

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 016**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2006** **E 12001792 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017** **EP 2478896**

54 Título: **Formas de dosificación de liberación retardada resistentes a la rotura**

30 Prioridad:

04.02.2005 DE 102005005446

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

23.01.2018

73 Titular/es:

**GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE**

72 Inventor/es:

**ASHWORTH, JUDY, DR.;
ARKENAU-MARIC, ELISABETH, DR.;
BARTHOLOMÄUS, JOHANNES, DR. y
KUGELMANN, HEINRICH**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 651 016 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

Formas de dosificación de liberación retardada resistentes a la rotura

5 La presente invención se refiere a una forma de dosificación para administrar una sustancia fisiológicamente eficaz (A), la forma de dosificación estando estabilizada mecánicamente de manera que no puede triturarse o al menos sólo lo hace difícilmente con los métodos habituales, como martilleo, molienda, machacado, etc. La sustancia (A) se libera de la forma de dosificación según la invención en condiciones fisiológicas con un perfil de liberación al menos paricalmente retardado.

10 Numerosas sustancias fisiológicamente eficaces, como complementos alimenticios, fármacos, etc., se preparan como formulaciones de liberación retardada, es decir, a diferencia de las formulaciones habituales (por ejemplo las denominadas formulaciones de liberación inmediata ("immediate release"), las sustancias se liberan en el organismo a partir de estas formulaciones retardadas a lo largo de un intervalo de tiempo comparativamente largo, que frecuentemente es de varias horas. La liberación de la sustancia a partir de la forma de dosificación por un lado y el metabolismo o la eliminación por el organismo por otro lado garantizan un nivel de plasma en sangre relativamente homogéneo de la sustancia administrada. Como consecuencia, con frecuencia puede reducirse la cantidad de unidades de dosis que deben ingerir al día los pacientes, a veces incluso sólo es necesaria una ingesta una o dos veces al día.

20 En ciertos casos, las formulaciones de liberación retardada también pueden disminuir la dimensión de los efectos secundarios de la sustancia. Así, en el caso de algunos fármacos aparecen, por ejemplo, fuertes efectos secundarios cuando en el plasma sanguíneo se supera, al menos temporalmente, una concentración de fármaco límite determinada. Por tanto, en general los fármacos de este tipo no son adecuados para formulaciones de "liberación inmediata", especialmente cuando sólo se desea una administración dos o tres veces al día. Así, este tipo de fármacos se administran normalmente como formulaciones de liberación retardada, grantizando una liberación retardada del principio activo y evitando la aparición a corto plazo de altas concentraciones.

25 En el caso de las formulaciones de liberación retardada, la sustancia fisiológicamente eficaz normalmente está incluida o bien en una matriz que controla la liberación y/o bien está recubierta por una película que controla la liberación.

30 Sin embargo, especialmente los pacientes ancianos con frecuencia tienen dificultad para ingerir las formas farmacéuticas sólidas, como comprimidos, cápsulas de gelatina, etc. En este sentido, se atragantan y a veces desarrollan fuertes aversiones a este tipo de formas farmacéuticas.

35 Para tratar este problema se han desarrollado diferentes dispositivos con cuya ayuda pueden triturarse o pulverizarse las formas de dosificación sólidas (triturador de comprimidos, "tablet crusher"). El uso de este tipo de aparatos lo lleva a cabo, por ejemplo, el personal sanitario en las residencias de ancianos. Así, las formas de dosificación no se administran a las personas que necesitan atención sanitaria en forma de comprimidos, etc., sino en forma de polvo, por ejemplo, para evitar problemas al tragar los comprimidos.

40 Sin embargo, la trituración de las formas farmacéuticas con tales aparatos es problemática cuando, en el caso de las formas de dosificación, se trata de formulaciones de liberación retardada. En general, la trituración conduce concretamente a que se destruya la estructura interna de la forma de dosificación, la cual es responsable de la liberación retardada, suprimiendo el efecto controlado. Debido a la trituración, se reducen las vías de difusión de las sustancias fisiológicamente eficaces contenidas y/o se eliminan las barreras de difusión. Así, una formulación de liberación retardada en la que el retardo de la liberación debe conseguirse con ayuda de una película de recubrimiento, después de triturarse mantiene sólo un pequeño porcentaje de su superficie sólida en cuanto a la película de revestimiento. Como consecuencia, con frecuencia después de la administración se libera toda la sustancia fisiológicamente eficaz contenida originariamente en la forma de dosificación en un tiempo relativamente corto, alcanzándose repentinamente una concentración en plasma comparativamente muy alta de la sustancia en un intervalo de tiempo relativamente corto. Las formulaciones de liberación retardada originarias se convierten así en formulaciones de "liberación inmediata" ("immediate release").

50 Sin embargo, dependiendo de la eficacia fisiológica de la sustancia, esto puede causar efectos secundarios considerables, en casos extremos incluso conducir a la muerte del paciente. Ejemplos de sustancias con un potencial de riesgo de este tipo son antiparkinsonianos, antiepilépticos, antidiabéticos, antihipertensores, antiarrítmicos, etc.

En general, las personas que trituran las formas farmacéuticas para ellas mismas o para otras no son

5 conscientes de estos riesgos. Se conocen casos de muerte de pacientes que probablemente pueden atribuirse a una pulverización de formulaciones de liberación retardada por las enfermeras o enfermeros. Con respecto a otros detalles, se puede remitir, por ejemplo, a J.E. Mitchell, Oral Dosage Forms That Should Not Be Crushed: 2000 Update. Hospital Pharmacy, 2000; H. Miller et al., To Crush or Not to Crush, Nursing 2000; R. Gritti et al., Tablet Crushing and the law: the implications for nursing; Prof. Nurse 2003; y J.G. Schier et al, Fatality from administration of labetalol and crushed extended-release nifedipine, Ann. Pharmacotherapy 2003. A. James, The legal and clinical implications of crushing tablet medication, Nurse Times 2005, 100(50), 28-9; und P. Cornish, "Avoid the Crush": hazards of medication administration in patients with dysphagia or feeding tube, CMAJ. 2005, 172(7), 871-2.

10 En el caso de niños pequeños, las formulaciones de liberación retardada también pueden causar problemas. Así, habitualmente los niños no pueden diferenciar las formas de dosificación sólidas de los dulces. Si los niños encuentran estas formas de dosificación, por ejemplo porque sus padres las han dejado en la casa por descuido, entonces existe el riesgo de que los niños crean que son caramelos y que se las metan en la boca y las mastiquen. En este sentido, si se trata de formulaciones de liberación retardada que contienen un fármaco
15 en una dosificación que está destinada a un adulto, en este caso ya existe para el niño el peligro de una sobredosis por las grand cantidad de fármaco ingerido. Sin embargo, este riesgo se agrava todavía más cuando se mastica la forma de dosificación y se suprime con ello el efecto controlado asociado, debido a que la ya de todos modos dosis demasiado alta se libera además también en un intervalo de tiempo muy corto, lo que ya traería consigo riesgos considerables para un adulto, pero que para un niño puede tener consecuencias mucho
20 más drásticas.

En el caso de los adultos, masticar las formulaciones de liberación retardada también puede conducir a una sobredosis de la sustancia contenida. Así, los adultos mastican de vez en cuando las formas farmacéuticas de manera completamente consciente ya que (frecuentemente por desconocimiento del tipo y del fin de una formulación de liberación retardada) esperan de ellas un efecto deseado más rápido.

25 Una posibilidad conocida para reducir el riesgo derivado de una trituración de las formulaciones de liberación retardada es añadir a la forma de dosificación antagonistas, es decir antídotos o compuestos que conducen a reacciones de rechazo fisiológicas, desarrollándose entonces el efecto fisiológico de estas sustancias añadidas a ser posible sólo cuando la forma de dosificación se trituró, antes de la administración. Sin embargo, este método tiene la desventaja de que la sustancia fisiológicamente eficaz se administra en una forma de
30 dosificación de liberación no retardada y carga al organismo además con otra sustancia fisiológicamente eficaz, por ejemplo, un antídoto, o se desencadena una reacción de rechazo, por ejemplo el vómito.

Por tanto, existe la necesidad de formas de dosificación farmacéuticas de liberación retardada que disminuyan el riesgo por sobredosis, de manera que pueda prescindirse de antídotos, etc.

35 Schroeder, R. et al.: "Granulierung hydrophober wirkstoffe im platenwalzenextruder", Pharmazeutische Industrie, Aulendorf, DE, Bd. 65, N° 4, 2003, S. 367.372, describen pastillas que contienen una sustancia farmacéutica (por ejemplo ácido mefenámico o ibuprofeno) y un polímero (polividona y celulosa). Las pastillas tienen una resistencia a la rotura de aproximadamente 1 MPa y tienen una liberación retardada al menos en parte.

