ejemplo una liberación de ingrediente activo adaptada al ritmo biológico.

50 La presente invención se refiere a un procedimiento para recubrir al menos parcialmente una forma de dosificación farmacéutica, en el que la forma de dosificación se rodea por una película contraíble, y posteriormente la película se contrae.

- La película se puede aplicar a la forma de dosificación de diversos modos. Así, por ejemplo, una tira de película contraíble se puede arrollar en espiral alrededor de la forma de dosificación de modo que la tira preferiblemente se solape en los bordes; el cuerpo del comprimido se puede introducir entre una lámina superior y una lámina inferior de película contraíble, y la lámina superior y la lámina inferior se pueden sellar posteriormente a lo largo de la línea periférica; una posibilidad adicional es formar un bucle en una lámina de película contraíble, introducir la forma de dosificación y sellar la película tras ella. De estos modos, la forma de dosificación inicialmente se rodea por una cobertura de película comparativamente suelta. A continuación, el procedimiento de contracción une la película firmemente a la superficie de la forma de dosificación.
- 5 Sin embargo, la forma de dosificación preferiblemente se introduce en una película tubular o una sección de una película tubular, y a continuación esta película se une directamente firmemente a la superficie de la dosificación formada mediante contracción. El diámetro interno de la película tubular se elige preferiblemente de modo que sea ligeramente mayor que el diámetro (máximo) de la forma de dosificación. Es posible de este modo que la forma de dosificación se empuje fácilmente dentro de la película tubular.
- 10 La contracción de la película se inicia mediante exposición a energía, de forma particularmente preferible la exposición a energía térmica, p. ej. introduciendo la forma de dosificación rodeada por la película contraíble en una corriente de aire caliente.
- 15 Una película contraíble o película de contracción significa una película sintética que se encoge al exponerla a energía, en particular a calentamiento. Normalmente, las películas están hechas de materiales sintéticos termoplásticos que se someten a una tensión, menos a menudo una presión, en una o dos direcciones (estiramiento mono- o uniaxial o biaxial) en estado sólido o durante la solidificación, dando como resultado un incremento en las dimensiones en un factor de hasta 10. Este procedimiento se denomina estiramiento. En el estiramiento hay un alineamiento (orientación) paralelo incrementado de los segmentos de cadena de las macromoléculas de regiones amorfas de los polímeros. Si se evita la cristalización de las regiones orientadas, las películas se contraen y vuelven a su situación original durante el tratamiento térmico posterior. El deseo de las moléculas del material sintético de volver a su disposición original libre de tensión se denomina capacidad de recuerdo o memoria de conformación elástica.
- 20 Adecuados como material para las películas de contracción son todas las películas sintéticas termoplásticas estiradas en frío que se contraen y vuelven a su estado original durante el suministro de energía. Se da preferencia en la presente a polímeros que se pueden utilizar para aplicaciones farmacéuticas y que se pueden procesar hasta películas, si es apropiado después de la mezcla con excipientes adecuados.
- 25 Los polímeros que se pueden utilizar se pueden dividir en polímeros insolubles en agua y los que son sustancialmente solubles en agua o hinchables o coloïdalmente dispersables en agua. Los polímeros solubles en agua, hinchables en agua y dispersables en agua se denominan colectivamente más adelante en la presente memoria sustancialmente solubles en agua.
- 30 Polímeros sustancialmente solubles en agua adecuados que se pueden utilizar farmacéuticamente son, por ejemplo: homopolímeros y copolímeros de N-vinil-lactamas, en particular homopolímeros y copolímeros de N-vinilpirrolidona, p. ej. polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo o propionato de vinilo, ésteres de celulosa y éteres de celulosa, en particular metilcelulosa y etilcelulosa, hidroxialquilcelulosas, en particular hidroxipropilcelulosa, hidroxialquilalquilcelulosas, en particular hidroxipropilmetilcelulosa, ftalatos o succinatos de celulosa, en particular acetato-ftalato de celulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa o acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa;
- 35 poli(óxidos de alquileo) de alto peso molecular tales como poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno) y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno,
- 40 poliacrilatos y polimetacrilatos tales como copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de butilo/metacrilato de 2-dimetilaminoetilo, poli(acrilatos de hidroxialquilo), poli(metacrilatos de hidroxialquilo), poliacrilamidas,
- 45 polímeros de acetato de vinilo tales como copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico, poli(acetato de vinilo) parcialmente hidrolizado (también denominado "poli(alcohol vinílico)" parcialmente hidrolizado),
- 50 poli(alcohol vinílico).

Polímeros insolubles en agua adecuados que se pueden utilizar farmacéuticamente son, por ejemplo:

poliolefinas tales como polietileno, polipropileno;

poli(cloruro de vinilo);

poli(acetato de vinilo).

- 5 Se da preferencia a los polímeros sustancialmente solubles en agua del tipo éter y éster de celulosa, los poliacrilatos y polimetacrilatos. Se da preferencia particular según la invención a la hidroxipropilmetilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa y la etilcelulosa.

Entre los polímeros insolubles en agua se prefieren el polietileno, el polipropileno y el poli(cloruro de vinilo).

- 10 También son posibles mezclas de los polímeros susodichos, siendo el factor decisivo una elasticidad suficientemente alta de la película producida de modo que sea posible su estiramiento en frío sin desgarramiento, y es contraíble de nuevo al calentar posteriormente. Cualquier elasticidad inadecuada se puede mejorar mediante la mezcla de plastificantes. Plastificantes adecuados son, por ejemplo, alcoholes de cadena larga, etilenglicol, propilenglicol, glicerol, trimetilolpropano, trietilenglicol, butanodiolos, pentanoles, tales como pentaeritritol, hexanoles, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, polietilen/propilenglicoles, siliconas, ésteres carboxílicos aromáticos (p. ej. ftalatos de dialquilo, ésteres trimelíticos, ésteres benzoicos, ésteres tereftálicos) o ésteres dicarboxílicos alifáticos (p. ej. adipatos de dialquilo, ésteres sebácicos, ésteres acelaicos, ésteres cítricos y tartáricos), ésteres de ácido graso tales como monoacetato de glicerol, diacetato de glicerol o triacetato de glicerol o dietilsulfosuccinato sódico.