40 La WO 2005/102286 se refiere a un método para la preparación de una forma de administración dura protegida frente al abuso que contiene al menos una sustancia activa de potencial abuso, un aglutinante y con una resistencia a la rotura de 500 N. En este método, posteriormente se aplican ultrasonidos y una fuerza sobre una mezcla que contiene la sustancia activa y el aglutinante.

45 En la WO 2005/016313 se describe una forma de dosificación segura frente al abuso termo-conformada por extrusión sin coloreado, que incluye una o más sustancias activas de potencial abuso, así como, en su caso, vehículos fisiológicamente aceptables, al menos en un polímero natural o sintético con una resistencia a la rotura de al menos 500.

50 En la WO 2005/016314 se describe un procedimiento para una forma de dosificación termo-conformada sin extrusión una forma de dosificación segura frente al abuso termo-conformada por extrusión sin coloreado, que incluye una o más sustancias activas de potencial abuso, así como, en su caso, vehículos fisiológicamente aceptables, al menos en un polímero natural o sintético con una resistencia a la rotura de al menos 500.

La US 6 488 963 se refiere a una forma de dosificación que contiene una mezcla de una sustancia terapéutica y un óxido de polietileno de alto peso molecular obtenida por extrusión en fusión.

Por tanto, existe la necesidad de proporcionar formas de dosificación farmacéuticas de liberación retardada que reduzcan el riesgo de sobredosis, de manera que se puede prescindir de antídotos, etc.

Así, el objetivo de la invención se basa en producir una forma de dosificación que presente las ventajas citadas en el estado de la técnica. La forma de dosificación debe incluir una sustancia activa de liberación retardada donde, sin embargo, disminuya el peligro de una sobredosis, especialmente debida a un manejo no propio de la forma de dosificación, como masticado, molido, machacado, etc.

5 Sorprendentemente, se encontró que este objetivo se consigue mediante una forma de dosificación que comprende

- una sustancia fisiológicamente eficaz (A) (= componente (A));
- en su caso uno o más adyuvantes fisiológicamente aceptables (B) (= componente (B));
- un polímero sintético (C) (= componente (C)); y
- 10 - opcionalmente una cera (D) natural, semisintética o sintética (= componente (D));

donde la sustancia (A) está presente en una matriz retardante, donde la matriz retardante comprende el polímero (C) y/o la cera opcional (D) como material de matriz de liberación retardada;

15 donde el polímero (C) es un óxido de polialquileno seleccionado del grupo consistente en óxido de polimetileno, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, copolímeros, copolímeros en bloque y mezclas de los mismos, donde el polímero (C) tiene un peso molecular promedio en viscosidad de al menos $0,5 \cdot 10^6$ g/mol; y donde la forma de dosificación

- tiene una resistencia a la rotura de al menos 400 N, y
- 20 - en condiciones fisiológicas, liberan la sustancia (A) fisiológicamente activa como máximo en un 99% después de 5 horas,

con la condición de que la forma de dosificación

(1) no es una pastilla con una resistencia a la rotura de al menos 500 N, la pastilla con un peso total de 300,0 mg, un diámetro de 10 mm y un radio de curvatura de 8 mm; se obtiene comprimiendo una mezcla calentada a 80°C y que consiste en 100 g de clorhidrato de tramadol y 200 g de óxido de polietileno, con un peso molecular de 7 000 000 por pastilla mediante una herramienta de formación de pastillas con punzón superior, punzón inferior y cuchilla manteniendo una presión aplicada durante al menos 15 segundos; libera el 15%, 52%, 80% y 99% de la sustancia (A) después de 30 min, 240 min, 480 min y 720 min, respectivamente, en una determinación de la liberación *in vitro* según la Ph. Eur. con un aparato agitador de paletas que contiene el medio de liberación a una velocidad de rotación de 75 rpm; y donde al inicio del ensayo, la pastilla se añade a 600 ml de jugo gástrico artificial de 1,2, pH que es incrementado por la adición de una solución alcalina a 2,3 tras 30 min, a 6,5 tras 90 min más y a 7,2 pasados otros 60 min;

(2) no es una pastilla con una resistencia a la rotura de al menos 500 N, con un peso total de 300,0 mg, un diámetro de 10 mm y un radio de curvatura de 8 mm; se obtiene por compresión de una mezcla calentada a 80°C consistente en 50 mg de clorhidrato de tramadol y 200 mg de óxido de polietileno con un peso molecular de 7 000 000 por pastilla mediante una herramienta de formación de pastillas con punzón superior, punzón inferior y cuchilla manteniendo una presión aplicada durante al menos 15 segundos, cargándose la mezcla en la cuchilla de la herramienta, que libera el 15%, 52%, 80% y 99% de la sustancia (A) después de 30 min, 240 min, 480 min y 720 min, respectivamente, en una determinación de la liberación *in vitro* según la Ph. Eur. con un aparato agitador de paletas que contiene el medio de liberación a una velocidad de rotación de 75 rpm; y donde al inicio del ensayo, la pastilla se añade a 600 ml de jugo gástrico artificial de 1,2, pH que es incrementado por la adición de una solución alcalina a 2,3 tras 30 min, a 6,5 tras 90 min más y a 7,2 pasados otros 60 min;

(3) no es una pastilla con una resistencia a la rotura de al menos 500 N, con un peso total de 150,0 mg, un diámetro de 7 mm; se obtiene por compresión de una mezcla calentada a 80°C consistente en 100 mg de clorhidrato de tramadol y 100 mg de óxido de polietileno con un peso molecular de 7 000 000 por pastilla mediante una herramienta de formación de pastillas con punzón superior, punzón inferior y cuchilla manteniendo una presión aplicada durante al menos 15 segundos, que libera el 15%, 62%, 88% y 99% de la sustancia (A) después de 30 min, 240 min, 480 min y 720 min, respectivamente, en una determinación de la liberación *in vitro* según la Ph. Eur. con un aparato agitador de paletas que contiene el medio de liberación a una velocidad de rotación de 75 rpm; y donde al inicio del ensayo, la pastilla se añade a 600 ml de jugo gástrico artificial de 1,2, pH que es incrementado por la adición de una solución alcalina a 2,3 tras 30 min, a 6,5 tras 90 min más y a 7,2 pasados otros 60 min;

(4) no es una pastilla con una resistencia a la rotura de al menos 500 N, con un peso total de 300,0 mg, un diámetro de 10 mm y un radio de curvatura de 8 mm; se obtiene por compresión de una mezcla calentada a 80°C consistente en 100 mg de clorhidrato de tramadol, 20 mg de goma xantano y 180 mg de óxido de polietileno con un peso molecular de 7 000 000 por pastilla mediante una herramienta de formación de pastillas con punzón superior, punzón inferior y cuchilla manteniendo una presión aplicada durante al menos 15 segundos, que libera el 14%, 54%, 81% y 99% de la sustancia (A) después de 30 min, 240 min, 480 min y 720 min, respectivamente, en una determinación de la liberación *in vitro* según la Ph. Eur. con un aparato agitador de paletas que contiene el medio de liberación a una velocidad de rotación de 75 rpm; y donde al inicio del ensayo, la pastilla se añade a 600 ml de jugo gástrico artificial de 1,2, pH que es incrementado por la adición