- 20 La temperatura de contracción de la película contraíble está preferiblemente entre 60°C y 300°C, preferiblemente entre 70°C y 200°C y de forma particularmente preferible entre 80°C y 150°C. La utilización de películas con temperaturas de contracción por encima de 300°C no está impedida según la invención. Sin embargo, tales temperaturas solo son adecuadas en casos excepcionales debido al estrés térmico sobre la forma de dosificación y debido a la inestabilidad térmica de muchos ingredientes farmacéuticos activos.

- 25 Las películas estiradas tanto mono- como biaxialmente son adecuadas para el procedimiento. Las películas estiradas monoaxialmente se emplean preferiblemente en el caso de una película tubular debido a que permiten que la película de contracción se aplique al artículo conformado de la forma de dosificación de un modo más simple y más libre de arrugas. Una medida del estiramiento de la película es su comportamiento de contracción en las direcciones longitudinal y radial. En realizaciones preferidas, se utiliza una película con una contracción radial de 30-80% y una contracción longitudinal de $\leq 15\%$, de forma particularmente preferible una película con una contracción radial de 40-70% y una contracción longitudinal de $\leq 10\%$.

- 30 El grosor de las películas utilizadas está en el intervalo de 1-100 mm, preferiblemente en el intervalo de 5-50 mm.

Al utilizar materiales de película sustancialmente solubles en agua, alterar el grosor de la película de contracción permite que se controle la liberación del ingrediente activo desde las formas de dosificación producidas según la invención.

- 35 La utilización de películas más gruesas puede ser valiosa para incrementar la estabilidad mecánica de las formas farmacéuticas, p. ej. si la resistencia al aplastamiento de las formas farmacéuticas es inadecuada. También puede ser valiosa para prevenir la utilización incorrecta de productos farmacéuticos, p. ej. mediante la manipulación mecánica de un comprimido, tal como trituración y posterior extracción de los ingredientes activos, al emplear películas gruesas y elásticas que hacen difícil la trituración del comprimido. Una ventaja del procedimiento de la invención en comparación con procedimientos de revestimiento pelicular es que se pueden aplicar capas gruesas a las formas de dosificación tan rápidamente y fácilmente como las capas más delgadas, mientras que tiempos de procesamiento largos darán como resultado un revestimiento pelicular.

- 40 El procedimiento de la invención permite alterar fácilmente el grado de recubrimiento de la forma de dosificación. El grado de recubrimiento de la forma de dosificación pretende significar la proporción de la superficie total de la forma de dosificación que es una superficie recubierta, es decir la relación de superficie recubierta y superficie total. Es posible alterando el grado de recubrimiento controlar la velocidad y/o el curso del tiempo de la liberación de ingrediente activo. En realizaciones preferidas, al menos 25% de la superficie de la forma de dosificación farmacéutica está cubierta con la película, y en otras realizaciones preferidas al menos 50% o al menos 75%.

- 50 Una posibilidad adicional es incrementar la superficie de la forma de dosificación disponible para la liberación de ingrediente activo mediante el tratamiento posterior de la forma de dosificación recubierta, p. ej. mediante un rodillo con púas.

Las características de liberación se pueden controlar adicionalmente alterando la conformación geométrica de la forma de dosificación. En una realización preferida, la forma de dosificación tiene una conformación sustancialmente cilíndrica y la superficie lateral del cilindro está cubierta con una película insoluble en agua, dejando expuestas ambas caras extremas. Es posible de este modo alcanzar una liberación de agua virtualmente cero cuando el ingrediente activo se aporta desde la forma de dosificación. Puesto que la liberación de ingrediente activo puede tener lugar en estos casos solo a través de las caras extremas de formas de dosificación cilíndricas, la velocidad de aporte del ingrediente activo depende, para la misma dosis, finalmente solo de la relación del área de estas caras extremas del cilindro a la longitud de las formas. Así, alterando la longitud y el diámetro es posible generar virtualmente cualesquiera liberaciones de ingrediente activo deseadas. La relación entre longitud y diámetro de las formas de dosificación recubiertas según la invención está preferiblemente en el intervalo de 0,5:1 a 8:1, preferiblemente de 0,8:1 a 6:1, de forma particularmente preferible de 1:1 a 3:1.

Se pueden conseguir formas de dosificación con liberación del ingrediente activo bifásica reduciendo el grado de recubrimiento de las formas de dosificación cilíndricas, por ejemplo, no recubriendo partes de la superficie lateral, además de las caras extremas. La parte no recubierta de la forma de dosificación muestra inicialmente una liberación rápida del ingrediente activo (efecto inmediato), mientras que el aporte del ingrediente activo desde la parte recubierta es uniforme y lento. Las proporciones de ingrediente activo liberado rápidamente y lentamente se pueden adaptar virtualmente según se desee alterando la proporción de la superficie no recubierta en comparación con la superficie recubierta. Tales liberaciones bifásicas de ingrediente activo son concebibles, por ejemplo, para la terapia de la cefalea: dosificación inicial rápida para la terapia aguda, seguida por una dosis de mantenimiento para mantener la ausencia de dolor.

La forma de dosificación subyacente que se recubre al menos parcialmente mediante el procedimiento de la invención se puede obtener de diversos modos. Por ejemplo, puede ser un cuerpo de comprimido obtenido mediante prensado, p. ej. un polvo o gránulos comprimidos. Las formas de dosificación que se van a recubrir se pueden producir de modo convencional comprimiendo polvos o gránulos. El procedimiento descrito en la bibliografía para producir formas farmacéuticas sólidas se puede emplear con este propósito, en particular las tecnologías descritas para producir comprimidos.

El cuerpo del comprimido se obtiene preferiblemente mediante un procedimiento en estado fundido, p. ej. un producto extruido fundido. La producción comienza a partir de una mezcla que comprende uno o más ingredientes farmacéuticos activos y uno o más excipientes y que, a través de la fusión o el reblandecimiento de al menos un componente, se convierte en una pasta o un líquido viscoso y por lo tanto es extruible.

Estas son en particular mezclas que comprenden polímeros farmacológicamente aceptables, por ejemplo homopolímeros y copolímeros de N-vinil-lactamas, en particular homopolímeros y copolímeros de N-vinilpirrolidona, p. ej. polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo o propionato de vinilo,

ésteres de celulosa y éteres de celulosa, en particular metilcelulosa y etilcelulosa, hidroxialquilcelulosas, en particular hidroxipropilcelulosa, hidroxialquilalquilcelulosas, en particular hidroxipropilmetilcelulosa, ftalatos o succinatos de celulosa, en particular acetato-ftalato de celulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa o acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa;

poli(óxidos de alquileo) de alto peso molecular tales como poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno) y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno,

poliacrilatos y polimetacrilatos tales como copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de butilo/metacrilato de 2-dimetilaminoetilo, poli(acrilatos de hidroxialquilo), poli(metacrilatos de hidroxialquilo),

poliacrilamidas,

polímeros de acetato de vinilo tales como copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico, poli(acetato de vinilo) parcialmente hidrolizado (también conocido como poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrogenado),

poli(alcohol vinílico),

oligo- y polisacáridos tales como carrageninas, galactomananos y xantanos, o mezclas de uno o más de los mismos.

De estos, se prefieren particularmente homo- o copolímeros de vinilpirrolidona, p. ej. polivinilpirrolidona con índices de K de Fikentscher de 12 a 100, preferiblemente de 17 a 30, o copolímeros de 30 a 70% en peso de N-vinilpirrolidona (VP) y de 70 a 30% en peso de acetato de vinilo (VA), tales como, por ejemplo, un copolímero de 60% en peso de VP y 40% en peso de VA.

Por supuesto, también es posible emplear mezclas de dichos polímeros.

Los ingredientes activos significan en el contexto de la invención todas las sustancias con un efecto fisiológico deseado sobre el cuerpo de un ser humano o un animal o las plantas. En particular, son ingredientes farmacéuticos activos. La cantidad de ingrediente activo por unidad de dosis puede variar dentro de amplios límites. Normalmente, se elige para que sea suficiente para alcanzar el efecto deseado. También es posible emplear combinaciones de ingredientes activos. Los ingredientes activos en el contexto de la invención también son vitaminas y minerales.

Ejemplos de sustancias activas adecuadas incluyen, pero no se limitan a:

fármacos analgésicos y antiinflamatorios tales como fentanilo, indometacina, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, diclofenaco sódico, fenoprofeno, ácido acetilsalicílico, ketoprofeno, nabumetona, paracetamol, piroxicam, meloxicam, tramadol e inhibidores de COX-2 tales como celecoxib y rofecoxib;

fármacos antiarrítmicos tales como procainamida, quinidina y verapamilo;

agentes antibacterianos y antiprotozoarios tales como amoxicilina, ampicilina, benzatinpenicilina, bencilpenicilina, cefacloro, cefadroxilo, cefprocilo, cefuroxima-axetilo, cefalexina, cloranfenicol, cloroquina, ciprofloxacina, claritromicina, ácido clavulánico, clindamicina, doxiciclina, eritromicina, flucloxacilina sódica, halofantrina, isoniazida, sulfato de canamicina, lincomicina, mefloquina, minociclina, nafcilina sódica, ácido nalidíxico, neomicina, nortloxacin, ofloxacina, oxacilina, fenoximetil-penicilina potásica, pirimetamina-sulfadoxima y estreptomicina;

anticoagulantes tales como warfarina;

antidepresivos tales como amitriptilina, amoxapina, butriptilina, clomipramina, desipramina, dotiepina, doxepina, fluoxetina, reboxetina, amineptina, selegilina, gepirona, imipramina, carbonato de litio, mianserina, milnaciprano, nortriptilina, paroxetina, sertralina y 3-[2-[3,4-dihidrobencofuro[3,2-c]piridin-2(1H)-il]etil]-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;

fármacos antidiabéticos tales como glibenclamida y metformina;

fármacos antiepilépticos tales como carbamacepina, clonacepam, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, fenobarbitona, fenitoína, primidona, tiagabina, topiramato, valpromida y vigabatrina;

agentes antifúngicos tales como amfotericina, clotrimazol, econazol, fluconazol, flucitosina, griseofulvina, itraconazol, cetoconazol, nitrato de miconazol, nistatina, terbinafina y voriconazol;

antihistaminas tales como astemizol, cinaricina, ciproheptadina, descarboetoxiloratadina, fexofenadina, flunaricina, levocabastina, loratadina, norastemizol, oxatomida, prometacina y terfenadina;

fármacos antihipertensivos tales como captoprilo, enalaprilo, cetanserina, lisinoprilo, minoxidilo, prazosina, ramiprilo, reserpina, terazosina y telmisartano;

agentes antimuscarínicos tales como sulfato de atropina e hioscina;

agentes antineoplásicos y antimetabolitos tales como compuestos de platino, tales como cisplatino y carboplatino; taxanos tales como paclitaxel y docetaxel; tecanos tales como camptotecina, irinotecano y topotecano; alcaloides de la vinca tales como vinblastina, vindicina, vincristina y vinorelbina; derivados de nucleósidos y antagonistas de ácido fólico tales como 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina, mercaptopurina, tioguanina, cladribina y metotrexato; agentes alquilantes tales como las mostazas nitrogenadas, p. ej. ciclofosfamida, clorambucilo, quiorretina, ifosfamida, melfalano, o las nitrosoureas, p. ej. carmustina, lomustina, u otros agentes alquilantes, p. ej. busulfano, dacarbacina, procarbina, tiotepa; antibióticos tales como daunorrubicina, doxorubicina, idarrubicina, epirubicina, bleomicina, dactinomomicina y mitomicina; anticuerpos de HER 2 tales como trastuzumab; derivados de podofilotoxina tales como etoposida y teniposida; inhibidores de farnesil-transferasa; derivados de antraquinona tales como mitoxantrona;

fármacos antimigrañosos tales como alniditano, naratriptano y sumatriptano;

fármacos antiparkinsonianos tales como mesilato de bromocriptina, levodopa y selegilina;

agentes antipsicóticos, hipnóticos y sedantes tales como alprazolam, buspirona, clordiazepóxido, clorpromacina, clozapina, diazepam, flupentixol, flufenacina, flurazepam, 9-hidroxisrisperidona, lorazepam, mazapertina, olanzapina, oxazepam, pimocida, pipamperona, piracetam, promacina, risperidona, selfotel, seroquel, sertindol, sulpirida,