- de una solución alcalina a 2,3 tras 30 min, a 6,5 tras 90 min más y a 7,2 pasados otros 60 min;
- (5) no es una pastilla oblonga con una resistencia a la rotura de al menos 500 N, con un peso total de 150,0 mg, una longitud de 10 mm y una anchura de 5 mm; se obtiene por compresión de una mezcla calentada a 90°C consistente en 50 mg de clorhidrato de tramadol, 10 mg de goma xantano y 90 mg de óxido de polietileno con un peso molecular de 7 000 000 por pastilla mediante una herramienta de formación de pastillas con punzón superior, punzón inferior y cuchilla manteniendo una presión aplicada durante al menos 15 segundos, que libera el 22%, 50%, 80% y 90% de la sustancia (A) después de 30 min, 120, min, 240 min, 360 min y 480 min, respectivamente, en una determinación de la liberación *in vitro* según la Ph. Eur. con un aparato agitador de paletas que contiene el medio de liberación a una velocidad de rotación de 75 rpm; y donde al inicio del ensayo, la pastilla se añade a 600 ml de jugo gástrico artificial de 1,2, pH que es incrementado por la adición de una solución alcalina a 2,3 tras 30 min, a 6,5 tras 90 min más y a 7,2 pasados otros 60 min;
- (6) no es una pastilla con una resistencia a la rotura de al menos 500 N, con un peso total de 150,0 mg, un diámetro de 10 mm y un radio de curvatura de 8 mm; se obtiene por compresión de una mezcla calentada a 80°C consistente en 20 mg de clorhidrato de oxidodona, 20 mg de goma xantano y 110 mg de óxido de polietileno con un peso molecular de 7 000 000 por pastilla mediante una herramienta de formación de pastillas con punzón superior, punzón inferior y cuchilla manteniendo una presión aplicada durante al menos 15 segundos, y libera el 17%, 61%, 90% y 101,1% de la sustancia (A) después de 30 min, 240 min, 480 min y 720 min, respectivamente, en una determinación de la liberación *in vitro* según la Ph. Eur. con un aparato agitador de paletas que contiene el medio de liberación tamponado con fosfato a pH 6,8 a 37°C, como se describe en la USP, y a una velocidad de rotación de 75 rpm;
- (7) no es una pastilla con una resistencia a la rotura de al menos 500 N, la pastilla con un peso total de 341,2 mg, un diámetro de 10 mm y un radio de curvatura de 8 mm; se obtiene disolviendo 0,2 mg de butilhidroxitolueno en etanol al 96%, secando la solución etanólica al 7,7% obtenida a 40°C durante 12 h en presencia de 221 mg de óxido de polietileno con un peso molecular de 7 000 000 y después comprimiendo junto con una mezcla calentada a 80°C consistente en 100 mg de clorhidrato de tramadol y 20 mg de hidroxipropilmetilcelulosa por pastilla mediante una herramienta de formación de pastillas con punzón superior, punzón inferior y cuchilla manteniendo una presión aplicada durante al menos 15 segundos, que libera el 17%, 59%, 86% y 98% de la sustancia (A) después de 30 min, 240 min, 480 min y 720 min, respectivamente, en una determinación de la liberación *in vitro* según la Ph. Eur. con un aparato agitador de paletas que contiene el medio de liberación a una velocidad de rotación de 75 rpm; y donde al inicio del ensayo, la pastilla se añade a 600 ml de jugo gástrico artificial de 1,2, pH que es incrementado por la adición de una solución alcalina a 2,3 tras 30 min, a 6,5 tras 90 min más y a 7,2 pasados otros 60 min;
- (8) no es una pastilla con una resistencia a la rotura de al menos 500 N, con un peso total de 341,0 mg, un diámetro de 10 mm y un radio de curvatura de 8 mm; se obtiene por compresión de una mezcla calentada a 80°C consistente en 100 mg de clorhidrato de tramadol, 221 mg de óxido de polietileno con un peso molecular de 7 000 000 y 20 mg de hidroxipropilmetilcelulosa por pastilla, que mediante una herramienta de formación de pastillas con punzón superior, punzón inferior y cuchilla manteniendo una presión aplicada durante al menos 15 segundos; que libera el 16%, 57%, 84% y 96% de la sustancia (A) después de 30 min, 240 min, 480 min y 720 min, respectivamente, en una determinación de la liberación *in vitro* según la Ph. Eur. con un aparato agitador de paletas que contiene el medio de liberación a una velocidad de rotación de 75 rpm; y donde al inicio del ensayo, la pastilla se añade a 600 ml de jugo gástrico artificial de 1,2, pH que es incrementado por la adición de una solución alcalina a 2,3 tras 30 min, a 6,5 tras 90 min más y a 7,2 pasados otros 60 min;
- (9) no es una pastilla biplanar con una resistencia a la rotura de al menos 500 N, con un peso total de 335,0 mg; se obtiene disolviendo 0,2 mg de butilhidroxitolueno en etanol al 96%, mezclando la solución etanólica al 7,7% obtenida con 150 mg de óxido de polietileno con un peso molecular de 7 000 000 en un mezclador de alta velocidad durante 30 min, después añadiendo 17,8 mg de óxido de polietileno con un peso molecular de 7 000 000 y agitando 30 min y después secando a 40°C durante 12 h; añadiendo 100 mg de clorhidrato de tramadol, 33,5 mg de hidroxipropilmetilcelulosa y 33,5 mg de polietilenglicol; y extrusionando la mezcla en una extrusora de doble tornillo bajo atmósfera de nitrógeno a una velocidad de tornillo de 100 rpm, una tasa de salida de 4 kg/h, una temperatura de producto de 125°C y una temperatura de camisa de 120°C;
- (10) no es una pastilla con una resistencia a la rotura de al menos 500 N, con un peso total de 586,0 mg y un diámetro de 12 mm; se obtiene por compresión de una mezcla consistente en 205 mg de clorhidrato de tramadol y 381 mg de óxido de polietileno con un peso molecular de 7 000 000 por pastilla mediante la aplicación simultánea de una fuerza de 250 N y un tratamiento con ultrasonidos con una frecuencia de 20 Hz y una amplitud de fuerza del 50% durante 0,5 segundos; que libera el 13%, 51%, 76% y 100% de la sustancia (A) después de 30 min, 240 min, 480 min y 720 min, respectivamente, en una determinación de la liberación *in vitro* según la Ph. Eur. con un aparato agitador de paletas con punzón a una velocidad de rotación de 75 rpm; y donde el medio de liberación es 600 ml de jugo gástrico a una temperatura de 37°C y un pH 6,8; y
- (11) no es una pastilla con una resistencia a la rotura de al menos 500 N, con un peso total de 300,0 mg, un diámetro de 10 mm y un radio de curvatura de 8 mm; se obtiene por compresión de una mezcla de 100 mg de clorhidrato de tramadol y 200 mg de óxido de polietileno con un peso molecular de 7 000 000 por pastilla, mediante mediante la acción de
- una fuerza de 970 N y un tratamiento simultáneo con ultrasonidos con una frecuencia de 20 Hz y una amplitud de fuerza del 75% durante 0,15 segundos, después;

- una fuerza de 970 N y un tratamiento simultáneo con ultrasonidos con una frecuencia de 20 Hz y una amplitud de fuerza del 32,5% durante 0,55 segundos, y después;
 - una fuerza de 970 N durante 2,3 segundos;
- 5 que libera el 17,1%, 60,6%, 84% y 94,2% de la sustancia (A) después de 30 min, 240 min, 480 min y 720 min, respectivamente, en una determinación de la liberación *in vitro* según la Ph. Eur. con un aparato agitador de paletas con punzón a una velocidad de rotación de 75 rpm; y donde el medio de liberación es 600 ml de jugo gástrico a una temperatura de 37°C y un pH 6,8,
- 10 donde la forma de dosificación presenta una resistencia a la rotura de al menos 400 N, preferentemente de al menos 420 N, con especial preferencia de al menos 440 N, con más preferencia de al menos 460 N, en especial de al menos 480 N, y en particular al menos de 500 N y, en condiciones fisiológicas, liberando la sustancia (A) fisiológicamente activa al menos de forma parcialmente retardada. Por tanto, la forma de dosificación según la invención la forma de dosificación según la invención comprende una sustancia fisiológicamente activa (A) con una liberación al menos parcialmente retardada.
- 15 La forma farmacéutica según la invención tiene una resistencia mecánica en un amplio intervalo de temperaturas, además de la resistencia a la rotura, en su caso también una dureza y una resistencia al choque suficientes, de manera que prácticamente no puede triturarse o pulverizarse por mascado, machacado, martillado, etc. y tampoco con ayuda de aparatos que pueden obtenerse comercialmente para pulverizar las formas de dosificación habituales. En este sentido, esto no se consigue necesariamente gracias a la dureza de
- 20 la forma de dosificación. Así, especialmente su resistencia al choque también puede conducir a que la forma de dosificación según la invención pueda deformarse, concretamente por una acción mecánica externa, por ejemplo con ayuda de un martillo, pero, en este sentido, no se descompone en varios fragmentos. Así, no se produce una trituración propiamente dicha cuando la forma de dosificación se enfría a continuación para aumentar su fragilidad, por ejemplo a temperaturas inferiores a -25°C, -40°C o por ejemplo en nitrógeno líquido.
- 25 Como consecuencia se mantiene la liberación retardada y se evita eficazmente una sobredosis debida a una manipulación inadecuada de la forma de dosificación.
- 30 Las características ventajosas de las formas de dosificación según la invención, en particular también sus características mecánicas, no pueden lograrse automáticamente mediante el procesamiento de los componentes (A), (C), opcionalmente (B) y opcionalmente (D) con ayuda de cualquiera de los métodos convencionales de producción de formas de dosificación. Por el contrario, normalmente es necesario seleccionar para la producción aparatos apropiados y ajustar los parámetros adecuados, en particular presión/fuerza, temperatura y tiempo. Sólo si durante la producción de la forma de dosificación los componentes
- 35 son expuestos a una presión suficiente, a una temperatura suficiente, durante un tiempo suficiente es posible obtener formas de dosificación con las características deseables. Por tanto, aún empleando aparatos convencionales, es necesario adecuar usualmente los protocolos de producción para cumplir los criterios requeridos.
- 40 Por liberación retardada se entiende según la invención un perfil de liberación donde la sustancia fisiológicamente eficaz se libera con el objeto de alargar el efecto terapéutico durante un periodo de tiempo más largo disminuyendo la frecuencia de la ingestión. Esto se consigue especialmente en el caso de la administración peroral. La expresión "con al menos una liberación parcialmente retardada" comprende según
- 45 la invención cualquier tipo de forma de dosificación que garantice una liberación modificada de las sustancias fisiológicamente eficaces contenidas en ella. En el caso de las formas de dosificación se trata preferiblemente de formas farmacéuticas recubiertas o no recubiertas que se producen con adyuvantes especiales, por procedimientos especiales o combinando ambas posibilidades, con el fin de modificar de manera específica la velocidad de liberación o el sitio de liberación.
- 50 Con respecto al transcurso temporal de la liberación, en el caso de las formas de dosificación según la invención están comprendidos los siguientes tipos: liberación retardada (extended release, delayed release), liberación de acción repetida (repeat action release), liberación prolongada (prolonged release) y liberación sostenida (sustained release).
- 55 Para fines de la descripción, la "liberación retardada" se define preferentemente como una liberación retardada de la sustancia fisiológicamente activa durante un período (*lag time*) finito definido, después de cuyo término la liberación se produce sin impedimento. "Liberación de acción repetida" define, preferentemente, la liberación inicial de una primera cantidad parcial de la sustancia fisiológicamente activa, seguida de al menos otra cantidad parcial, que es liberada a continuación. "Liberación sostenida" define preferentemente una liberación con una
- 60 tasa de liberación disminuida, con el fin de sostener una actividad terapéutica, reducir efectos tóxicos o por otros motivos terapéuticos. "Liberación sostenida uniformemente" define, preferentemente, una liberación continua durante un período relativamente extendido con el fin de disminuir la frecuencia de la administración. En cuanto a detalles adicionales puede remitirse, por ejemplo, a K.H. Bauer, Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 6ª edición, WVG Stuttgart, 1999; y Farmacopea europea.
- 65