- temazepán, tiotixeno, triazolam, trifluoperidol, ciprasidona y zolpidem;
- agentes antiapopléticos tales como lubeluzol, óxido de lubeluzol, riluzol, aptiganel, eliprotilo y remacemida;
- antitusivos tales como dextrometorfano y levodropropicina;
- 5 antivirales tales como aciclovir, ganciclovir, lovirida, tivrapiña, zidovudina, lamivudina, zidovudina/lamivudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, abacavir, lopinavir, amprenavir, nevirapina, efavirenz, delavirdina, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, adefovir e hidroxiurea;
- agentes bloqueantes de β -adrenorreceptores tales como atenolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol y propanolol;
- agentes inotrópicos cardíacos tales como amrinona, digitoxina, digoxina y milrinona;
- 10 corticosteroides tales como dipropionato de beclometasona, betametasona, budesonida, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona y triamcinolona;
- desinfectantes tales como clorhexidina;
- diuréticos tales como acetazolamida, furosemida, hidroclorotiacida e isosorbida;
- enzimas;
- 15 aceites esenciales tales como anetol, aceite de anís, alcaravea, cardamomo, aceite de casia, cineol, aceite de canelo, aceite de clavo, aceite de cilantro, aceite de menta desmentolado, aceite de eneldo, aceite de eucalipto, eugenol, jengibre, aceite de limón, aceite de mostaza, aceite de nerolí, aceite de nuez moscada, aceite de naranja, hierbabuena, salvia, menta verde, terpineol y tomillo;
- agentes gastrointestinales tales como cimetidina, cisaprida, cleboprida, difenoxilato, domperidona, famotidina, lansoprazol, loperamida, óxido de loperamida, mesalacina, metoclopramida, mosaprida, nizatidina, norcispaprida, olsalacina, omeprazol, pantoprazol, perprazol, prucaloprida, rabeprazol, ranitidina, ridogrel y sulfasalacina;
- 20 hemostáticos tales como ácido aminocaproico;
- agentes reguladores de lípidos tales como atorvastatina, fenofibrato, ácido fenofibrico, lovastatina, pravastatina, probucol y simvastatina;
- anestésicos locales tales como benzocaína y lignocaína;
- 25 analgésicos opioides tales como buprenorfina, codeína, dextromoramida, dihidrocodeína, hidrocodona, oxicodona y morfina;
- parasimpatomiméticos y fármacos antideñencia tales como AIT-082, eptastigmina, galantamina, metrifonato, milamelina, neostigmina, fisostigmina, tacrina, donapencilo, rivastigmina, sabcomelina, talsaclidina, xanomelina, memantina y lazabemida;
- 30 péptidos y proteínas tales como anticuerpos, becaplermina, ciclosporina, tacrolimus, eritropoyetina, inmunoglobulinas e insulina;
- hormonas sexuales tales como estrógenos: estrógenos conjugados, etinilestradiol, mestranol, estradiol, estriol, estrona; progestógenos; acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, 17-desacetilnorgestinato, desogestrel, dienogest, didrogesterona, diacetato de etinodiol, gestodeno, 3-cetodesogestrel, levonorgestrel, linestrenol, acetato de medroxiprogesterona, megestrol, noretindrona, acetato de noretindrona, noretisterona, acetato de noretisterona, noretinodrel, norgestinato, norgestrel, norgestrienona, progesterona y acetato de quingestanol;
- 35 agentes estimulantes tales como sildenafil, vardenafilo;
- vasodiladores tales como amlodipino, buflomedilo, nitrito de amilo, diltiacem, dipiridamol, trinitrato de glicerilo, dinitrato de isosorbida, lidoflacina, molsidomina, nicardipina, nifedipina, oxpentifilina y tetranitrato de pentaeritritol;
- 40 sus N-óxidos, sus sales de adición de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables y sus formas estereoquímicamente isómeras.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables comprenden las formas de sal de adición de ácido que se pueden obtener convenientemente tratando la forma de base del ingrediente activo con ácidos orgánicos e inorgánicos apropiados.

- 5 Los ingredientes activos que contienen un protón ácido se pueden convertir en sus formas de sal de adición de metal o amina atóxicas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas.

El término sal de adición también comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente que los ingredientes activos son capaces de formar. Ejemplos de tales formas son hidratos, alcoholatos y similares.

Las formas de N-óxido de los ingredientes activos comprenden los ingredientes activos en los que uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan hasta el llamado N-óxido.

- 10 El término "formas estereoquímicamente isómeras" define todas las posibles formas estereoisómeras que pueden poseer los ingredientes activos. En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S y los ingredientes activos que contienen uno o más dobles enlaces pueden tener la configuración E o Z.

La composición puede comprender adicionalmente diversos excipientes opcionales. Tales excipientes opcionales son:

- 15 plastificantes tales como, por ejemplo, alcoholes C_7 - C_{30} , etilenglicol, propilenglicol, glicerol, trimetilolpropano, trietilenglicol, butanodiolos, pentanoles tales como pentaeritritol y hexanoles, polialquilenglicoles, preferiblemente que tienen un peso molecular de 200 a 1.000, tales como, por ejemplo, polietilenglicoles, polipropilenglicoles y polietilen/propilenglicoles, siliconas, ésteres carboxílicos aromáticos (p. ej. ftalatos de dialquilo, ésteres trimelíticos, ésteres benzoicos, ésteres tereftálicos) o ésteres dicarboxílicos alifáticos (p. ej. adipatos de dialquilo, ésteres sebacícos, ésteres acelaicos, ésteres cítricos y tartáricos), ésteres de ácido graso tales como monoacetato de glicerol, diacetato de glicerol o triacetato de glicerol o dietilsulfosuccinato sódico. La concentración de plastificante cuando está presente es generalmente de 0,5 a 30, preferiblemente de 0,5 a 10% en peso basado en el peso total de polímero y plastificante. Ventajosamente, la cantidad de plastificante no es mayor de 30% en peso basado en el peso total de polímero y plastificante, de modo que - en el área de las formas sólidas - haya formación de formulaciones y formas de dosificación estables al almacenamiento que no muestran flujo en frío.
- 20
- 25

Alcoholes sacáricos tales como sorbitol, xilitol, manitol, maltitol; o derivados de alcoholes sacáricos tales como isomalt o palatinosa condensada hidrogenada como los descritos en DE 102 62 005.