5 La forma de dosificación según la invención libera en condiciones fisiológicas después de 5 horas como mucho el 99%, más preferiblemente como mucho el 90%, más preferiblemente como mucho el 75%, incluso más preferiblemente como mucho el 50%, más preferiblemente como mucho el 40% y especialmente como mucho el 30% de la sustancia (A). La forma de dosificación no contiene ni clorhidrato de tramadol ni clorhidrato de oxiconona, en particular ningún opioide [N02A] (para el significado de "N02A" véase más adelante). En este sentido, la liberación se determina preferiblemente según el procedimiento normalizado en la Farmacopea europea, preferiblemente en las condiciones indicadas en el ejemplo 1.

10 Preferentemente, la forma de dosificación de la invención libera en condiciones fisiológicas, después de 30 minutos, del 0,1 al 75% en peso, después de 240 minutos del 0,5 al 95% en peso, después de 480 minutos del 1,0 a 100% en peso y, después de 720 minutos, del 2,5 al 100% en peso de la sustancia fisiológicamente activa (A).

15 Otros perfiles de liberación 1 a 5 se resumen en la siguiente tabla [indicaciones en % en peso de componente (A) liberado]:

Tiempo (h)	Nº 1	Nº 2	Nº 3	Nº 4	Nº 5
1	0-30	0-50	0-50	15-25	20-50
2	0-40	0-75	0-75	25-35	40-75
4	3-55	3-95	10-95	30-45	60-95
8	10-65	10-100	35-100	40-60	80-100
12	20-75	20-100	55-100	55-70	90-100
16	30-88	30-100	70-100	60-75	
24	50-100	50-100	>90		
36	>80	>80			

20 Preferentemente, las características de liberación de la forma de dosificación de la invención son independientes en gran medida del pH del medio de liberación, es decir, el perfil de liberación en un jugo intestinal artificial corresponde esencialmente al perfil de liberación en el jugo gástrico artificial. La desviación mutua de los dos perfiles de liberación preferentemente, en todo momento de la medicación, alcanza un máximo de 20%, preferentemente un máximo de 15%, aún más preferentemente un máximo de 10% y aún con más preferencia un máximo de 7,5%, con la mayor preferencia un máximo de 5,0% y especialmente un máximo de 2,5%.

25 Preferentemente, la forma de dosificación de la invención tiene un comportamiento de liberación uniforme. Aquí es preferente que el comportamiento de liberación de la sustancia (A) fisiológicamente activa sea uniforme de manera interindividual (es decir, en comparación con formas farmacéuticas producidas con el mismo método) y/o dentro de la misma forma farmacéutica individual (es decir, en comparación con segmentos parciales de la misma forma farmacéutica). Preferentemente, en una comparación semejante de dos muestras, con una masa de preferentemente 500 mg en cada caso, la cantidad de sustancia activa liberada en total se desvía una de otra, en todo momento de la medida, un máximo de 20%, con mayor preferencia un máximo de 15%, con aún mayor preferencia un máximo de 10%, con aún mayor preferencia un máximo de 7,5%, con la mayor preferencia un máximo de 5,0% y en particular un máximo de 2,5%.

35 Preferentemente, el perfil de liberación de la forma de dosificación de la invención es estable en almacenamiento, preferentemente a una temperatura de almacenamiento incrementada, por ejemplo a 37°C, durante 3 meses, en recipientes sellados. En este contexto, "estable en almacenamiento" significa que los dos perfiles de liberación, en una comparación del perfil de liberación inicial con el perfil de liberación después del almacenamiento en cualquier momento de la medida se desvían el uno del otro un máximo de 20%, con mayor preferencia un máximo de 15%, con aún mayor preferencia un máximo de 10%, con aún mayor preferencia un máximo de 7,5%, con la mayor preferencia un máximo de 5,0% y en particular un máximo de 2,5%.

40 Mediante el uso de determinados polímeros en cantidad adecuada y en condiciones adecuadas se consigue según la invención que la forma de dosificación tenga una resistencia a la rotura de al menos 400 N, preferentemente al menos 420 N, más preferentemente al menos 440 N, aún más preferentemente al menos 460 N, con la mayor preferencia de al menos 480 N y en particular de al menos 500 N (medida como se indica en la descripción; el método preferido de la invención para determinar la resistencia a la rotura es una modificación del método descrito en Farmacopea Europea 5.0, página 235, 2.9.8 "Resistance to Crushing of Tablets"). Así, se consigue evitar de manera eficaz una trituración, por ejemplo, una pulverización de la forma de dosificación con los medios habituales.

50 Por trituración se entiende según la invención la pulverización de la forma de dosificación mediante una fuerza con medios habituales, por ejemplo mortero y mano de mortero, martillo, mazo u otros medios usuales de pulverización, también especialmente dispositivos principalmente desarrollados para ello (triturador de comprimidos), no pudiéndose sobrepasar una proporción de finos dado el caso presentes (tamaño de partícula

igual o inferior a 0,3 mm) del 5% en peso.

5 Por tanto, la forma de dosificación según la invención es adecuada para evitar la sobredosis de sustancias fisiológicamente eficaces, especialmente de complementos alimentarios y fármacos que se producen en formulaciones de liberación retardada. En este sentido también puede prescindirse de antidotos, sustancias irritantes, etc. Además de impedir las sobredosis y sus riesgos asociados para los pacientes, las formas de dosificación según la invención garantizan además que se mantengan las otras ventajas de las formulaciones de liberación retardada, por ejemplo una liberación uniforme a lo largo de un periodo de tiempo más largo, y que no pueden suprimirse bruscamente

10 Para alcanzar la resistencia a la rotura necesaria de la forma de dosificación según la invención se utiliza al menos un polímero (C) sintético, que contribuye de manera decisiva a aumentar la resistencia a la rotura de la forma de dosificación. La resistencia a la rotura de la forma de dosificación es de al menos 400 N, preferentemente al menos 420 N, más preferentemente al menos 440 N, aún más preferentemente al menos 460 N, con la mayor preferencia de al menos 480 N y en particular de al menos 500 N, determinándose la resistencia a la rotura según los métodos indicados en la descripción. En una forma de realización preferente, la resistencia a la rotura de la forma de dosificación es de al menos 500 N, de manera más preferida de al menos 600 N, de manera más preferida de al menos 700 N, de manera todavía más preferida de al menos 800 N, de manera todavía más preferida de al menos 900 N, de la manera más preferida de al menos 1.000 N y especialmente de al menos 1.100 N.

20 Además de su resistencia a la rotura, la forma de dosificación según la invención se caracteriza preferentemente también por otras características farmacéuticas, por ejemplo su dureza, su tenacidad ante los golpes, su elasticidad ante los golpes y/o su módulo de elasticidad, eventualmente también a temperaturas bajas (por ejemplo, por debajo de -24°C, por debajo de -40°C o en nitrógeno líquido).