- 30 Solubilizantes tales como ésteres de ácido graso de sorbitán, ésteres de ácido graso polialcoxilados tales como, por ejemplo, glicéridos polialcoxilados, ésteres de ácido graso de sorbitán polialcoxilados o ésteres de ácido graso de polialquilenglicoles, o ésteres polialcoxilados de alcoholes grasos. Una cadena de ácido graso en estos compuestos comprende normalmente de 8 a 22 átomos de carbono. Los bloques de poli(óxido de alquileo) comprenden de media de 4 a 50 unidades de óxido de alquileo, preferiblemente unidades de óxido de etileno, por molécula.

- 35 Ésteres de ácido de sorbitán son monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, monooleato de sorbitán, triestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, monolaurato de sorbitán o monooleato de sorbitán.

- Ejemplos de ésteres de ácido graso de sorbitán polialcoxilados adecuados son monolaurato de polioxietilen(20)sorbitán, monopalmitato de polioxietilen(20)sorbitán, monoestearato de polioxietilen(20)sorbitán, monooleato de polioxietilen(20)sorbitán, triestearato de polioxietilen(20)sorbitán, trioleato de polioxietilen(20)sorbitán, monoestearato de polioxietilen(4)sorbitán, monolaurato de polioxietilen(4)sorbitán o monooleato de polioxietilen(4)sorbitán.
- 40

- 45 Glicéridos polialcoxilados adecuados se obtienen, por ejemplo, mediante la alcoxilación de glicéridos naturales o hidrogenados o mediante la transesterificación de glicéridos naturales o hidrogenados con polialquilenglicoles. Ejemplos disponibles comercialmente son ricinoleato de polioxietilenglicerol 35, trihidroxiestearato de polioxietilenglicerol 40 (Cremophor® RH40, BASF AG) y glicéridos polialcoxilados como los obtenibles bajo los nombres registrados Gelucire® y Labrafil® de Gattefosse, p. ej. Gelucire® 44/14 (glicéridos de lauroilmacrogol 32 preparados mediante la transesterificación de aceite de almendra de palma hidrogenado con PEG 1500), Gelucire® 50/13 (glicéridos de estearoilmacrogol 32, preparados mediante la transesterificación de aceite de palma hidrogenado con PEG 1500) o Labrafil M1944 CS (glicéridos de oleoilmacrogol 6 preparados mediante la transesterificación de aceite de almendra de albaricoque con PEG 300).

- 50 Un éster de ácido graso de polialquilenglicoles adecuado es, por ejemplo, ácido PEG 660-hidroxiesteárico (éster poliglicólico de ácido 12-hidroxiesteárico (70% en moles) con 30% en moles de etilenglicol).

Éteres polialcoxilados de alcoholes grasos adecuados son, por ejemplo, éter cetilestearílico de macrogol 6 o éter cetilestearílico de macrogol 25.

Típicamente se incluyen solubilizantes en la mezcla en polvo en una cantidad de 0,1 a 15% en peso, preferiblemente de 0,5 a 10% en peso.

5 Desintegrantes tales como polivinilpirrolidona reticulada y carboximetilcelulosa sódica reticulada,

Extendedores o cargas tales como lactosa, celulosa, silicatos o sílice,

Lubricantes tales como estearato magnésico y estearato cálcico, estearilfumarato sódico,

Colorantes tales como tintes azoicos, pigmentos orgánico o inorgánicos o colorantes de origen natural,

10 Estabilizantes tales como antioxidantes, fotoestabilizadores, destructores de hidroperóxido, eliminadores de radicales libres, estabilizantes contra el ataque microbiano.

Es conveniente mezclar los componentes o algunos de los componentes de la masa fundida antes del calentamiento para dar una mezcla en polvo. La mezcladura de los componentes para dar la mezcla en polvo tiene lugar en mezcladores convencionales tales como mezcladores de reja de arado, mezcladores de agitación o caída libre y similares.

15 El calentamiento de la mezcla en polvo tiene lugar en un aparato habitual para este propósito. Son particularmente adecuadas extrusoras o amasadoras tales como reactores mezcladores/amasadores (p. ej. ORP, CRP, AP, DTB de List o Reactotherm suministrados por Krauss-Maffei o Ko-kneader suministrada por Buss), a través de mezcladores y mezcladores internos o sistemas de rotor/estator (p. ej. Dispax suministrado por IKA). El tiempo de permanencia de la composición en la extrusora es preferiblemente menor de 5 minutos, en particular menor de 3 minutos.

20 Extrusoras que se pueden emplear son máquinas de un solo tornillo, máquinas de tornillo de engranaje o también extrusoras de varios tornillos, en particular extrusoras de dos tornillos. Los tornillos pueden ser cogiratorios o contragiratorios y pueden estar equipados, si es apropiado, con elementos mezcladores y/o amasadores tales como discos amasadores. Se prefieren particularmente las extrusoras de dos tornillos cogiratorios.

25 La carga de la extrusora o amasadora tiene lugar continuamente o por fases según su diseño de un modo convencional. La mezcla en polvo se alimenta preferiblemente de forma libre, p. ej. a través de una alimentadora pesadora. También es posible dosificar uno o más de los materiales de partida en forma líquida, es decir disueltos o dispersados, por ejemplo a través de bombas para líquidos dentro de la sección de extrusión.