25 En una forma de realización preferente, la forma de dosificación según la invención tiene una densidad de al menos 0,80 o de al menos 0,85 g/cm³, con mayor preferencia de al menos 0,90 o de al menos 0,95 g/cm³, con aún mayor preferencia de al menos 1,00 o de al menos 1,05 g/cm³, o al menos 1,10, con la mayor preferencia en el rango de 0,80 a 1,35 g/cm³ y en particular en de 0,95 a 1,25 g/cm³.

30 La forma de dosificación según la invención se caracteriza por una distribución de densidad comparativamente homogénea. Preferentemente, las densidades de dos segmentos parciales de la forma de dosificación, en cada caso de 1,0 mm³, se desvían mutuamente un máximo de ±10%, con mayor preferencia un máximo de ±7,5%, con aún mayor preferencia un máximo de ±5,0%, con la mayor preferencia un máximo de ±2,5%, y en particular un máximo de ±1,0%.

35 La forma de dosificación según la invención se caracteriza por una distribución comparativamente homogénea de la sustancia fisiológicamente activa (A). Preferentemente, el contenido del componente (A) en dos segmentos parciales de la forma de dosificación, con un volumen en cada caso de 1,0 mm³, se desvían mutuamente un máximo de ±10%, con mayor preferencia un máximo de ±7,5%, con aún mayor preferencia un máximo de ±5,0%, con la mayor preferencia un máximo de ±2,5%, y en particular un máximo de ±1,0%.

El peso total de la forma de dosificación según la invención está en el rango de 0,1 g a 1,0 g, preferentemente de 0,2 g a 0,9 g, y en particular de 0,25 g a 0,8 g.

40 El polímero (C) es un óxido de polialquileno seleccionado del grupo consistente en óxido de polimetileno, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, copolímeros, copolímeros en bloque y mezclas de los mismos, donde el polímero (C) tiene un peso molecular promedio en viscosidad de al menos 0,5·10⁶ g/mol.

45 La forma de dosificación según la invención contiene preferiblemente al menos un polímero (C) seleccionado del grupo que incluye poli(óxido de alquileno), preferiblemente poli(óxido de metileno), poli(óxido de etileno), poli(óxido de propileno); polietileno, polipropileno, poli(cloruro de vinilo), policarbonato, poliestireno, poli(acrilato, poli(hidroxiácidos grasos), por ejemplo poli(3-hidroxi butirato-co-3-hidroxi valerato) (Biopol®), poli(ácido hidroxi valerianico), policaprolactona, poli(alcohol vinílico), poli(ésteramida, poli(succinato de etileno), polilactona, poliglicólida, poliuretano, polivinilpirrolidona, poliamida, polilactida, poli(acetal (por ejemplo, polisacáridos, en su caso con cadenas laterales modificadas), poli(lactida-glicólida), polilactona, poliglicólido, poliortoéster, polianhídrido, polímero en bloque de polietilenglicol y poli(tereftalato de butileno) (Polyactive®), polianhídrido (Polifeprosan), sus copolímeros y mezclas de al menos dos de los polímeros mencionados.

50 Se prefieren poli(óxidos de alquileno) termoplásticos de alto peso molecular, en particular óxido de polietileno, óxido de polipropileno o sus copolímeros en bloque. Se prefieren especialmente poli(óxidos de etileno) de alto peso molecular, preferiblemente con un peso molecular (M_w) promedio en peso o un peso molecular promedio en viscosidad (M_η) de al menos 0,5x10⁶ g/mol, preferiblemente de al menos 1,0x10⁶ g/mol, de manera más

5 preferida de al menos $2,5 \times 10^6$ g/mol, de manera todavía más preferida de al menos $5,0 \times 10^6$ g/mol, lo más preferiblemente de al menos $7,5 \times 10^5$ g/mol o $7,5 \times 10^6$ y especialmente de al menos 10×10^6 g/mol, preferiblemente de 1,0 a 15×10^6 g/mol. El experto conoce métodos adecuados para determinar M_w o M_n . Preferiblemente, la determinación de M_n se realiza por medidas reológicas y la determinación de M_w por cromatografía de permeación en gel (CPG) en las fases adecuadas.

10 Los polímeros (C) preferiblemente tienen una viscosidad a 25°C de 4.500 a 17.600 cP, medida en disolución acuosa al 5% en peso con ayuda de un viscosímetro Brookfield, modelo RVF (husillo nº 2 / velocidad de rotación 2 rpm), de 400 a 4.000 cP, medida en disolución acuosa al 2% en peso con ayuda del viscosímetro mencionado (husillo nº 1 ó 3 / velocidad de rotación 10 rpm) o de 1.650 a 10.000 cP, medida en disolución acuosa al 1% en peso con ayuda del viscosímetro mencionado (husillo nº 2 / velocidad de rotación 2 rpm).

El polímero (C) se utiliza preferiblemente en polvo. Puede ser soluble en agua.

15 Preferiblemente, el polímero (C) se utiliza en una cantidad de al menos el 20% en peso, más preferiblemente de al menos el 30% en peso, todavía más preferiblemente de al menos el 40% en peso, lo más preferiblemente al menos 50% en peso y especialmente de al menos el 60% en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación. En una realización preferente, la cantidad está en el rango del 20 al 49% en peso con respecto al peso total de la forma de dosificación.

20 La forma de dosificación según la invención es adecuada para la administración de diversas sustancias fisiológicamente eficaces (A) en una forma de dosificación. Preferiblemente, la forma de dosificación sólo contiene una determinada sustancia fisiológicamente eficaz (A), preferiblemente un complemento alimentario o un fármaco (= principio activo farmacéutico).

25 La proporción en peso de la sustancia (A) fisiológicamente activa, referida al peso total de la forma de dosificación, preferentemente está en el rango de 0,01 a 95% en peso, con mayor preferencia de 0,5 a 80% en peso, con aún mayor preferencia de 1,0 a 70% en peso, con la mayor preferencia de 5,0 a 60% en peso y en particular de 10 a 50% en peso. En una realización preferente, la proporción en peso es superior al 20% en peso. En una forma de realización preferente de la forma de dosificación según la invención, ésta no contiene ninguna sustancia psicotrópicamente eficaz. El experto conoce qué sustancias tienen un efecto psicotrópico. Comúnmente, las sustancias que influyen en los procesos psíquicos tienen un efecto psicotrópico, es decir, un efecto específico en funciones psíquicas. Por tanto, las sustancias de efecto psicotrópico pueden influir en el ánimo, bien avivar o calmar. Para los fines de descripción, entre las sustancias de efecto psicotrópico figuran especialmente opioides, estimulantes, tranquilizantes (barbitúricos y benzodiazepinas) y otros anestésicos. Preferiblemente, en el caso de sustancias de efecto psicotrópico se trata de sustancias que, especialmente en el caso de un tipo no convencional de administración (especialmente con el propósito de un uso fraudulento), en comparación con la aplicación oral convencional, provocan una distribución acelerada del principio activo con el resultado deseado por el farmacodependiente, concretamente el "subidón". Este "subidón" puede conseguirse, por ejemplo, cuando la forma de dosificación en polvo se aplica vía nasal, es decir, se esnifa. Se prefieren las sustancias con efecto psicotrópico que (en el caso de dosificación correspondiente, forma farmacéutica y tipo de administración) influyan en la capacidad de entendimiento humana y/o en la percepción sensorial de manera que sean básicamente adecuadas para un abuso.

40 Los siguientes opiáceos, opioides, tranquilizantes u otros analgésicos son sustancias de efecto psicotrópico y por tanto preferiblemente según la invención no están contenidas en la forma de dosificación: alfentanilo, alobarbital, alilprodina, alfaprodina, alprazolam, anfepramona, anfetamina, amobarbital, anileridina, apocodeína, barbital, bemidona, bencilmorfina, bezitramida, bromazepam, brotizolam, buprenorfina, butobarbital, butorfanol, camazepam, carfentanilo, catina / D-norpseudoefedrina, clordiazepóxido, clobazam, clofedanol, clonazepam, clonitazen, clorazepato, clotiazepam, cloxazolam, cocaína, codeína, ciclobarbital, 45 ciclorfano, ciprenorfina, delorazepam, desomorfina, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, diampromida, diamorfona, diazepam, dihidrocodeína, dihidromorfina, dihidromorfona, dimenoxadol, dimefetamol, dimetiltiambuteno, dioxafenilbutirato, dipipanona, dronabinol, eptazocina, estazolam, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, loflazepato de etilo, etilmorfina, etonitaceno, etorfina, fencanfamina, fenetilina, fempipramida, fenproporex, fentanilo, fludiazepam, flunitrazepam, flurazepam, halazepam, haloxazolam, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxiacetilmetadona, isometadona, hidroximetilmorfina, 50 ketazolam, cetobemidona, levacetilmetadol (LAAM), levometadona, levorfanol, levofenacilmorfano, levoxemacina, lofentanilo, loprazolam, lorazepam, lormetazepam, mazindol, medazepam, mefenorex, meperidina, meprobamato, metopón, meptazinol, metazocina, metilmorfina, metanfetamina, metadona, metacualona, 3-metilfentanilo, 4-metilfentanilo, metilfenidato, metilfenobarbital, metipiriona, metopón, 55 midazolam, modafinilo, morfina, mirofina, nabilona, nalbufeno, nalorfina, narceína, nicomorfina, nimetazepam, nitrazepam, nordazepam, norlevofanol, normetadona, normorfina, norpipanona, opio, oxazepam, oxazolam, oxicodeína, oximorfona, *Papaver somniferum*, papavereto, pernolina, pentazocina, pentobarbital, petidina, fenadoxona, fenomorfanol, fenazocina, fenoperidina, pimindina, folcodeína, fenmetrazina, fenobarbital, fentermina, pinazepam, pipradol, piritramida, prazepam, profadol, proheptazina, promedol, properidina,

propoxifeno, remifentanilo, secbutabarbital, secobarbital, sufentanilo, 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-metilpropil)fenol, (1R,2R,4S)-2-[dimetilamino]metil-4-(p-fluorobenciloxi)-1-(m-metoxifenil)-ciclohexanol, (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol, (1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol, (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol, preferiblemente como racemato, 2-(4-isobutilfenil)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenilo, 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenilo, 2-(4-isobutilfenil)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)fenilo, 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)fenilo, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)-fenil éster de ácido (RR-SS)-2-acetoxi-4-trifluorometilbenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-trifluorometilbenzoico, -(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster 3 de ácido (RR-SS)-4-cloro-2-hidroxibenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metilbenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metoxibenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-5-nitrobenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2',4'-difluor-3-hidroxifenil-4-carboxílico, así como compuestos estereoisoméricos correspondientes, en cada caso sus derivados correspondientes, enantiómeros, estereoisómeros, diastereómeros y racematos fisiológicamente compatibles, y sus derivados fisiológicamente compatibles, preferiblemente ésteres, éteres o amidas, y en cada caso sus compuestos fisiológicamente compatibles, especialmente sus sales y solvatos, de manera especialmente preferente sus clorhidratos.

Especialmente, la forma de dosificación según la invención no contiene preferiblemente ninguna sustancia seleccionada del grupo consistente en opioides [A07DA, N01AH, N02A, R05DA, R05FA,], barbitúricos [N01AF, N01AG, N03AA], derivados de benzodiazepina [N03AE], agentes para el tratamiento de la dependencia de opiáceos [N07BC], ansiolíticos [N05B], hipnóticos y sedantes [N05C], psicoestimulantes, agentes para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y nootrópicos [N06B], antieméticos [A04A], agentes eméticos excluidos dietéticos [A08A], relajantes musculares centrales [M03B] y antidotos [V03AB]. En este sentido, las denominaciones indicadas entre corchetes se corresponden al índice ATC, como lo utiliza la OMS para la clasificación de fármacos (estado preferido: enero de 2005 o 2006). Con respecto a otros detalles del índice ATC se remite, por ejemplo, a U. Fricke, J. Günther, Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt: Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. ATC-Index mit DDD-Angaben, Instituto científico de AOK; y Sociedad farmacéutica suiza, Index Nominum: International Drug Directory, CRC Press; 18ª edición (31 de enero de 2004).

En una realización preferente, la forma de dosificación según la invención no contiene ningún compuesto seleccionado del grupo consistente en:

- 1) analgésicos, por ejemplo aspirina, acetaminofreno, deflunisal, etc.;
- 2) anestésicos, por ejemplo lidocaina, procaina, benzocaina, xilocaina, etc.,
- 3) antiartríticos y antiinflamatorios, por ejemplo fenilbutazona, indometacina, sulindac, dexametasona, ibuprofeno, alopurinol, oxifenbutazona, probenecida, cortisona, hidrocortisona, betametasona, dexametasona, flucortolona, prednisolona, triamcinolona, indometacina, sulindac, así como sales y sulfuros correspondientes, etc.;
- 4) antiasmáticos, por ejemplo teofilina, efedrina, dipropionato de beclometasona, epinefrina, etc.,
- 5) agentes desinfectantes del tracto urinario, por ejemplo sulfarmetoxazol, trimetoprim, nitrofurantoina, norfloxicina, etc.;
- 6) anticoagulantes, por ejemplo heparina, cishidroxicumarina, warfarina, etc.,
- 7) anticonvulsivos, por ejemplo difenilhidantoina, diazepam, etc.;
- 8) antidepresivos, por ejemplo amitriptilina, clordiazepoxida, perfenacina, protriptilina, imipramina, doxepina, etc.;
- 9) sustancias apropiadas para el tratamiento de la diabetes y para regular el azúcar sanguíneo, por ejemplo insulina, tolbutamida, tolazamida, somatotropina, acetohexamida, clorpropamida, etc.;
- 10) antineoplásicos, por ejemplo adiramicina, fluorouracil, metotrexato, asparaginasa, etc.;
- 11) antipsicóticos, por ejemplo proclorperacina, carbonato de litio, citrato de litio, dioridacina, molindona, flufenacina, trifluoperacina, perfenacina, amitriptilina, triflupromacina, etc.;
- 12) antihipertensivos, por ejemplo spironolactona, metildopa, hidralacina, clonidina, clortiacida, deserpidina, timolol, propanolol, metaprotol, clorhidrato de prazosina, reserpina, etc.;
- 13) relajantes musculares, por ejemplo mefalano, danbrolenes, ciclobencaprínes, metocarbarnol, diazepam, cloruro de succinilo, etc.;
- 14) antiprotozoicos, por ejemplo cloramfenicol, clorocina, trimetoprim y sulfametoxazol;
- 15) espermicidas, por ejemplo nonoxynol;
- 16) sustancias antibacterianas, por ejemplo antibióticos beta-lactama, tetraciclina, cloramfenicol, neomicina, cefoxitina, tienamicina, gramicidina, bacitracina, sulfonamidas, antibióticos de aminoglicosidano, tobramicina, nitrofurazona, ácido nalidixínico y análogos y la combinación

- antimicrobiana de fludalanina/penticidona;
- 17) antihistamínicos y descongestionantes, por ejemplo perilamina, clorfeniramina (por ejemplo, maleato de clorfeniramina), tetrahidrozolina y antazolina;
- 18) sustancias antiparasíticas, por ejemplo ivermectina;
- 5 19) sustancias antivirales, por ejemplo aciclovir e interferon;
- 20) agentes antifúngicos, amibicidas, tricomonacidas o antiprotozoicos, por ejemplo nonilfenol de polióxido de etileno, sulfonato de alquilarilo, sulfato de óxido de quinolina, nitrato de miconaceno, sulfanilamida, candicidina, sulfisoxazol, nisatidina, clotrimazol, metronidazol, etc., y
- 10 21) losoxantrona, teofilina o β -hidroxietil-teofilina (etofilina), difenhidramina, respectivamente su clorhidrato, diltiacema respectivamente su clorhidrato y (adenosina de) difeniletilo.

En una forma de realización preferida, la forma de dosificación según la invención no contiene ninguna sustancia que irrite la cavidad nasal y/o faríngea, es decir sustancias que, en el caso de aplicación a través de la cavidad nasal y/o faríngea, producen una reacción del organismo que o bien es tan desagradable para el paciente que no quiere o puede continuar la aplicación, por ejemplo escozor, o bien contrarresta la absorción del principio activo correspondiente de modo fisiológico, por ejemplo aumentando la secreción nasal o estornudos. Otros ejemplos de sustancias que irritan la cavidad nasal y/o faríngea son aquellas que producen escozor, picor, estornudos, un aumento de la secreción o una combinación de al menos dos de estas irritaciones. El experto conoce las sustancias correspondientes y la cantidad que debe utilizarse normalmente. Así, algunas de las sustancias que irritan la cavidad nasal y/o faríngea se basan en una o varias sustancias contenidas o una o varias partes vegetales de un fármaco de esencia picante. Los fármacos de esencia picante correspondientes son en sí conocidas para el experto y se describen, por ejemplo, en "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" del Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2ª edición revisada, editorial Gustav Fischer, Stuttgart-Nueva York, 1982, páginas 82 y siguientes. La descripción correspondiente se incorpora en el presente documento como referencia y sirve como parte de la descripción.