30 Se prefiere la utilización de amasadoras o extrusoras que funcionan continuamente. Esto lleva consigo que la mezcla en polvo del polímero y del ingrediente activo se introduzca en una entrada terminal en una carcasa de extrusora alargada; calentándose la mezcla a fin de obtener una masa fundida; transportándose la masa fundida a través de la carcasa de la extrusora hasta una salida terminal de la carcasa de la extrusora; y generándose en la carcasa de la extrusora una contrapresión suficiente para que la masa fundida emerja como un producto extruido coherente en una salida terminal desde la carcasa de la extrusora.

35 A continuación, la composición resultante se somete según la invención a una conformación. En relación con esto, es posible producir un gran número de conformaciones dependiendo de la herramienta y el modo de conformación. Se prefiere en el caso del procedimiento de la invención descargar la masa fundida que contiene ingrediente activo desde boquillas de sección redonda de modo que se obtengan productos extruidos de grosor definido y se endurezcan sobre una correa transportadora posterior, cuando sea apropiado con enfriamiento. Se pueden cortar trozos cilíndricos individuales de estos productos extruidos mientras todavía están en estado plástico, pero también

40 después del endurecimiento, y son óptimamente adecuados para aplicar una capa de cobertura mediante el procedimiento de la invención mediante la contracción de un trozo de tubo de contracción.

45 En algunas circunstancias, estas formas fundidas frías también pueden triturarse hasta un polvo y a continuación comprimirse como comprimidos de modo convencional. Es posible incluir en este caso adyuvantes de prensado tales como dióxido de silicio coloidal, hidrogenofosfato cálcico, lactosa, celulosa microcristalina, almidón o estearato magnésico.

Los comprimidos obtenidos de ese modo o también las formas obtenidas mediante extrusión con una etapa de conformación posterior se introducen posteriormente totalmente o solo con parte de su superficie en una película tubular de contracción. La película de contracción se contrae a continuación directamente sobre la forma de dosificación firmemente y libre de arrugas mediante energía térmica o de radiación.

La invención se ilustra con más detalle mediante los siguientes ejemplos y los dibujos adjuntos.

La fig.1 muestra la liberación de ingrediente activo desde los trozos de producto extruido recubiertos como una función del tiempo de liberación.

5 La fig. 2a y la fig. 2b muestran la liberación de ingrediente activo desde comprimidos de paracetamol recubiertos en solución de ácido clorhídrico 0,01 molar y solución de etanol acuoso de 20% de concentración, respectivamente.

La fig. 3a a la fig. 3c muestran comprimidos de paracetamol recubiertos con diferentes grados de recubrimiento.

Ejemplos:

10 Ejemplo 1: Producción de productos extruidos

Una mezcla en polvo que consistía en 65,0% de claritromicina y 20,2% en peso de hidroxipropilcelulosa (tipo: Klucel EF) se procesó a temperatura ambiente con una mezcla que consistía en 7,0% en peso de monolaurato de propilenglicol (Lauroglycol FCC, F. Gattefossee) y 7,8% en peso de ácido láctico en un mezclador (suministrado por Diosna) hasta gránulos homogéneos. Estos gránulos se dosificaron a través de una alimentadora pesadora a una extrusora de dos tornillos. La extrusión tuvo lugar a una temperatura de 130°C, y era posible descargar un producto extruido homogéneo blanco desde la boquilla de sección redonda (diámetro 5 mm) de la extrusora. Después de un corto tiempo de enfriamiento, el producto extruido tenía un diámetro de aproximadamente 6 mm y se podía cortar fácilmente de forma manual mientras todavía estaba en estado plástico en trozos cilíndricos.

Ejemplo 2: Recubrimiento de los trozos extruidos

20 Los trozos de producto extruido obtenidos como en el ejemplo 1 se introdujeron en películas de contracción de poliolefina tubulares de igual longitud (especificación técnica: temperatura de contracción >125°C, contracción radial: 50%, contracción longitudinal: máx. 10%), cuyo diámetro interno era en cada caso aproximadamente 1 mm mayor que el diámetro de los trozos de producto extruido. Esto estuvo seguido por tratamiento con un secador de aire caliente durante unos pocos segundos, contrayendo así la película completamente y uniformemente sobre la superficie externa de los productos extruidos. La cara extrema superior e inferior de los productos extruidos cilíndricos permanecían libres.

Se produjeron trozos de producto extruido recubiertos con una longitud de 4,5 mm, 9,0 mm, 18,0 mm y 36,0 mm (el diámetro del producto extruido no recubierto era 6 mm en todos los casos).

Ejemplo 3: Prueba de liberación de ingrediente activo desde los trozos de producto extruido no recubiertos

30 La liberación del ingrediente activo desde los trozos de producto extruido recubiertos desde la parte B se probó con la ayuda del método según la farmacopea americana (USP 28; aparato 2) a 37°C, con el agitador rotando a 50 rpm y en 900 ml de una solución tamponadora de dihidrogenofosfato potásico (0,05 mol/l, ajustada hasta pH 5,5). La liberación de ingrediente activo se probó en cada caso con la misma cantidad de ingrediente activo, es decir el número de productos extruidos recubiertos presentes en el recipiente de prueba era en cada caso tal que resultaba una dosis total de 500 mg de ingrediente activo. La cantidad de ingrediente activo aportada a la solución tamponadora desde los trozos de producto extruido en cada momento de la prueba se determinó mediante HPLC. Los resultados se resumen en la tabla 1 posterior y en la fig.1.

Tabla 1: Liberación de ingrediente activo de trozos de producto extruido recubiertos

Tiempo de liberación en [h] Liberación en [%]	Prueba comparativa: 1 producto extruido: dosis no recubierta: 1 x 320 mg	8 productos extruidos: dosis recubierta: 8 x 62,5 mg	4 productos extruidos: dosis recubierta: 4 x 125 mg	2 productos extruidos: dosis recubierta: 2 x 250 mg	1 producto extruido: dosis recubierta: 1 x 500 mg
0	0	0	0	0	0
2	88	63,1	33,3	18,4	10,8
4	101	103,2	60,4	34,8	20,7
6	101	106,6	83,7	50,5	29,8
8	101	106,9	99,1	64,5	37,8
12	101	106,9	101,5	86,4	48,8

Ejemplo 4: Producción de comprimidos de paracetamol

- 5 Gránulos de paracetamol directamente compresibles ("material DC-90") que consistían en 90,0% en peso de paracetamol, 6,5% en peso de almidón (Starch 1500), 2% en peso de polivinilpirrolidona (Kollidon® 25, BASF), 1% en peso de crospovidona (Kollidon® CL, BASF) y 0,5% en peso de ácido esteárico se comprimieron en una prensa para comprimidos como comprimidos cilíndricos alargados (diámetro 6 mm, longitud 18 mm). Los comprimidos obtenidos de ese modo se muestran en la fig. 3a.