25 Además, la forma de dosificación según la invención no contiene preferiblemente ningún antagonista de la sustancia fisiológicamente eficaz (A), preferiblemente ningún antagonista de sustancias psicotrópicas, especialmente ningún antagonista de opioide. El experto conoce antagonistas adecuados para una sustancia fisiológicamente eficaz dada (A) y éstos pueden presentarse como tales o en forma de derivados correspondientes, especialmente ésteres o éteres, o en cada caso en forma de compuestos fisiológicamente compatibles correspondientes, especialmente en forma de sus sales o solvatos. Preferiblemente, la forma de dosificación según la invención no contiene ningún antagonista seleccionado del grupo que comprende naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalida, nalmexoma, nalorfina o nalufina, en cada caso dado el caso en forma de un compuesto fisiológicamente compatible correspondiente, especialmente en forma de una base, una sal o solvato; y ningún neuroléptico, por ejemplo, un compuesto seleccionado del grupo que comprende haloperidol, prometacina, fluofenozina [flufenazina], perfenazina, levomepromazina, tioridazina, perazina, clorpromazina, clorproteaxina [clorprotixina], zuclopantexol [zuclopentixol], flupentexol [flupentixol], pritipendilo [protipendilo], zotepina, penperidol [benperidol], piparmeron [pipamperona], melperol [melperon] y bromperidol.

40 Además, la forma de dosificación según la invención no contiene preferiblemente ningún emético. El experto conoce eméticos y éstos pueden presentarse como tales o en forma de derivados correspondientes, especialmente ésteres o éteres, o en cada caso en forma de compuestos fisiológicamente compatibles correspondientes, especialmente en forma de sus sales o solvatos. Preferiblemente, la forma farmacéutica según la invención no contiene ningún emético basado en una o varias sustancias derivadas de *Ipecacuanhae radix* (raíz de ipecacuana), por ejemplo, basado en la sustancia emética, tal como se describe en "Pharmazeutische Biologie – Drogen und ihre Inhaltsstoffe" del Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2ª edición revisada, editorial Gustav Fischer, Stuttgart, Nueva York 1982. La descripción bibliográfica correspondiente se incorpora en el presente documento como referencia y sirve como parte de la descripción. Preferiblemente, la forma farmacéutica según la invención tampoco contiene apomorfina como emético.

50 Finalmente, la forma de dosificación según la invención tampoco contiene preferiblemente ninguna sustancia amarga. Sustancias amargas, así como las cantidades eficaces para el uso deben tomarse del documento US-2003/0064099 A1, cuya publicación correspondiente debe servir como publicación de la presente solicitud y se incorpora aquí como referencia. Ejemplos de sustancias amargas son aceites aromáticos, como esencia de menta, esencia de eucalipto, esencia de almendra amarga, mentol, aromas frutales, sustancias aromáticas de limones, naranjas, limas, pomelo o mezclas de los mismos, y/o benzoato de denatonio.

55 Por tanto, la forma de dosificación según la invención no contiene preferiblemente ni sustancias de efecto psicotrópico, ni sustancias que irritan la cavidad nasal y/o faríngea, ni antagonistas para la sustancia fisiológicamente eficaz (A), ni eméticos ni sustancias amargas.

En una forma de realización preferente, la forma de dosificación según la invención contiene como sustancia fisiológicamente activa (A) un complemento alimentario. Los complementos alimentarios contienen

preferiblemente una o varias sustancias nutritivas en forma no típica para alimentos, concentrada, dosificada. Deben completar la alimentación diaria cuando no es suficiente un abastecimiento por la ingesta o se desee un complemento. Preferiblemente, el complemento alimentario se selecciona del grupo que incluye vitaminas, minerales, oligoelementos, enzimas, ácidos grasos, aminoácidos y antioxidantes. Los complementos alimentarios especialmente preferentes son vitaminas, provitaminas y sus derivados, especialmente retinol, calcitriol, tocoferol, filoquinona, tiamina, riboflavina, ácido fólico, niacina (especialmente nicotinamida), ácido pantoténico, piridoxal, cobalamina, ácido L-ascórbico, biocitina, biotina y carotinoides.

En una forma de realización preferente, la forma de dosificación según la invención contiene como sustancia fisiológicamente activa (A) un fármaco (= principio activo farmacéutico) que justifica el uso de la forma de dosificación como fármaco y es la causa de su eficacia. Como fármacos se consideran en la forma de dosificación según la invención básicamente todos los fármacos conocidos, pudiendo presentarse los fármacos en la forma farmacéutica según la invención como tales, en forma de sus derivados, especialmente ésteres o éteres, o en cada caso en forma de compuestos fisiológicamente compatibles correspondientes, especialmente en forma de sus sales o solvatos, como racematos o en forma concentrada de uno o varios estereoisómeros (enantiómeros o diastereómeros).

De manera especialmente preferente, la forma de dosificación según la invención contiene una sustancia (A) o varias sustancias (A) seleccionadas del grupo consistente en:

- Agentes para el tratamiento y la prevención de enfermedades del sistema digestivo y del metabolismo [A]; especialmente productos estomatológicos [A01], agentes para el tratamiento y la prevención de enfermedades relacionadas con la acidez [A02], agentes para el tratamiento y la prevención de trastornos gastrointestinales funcionales [A03], antagonistas de serotonina 5HT3 [A04AA], antihistamínicos [A04AB], agentes para el tratamiento de la vesícula biliar y el hígado [A05], laxantes [A06], antiinfecciosos intestinales [A07A], adsorbentes intestinales [A07B], electrolitos con hidratos de carbono [A07C], antiflogísticos intestinales [A07E], antidiarreicos de origen microbiano [A07F], agentes digestivos incluyendo enzimas [A09], agentes antidiabéticos [A10], vitaminas [A11], minerales [A12], anabolizantes para uso sistémico [A14] y agentes para estimular el apetito [A15];
- Agentes para el tratamiento y la prevención de enfermedades de la sangre y de órganos hematopoyéticos [B]; especialmente agentes antitrombóticos [B01], antihemorrágicos [B02], antianémicos [B03] y otros agentes hematológicos [B06];
- Agentes para el tratamiento y la prevención de enfermedades del sistema cardiovascular [C]; especialmente agentes para la terapia cardíaca [C01], antihipertensivos [C02], diuréticos [C03], vasodilatadores periféricos [C04], vasoprotectores [C05], antihipotensivos [C06A], antagonistas de β -adrenoceptores [C07], bloqueantes de los canales de calcio [C08], agentes con efecto sobre el sistema renina-angiotensina [C09] y agentes hipolipemiantes [C10];
- Agentes dermatológicos [D]; especialmente antimicóticos para uso sistémico [D01B], antipsoriásicos para uso sistémico [D05B], antiacnéicos para uso sistémico [D10B];
- Agentes para el tratamiento y la prevención de enfermedades del aparato genitourinario y hormonas sexuales [G]; especialmente antiinfecciosos y antisépticos ginecológicos [G01], oxitócicos [G02A], simpatomiméticos que inhiben las contracciones uterinas [G02CA], inhibidores de la prolactina [G02CB], anticonceptivos hormonales para uso sistémico [G03] y agentes urológicos [G04];
- Preparados hormonales sistémicos, excluidas hormonas sexuales e insulinas [H]; especialmente hormonas hipofisarias y del hipotálamo y análogos [H01], corticosteroides para uso sistémico [H02], preparados tiroideos [H03], hormonas pancreáticas [H04] y agentes para la regulación de la homeostasis del calcio [H05];
- Antiinfecciosos para uso sistémico [J]; especialmente antibióticos para uso sistémico [J01], antimicóticos para uso sistémico [J02], agentes contra micobacterias [J04], agentes antivíricos para uso sistémico [J05], inmunosueros e inmunoglobulinas [J06] y vacunas [J07];
- Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores [L] (especialmente agentes antineoplásicos [L01], agentes para el tratamiento endocrino [L02], inmunoestimulantes [L03] e inmunosupresores [L04];
- Agentes para el tratamiento y la prevención de enfermedades musculares y del sistema óseo [M]; especialmente antiflogísticos y antirreumáticos [M01], relajantes musculares periféricos [M03A], relajantes musculares directos [M03C], agentes contra la gota [M04] y agentes para el tratamiento de enfermedades óseas [M05];
- Agentes para el tratamiento y la prevención de enfermedades del sistema nervioso [N]; especialmente ácido salicílico y sus derivados [N02BA], pirazolonas [N02BB], anilidas [N02BE], alcaloides del cornezuelo de centeno [N02CA], derivados de corticosteroides [N02CB], agonistas selectivos de la serotonina 5HT₁ [N02CC], derivados de hidantoína [N03AB], derivados de oxazolidina [N03AC], derivados de succinimida [N03AD], derivados de carboxamida [N03AF], derivados de ácido graso [N03AG], agentes antiparkinsonianos [N04]), antipsicóticos [N05A], antidepresores [N06A], antidemenciales [N06D], parasimpatomiméticos [N07A] y antivertiginosos [N07C];
- Agentes antiparasitarios, insecticidas y repelentes [P]; especialmente agentes contra enfermedades

- producidas por protozoarios [P01], antihelmínticos [P02] y agentes contra ectoparásitos, incluidos antiescabióticos, insecticidas y repelentes [P03];
- Agentes para el tratamiento y la prevención de enfermedades del tracto respiratorio [R]; especialmente rinológicos [R01], agentes terapéuticos para la garganta y la faringe [R02], agentes para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias [R03], expectorantes, excluidas combinaciones con antitusivos [R05C] y antihistamínicos de uso sistémico [R06];
 - Agentes para el tratamiento y la prevención de enfermedades de los órganos sensoriales [S]; especialmente otológicos [S02];
 - Productos dietéticos en general [V06] y agentes radioterapéuticos [V10],
- 10 donde también aquí las denominaciones indicadas entre corchetes corresponden al índice ATC, como se utiliza por la OMS para la clasificación de fármacos (versión preferida: enero de 2005 o 2006).