Ejemplo 5: Recubrimiento de los comprimidos de paracetamol con película de contracción

- 10 Los comprimidos obtenidos en el ejemplo 5 se recubrieron completamente sobre su superficie cilíndrica con una película de contracción de poliolefina (diámetro aproximadamente 7 mm). La película de contracción se contrajo calentando brevemente las películas con un secador de aire caliente, después de lo cual la película se unía firmemente al comprimido cilíndrico. Solo permanecía libre la cara extrema superior e inferior de los comprimidos cilíndricos. La dosificación de ingrediente activo en los comprimidos era 500 mg de paracetamol, y el peso total incluyendo la capa de cobertura era 560 mg. Los comprimidos obtenidos de este modo se muestran en la fig. 3b.

Ejemplo 6: Recubrimiento parcial de los comprimidos de paracetamol con película de contracción

El recubrimiento con la película de contracción tuvo lugar como se indica en el ejemplo 5, pero en este caso solo 12 mm de la longitud de los comprimidos cilíndricos se recubrían con la película de contracción, el cuerpo de comprimido restante permanecía libre. Los comprimidos obtenidos de este modo se muestran en la fig. 3b.

Ejemplo 7: Prueba de la liberación de ingrediente activo desde comprimidos de paracetamol recubiertos

- 20 La liberación de ingrediente activo desde los comprimidos de paracetamol recubiertos de los ejemplos 4 a 6 se probó con la ayuda del método según la farmacopea americana (USP 28; aparato 2) a 37°C, con el agitador girando a 50 rpm y en 900 ml de una solución de ácido clorhídrico 0,01 molar y una solución acuosa de etanol de 20% de concentración. La cantidad de ingrediente activo aportada a la solución tamponadora desde los trozos de producto extruido en cada momento de la prueba se determinó mediante HPLC.

Las liberaciones de ingrediente activo medidas se resumen en la tabla 2 posterior y las figuras 2a y 2b.

Tabla 2: Liberaciones de ingrediente activo desde las formas farmacéuticas del ejemplo 4 a 6

Tiempo [min.]	Liberación de ingrediente activo en HCl 0,01 [%]			Liberación de ingrediente activo en etanol al 20% [%]		
	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
0	0	0	0	0	0	0
5	98	34	63	98	31	58
10	102	47	72	101	35	64
20	103	63	82	103	40	70
30	103	68	85	103	43	73
60	103	73	90	103	51	80
120	103	80	98	103	64	91
180	104	85	102	103	74	97

5 Está claro a partir de los resultados de la liberación de ingrediente activo que los comprimidos no recubiertos aportan el ingrediente activo contenido muy rápidamente al medio acuoso. En contraste, el recubrimiento con película de contracción conduce a un marcado retardo de la velocidad de aporte del ingrediente activo. Esta liberación más lenta del ingrediente activo también permanece estable en etanol al 20%, es decir en un medio en el que el paracetamol es claramente más soluble que en HCl 0,01 M.

Un aporte bifásico del ingrediente activo es posible en particular mediante el recubrimiento parcial de la superficie del comprimido cilíndrico si una parte de esta superficie no está recubierta por la película de contracción (ejemplo 6).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para recubrir al menos parcialmente una forma de dosificación farmacéutica, en el que la forma de dosificación se rodea de una película contraíble, y posteriormente la película se contrae.
- 5 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que al menos 25% de la superficie de la forma de dosificación farmacéutica se cubre con la película.
3. El procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que la forma de dosificación farmacéutica se introduce en una película contraíble tubular.
4. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que se utiliza una película con una temperatura de contracción de 60-300°C.
- 10 5. El procedimiento según la reivindicación 4, en el que se utiliza una película con una temperatura de contracción de 70-200°C.
6. El procedimiento según la reivindicación 5, en el que se utiliza una película con una temperatura de contracción de 80-150°C.
- 15 7. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que se utiliza como película una película con una contracción radial de 30-80% y una contracción longitudinal de $\leq 15\%$.
8. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que se utiliza como película una película con una contracción radial de 40-70% y una contracción longitudinal de $\leq 10\%$.
9. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la película comprende al menos un polímero insoluble en agua.
- 20 10. El procedimiento según la reivindicación 9, en el que el polímero insoluble en agua se selecciona del grupo de polietileno, polipropileno, poli(cloruro de vinilo) y mezclas de los mismos.
11. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la película comprende al menos un polímero sustancialmente soluble en agua.
- 25 12. El procedimiento según la reivindicación 11, en el que el polímero sustancialmente soluble en agua se selecciona del grupo de hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa y mezclas de las mismas.
13. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la contracción de la película se alcanza mediante exposición a calor o radiación.
14. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la forma de dosificación farmacéutica comprende al menos un ingrediente activo y al menos un aglutinante.
- 30 15. El procedimiento según la reivindicación 14, en el que la forma de dosificación farmacéutica es un cuerpo de comprimido obtenido mediante prensado.
16. El procedimiento según la reivindicación 14, en el que la forma de dosificación farmacéutica es un cuerpo de comprimido obtenido mediante un procedimiento en estado fundido.
- 35 17. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en el que la dosificación farmacéutica formada tiene una conformación sustancialmente cilíndrica, y la superficie lateral del cilindro se cubre con una película insoluble en agua.
18. Una forma de dosificación farmacéutica obtenida mediante un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, que tiene una liberación de ingrediente activo sustancialmente constante e independiente del pH.

Fig. 1

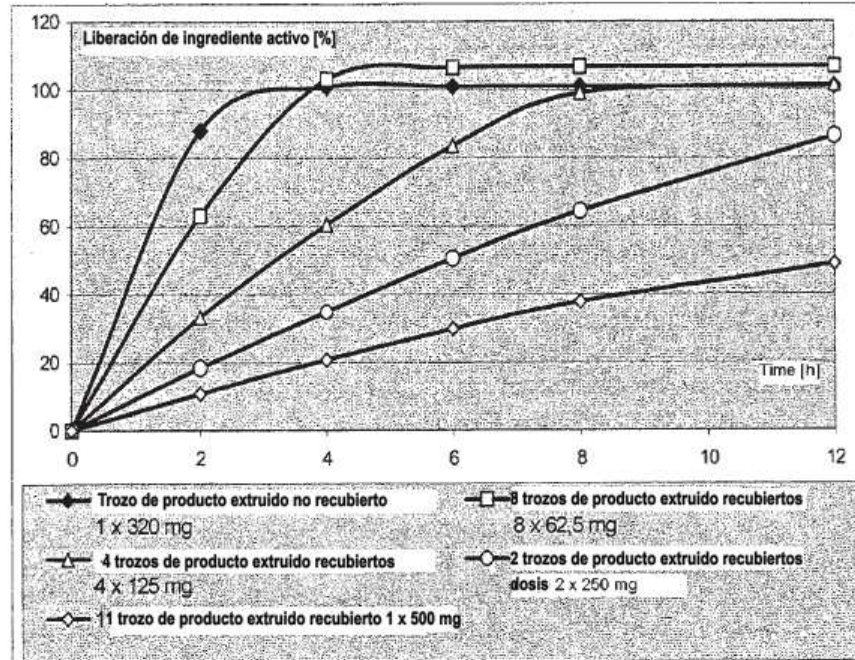


Fig. 2a

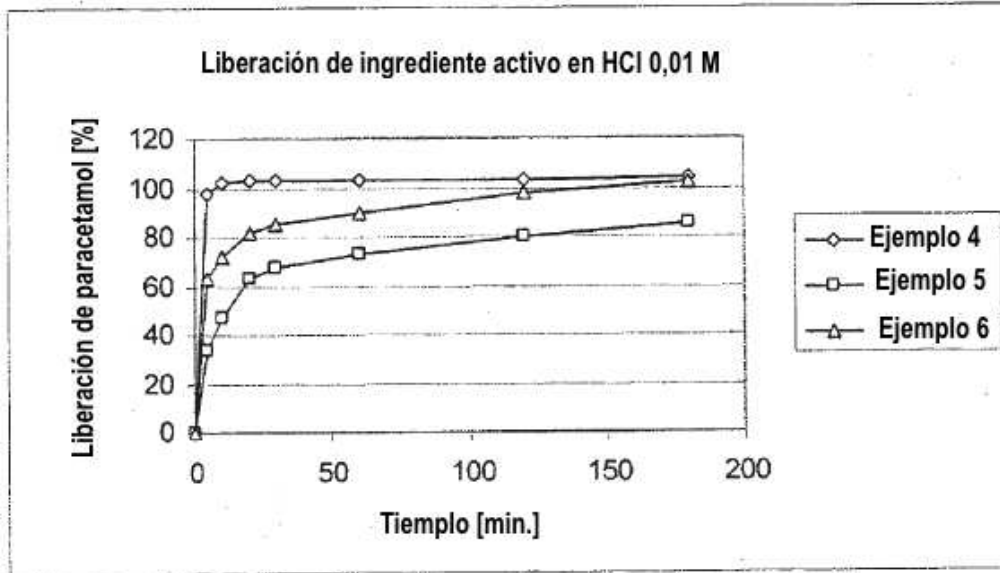


Fig. 2b

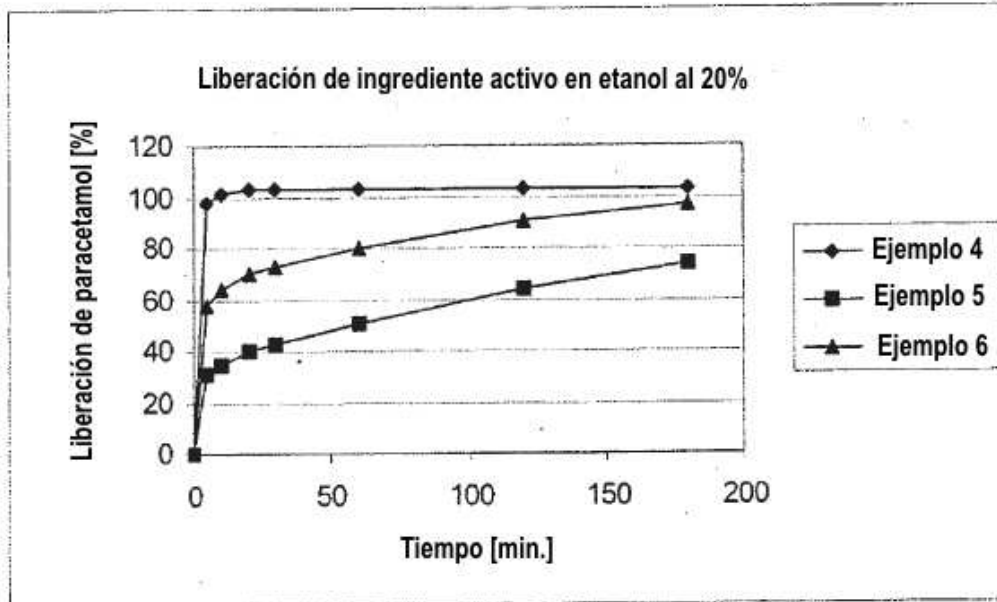


Fig. 3a

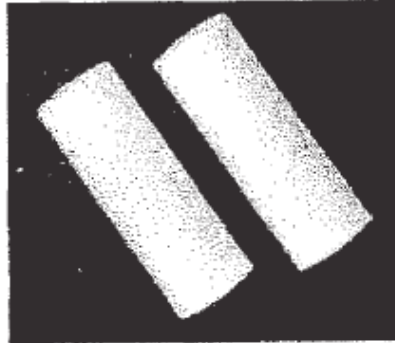


Fig. 3b



Fig. 3c