Preferiblemente, la forma de dosificación según la invención contiene una sustancia (A) o varias sustancias (A) seleccionadas del grupo consistente en ácido 4-aminometilbenzoico, abacavir, abamectina, abcximab, abibendán, abrina, acamprosato, acarbosa, acebutolol, aceclidina, aceclofenaco, acediasulfona, acemetacina, acenocumarol, acetazolamida, ácido acetoacético, acetildigoxina, acetilandromedol, acetilcisteína, β-acetildigoxina, acetilhistamina, ácido acetilsalicílico, acetiltiocolina, aciclovir, acipimox, acitretina, aclarubicina, aconitina, cloruro de acriflavina, acrivastina, actinoquinol, acilaminopenicilina, adalimumab, adapaleno, adefovir, dipivoxilo de adefovir, adenosina, adenosínfosfato, adenosintrifosfato, adipiodona, adrenalina, aescina, agalsidasa alfa, agalsidasa beta, ácido agárico, ajmalina, alanina, albendazol, alcuronio, aldesleucina, aldosterona, alemtuzumab, ácido alendrónico, alfacalcidol, alfuzosina, algeldrato F, alitretinoína, alizaprida, alantoína F, alopurinol, isorodanato de alilo, almasilato F, almotriptán, α-acetildigoxina, alprenolol, alprostadil, alteplasa, glicinato de aluminio F, hidróxido de aluminio F, fosfato de aluminio F, triformiato de aluminio, amantadina, ambazona, ambroxol, bromuro de ambutonio, ácido fórmico, amiacina, amidefrina, ácido amidotrizoico, amifostina, amikacina, amilorida, ácido aminoacético, aminoglutetimida, aminofilina, aminoquinurida, amiodarona, amisulprida, amitriptilina, amitriptilina, amlodipino, amorolfina, amoxicilina, amfotericina B, ampicilina amprenavir, amilmetacresol, nitrito de amilo, anagrelida, anakinra, anastrozol, ancrod, anistreplasa, antazolina, antitrombina III, apomorfina, apraclonidina, aprepitant, aprindina, aprotinina, arcitumomab, arginina, aripiprazol, trióxido de arsénico, artemeter, articaína, ácido ascórbico, asparagina, L-asparaginasa, ácido aspártico, atazanavir, atenolol, atorvastatina, atosibán, atovaquona, atracurio, besilato de atracurio, atropina, auranofina, azapropazona, azatioprina, ácido azelaico,azelastina, azidotimidina, azitromicina, azlocilina, aztreonam, N2-alanil-levoglutamid, ácido p-aminosalicílico,

15 bacampicilina, bacitracina, baclofeno, balsalazida, bambuterol, bametan, bamipina, barbexaclona, sulfato de bario F, barnidipino, basiliximab, batroxobina, becaplermina, beclometasona, bedamustina [bendamustina], befunolol, bemiparina, benactizina, benazepril, benciclano, bendazaco, bendroflumetiazida, benproperina, benserazida, benzaserida, benzatina, benzatropina, benzbromarona, benzocaína, peróxido de benzoilo, benciclano, bencidamina, bencilpenicilina glicolato de bencilfenilo, betacaroteno, betahistidina, betahistina, betametasona, betanecol, betaxolol, cloruro de betanecol, betiatida, bexaroteno, bezafibrato, bromuro de bibenzonio, bicalutamida, bicusato, bifonazol, bimatoprost, biperideno, bisoprolol, bivalirudina, bleomicina, factores de coagulación VII, VIII, IX, X, XIII, bornapina, bornaprina, bortezomib, bosentano, toxina botulínica tipo B, brimonidina, brinzolamida, brivudina, bromhexina, bromocriptina, bromperidol, bromfeniramina, brotizolam, budesonida, budipino, bufexamaco, buflomedil, bumetanida, bunazosina, bufenina, bupivacaina, bupranolol, bupropión, buserelina, buspirona, busulfano, butalamina, butanilcaína, butenafina, butetamato, butinolina, butizida, butilscolpolamina,

20 5-clorocarvacrol, inhibidor de la esterasa C1, cabergolina, cadexomero-yodo, cafedrina, calcipotriol, calcitonina, calcitriol, camilofina, candesartán cilexetilo, ácido canrenoico, capecitabina, capreomicina, capsaicina, captopril, carazolol, carbaldrato F, carbamazepina, carbasalato de calcio, carbenoxolona, carbidopa, carbimazol, carbinoxamina, carboplatino, ácido carglúmico, ácido carglúmico, carmustina, caroverina, carteolol, carvedilol, caspofungina, cefaclor, cefadroxilo, cefalexina, cefaloridina, cefamandol, cefazolina, cefdinir, cefepima, cefetametpivotilo, cefixima, cefodizima, cefoperazona, cefotaxima, cefotiam, cefoxitina, cefpiroma, cefpodoxima, cefpodoxima proxetilo, cefprozilo, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, celecoxib, celiprolol, certoparina, cetirizina, cetrimida, bromuro de cetrimonio, cetorelix, cetuximab, cetilpiridinio, ácido quenodesoxicólico, quinidina, quinina, citrato de quinina-hierro F, tanato de quinina F, clorambucilo, cloranfenicol, clorbutinol, clorhexidina, clormidazol, clorobutanol, cloroquina, cloroxileno, clorfenamina, clorfenesina, clorfenoxamina, clorpromazina, clorproteaxina, clorprotixeno, clortalidona, clortetraciclina, clorzoxazona, colina, condroitinsulfato, gonadotropina coriónica alfa, gonadotropina coriónica, crisarobina, quimotripsina, cicletanina, ciclopirox, ciclosporina, cidofovir, cilastatina, cilazapril, cimetidina, cinacalcet, cincocaína, cinnarizina, cinolazepam, ciprofloxacino, cisaprida, besilato de cisatracurio, cisplatino, citalopram, citicolina, cladribina, claritromicina, ácido clavulánico, clemastina, clenbuterol, clindamicina, clioquinol, clobetasol, clobetasona, clobutinol, clorcortolona, ácido clodrónico, clofibrato, clomifeno, clomipramina, clonazepam, clonidina, clonamida, clopidogrel, acetato de clostebol, Clostridium botulinum, clotrimazol, cloxiquina, clozapina, cocarboxilasa, colchicina, colecalciferol, colesevelam, colestipol,

- colestiramina, palmitato de colfoscerilo, colistina, colirio de zinc F, corticorelina, corticotropina, cortisona, cresol, croconazol, ácido cromoglicínico, crotamitón, crio fluorano, cumarina, cianamida, cianocobalamina, ciclizina, ciclobutírol, ciclo pentolato, ciclo fosfamida, ciclo serina, ciproheptadina, ciproterona, cisteína, citarabina, citarabina,
- 5 alcohol 2,4-diclorbencílico, 2-dietilaminoetanol, dacarbazina, daclizumab, dactinomicina, dalfopristina, dalteparina, danaparoid, danazol, dantroleno, dapiprazol, dapsona, darbepoetín alfa, darifenacina, daunorubicina, deanol, deanolace [deanol], decarbazina, dectafióur F, deferiprona, deferoxamina, delapril, demeclociclina, denaverina, depreotida, dequalinio, desflurano, desipramina, desirudina, deslanósido, desloratadina, desmeninol, desmopresina, desogestrel, desoximetasona, desoxirribonucleasa, detajmio,
- 10 dexametasona, dexclorfeniramina, dexibuprofeno, dexcetoprofeno, dexrazoxano, dextrano, dextrometorfano, diacereína, diacetilmorfina, dibenzepina, dibotermín alfa, diclofenaco, diclofenamida, didanosina, dienestrol, dienogest, dietilestilbestrol, difloxacino, diflucortolona, diflunisal, digitoxina, digoxina, dihidralazina, dihidroergocornina, dihidroergocristina, dihidroergocriptina, dihidroergotamina, dihidroergotoxina, dihidrotaquisterol, diisopropilamina, clorazepato dipotásico, diltiazem, dimenhidrinato dimepranol, dimercaprol, dimetilsulfóxido, dimetindeno, selenito disódico, dinoprost, dinoprostona, diosmina, difenhidramina, difenoxilato, difenilpiralina, dipivefrina, diprofilina, dipiridamol, diisopiramida, monóxido de nitrógeno, distigmina, disulfiram, ditranol, dixirazina, D-norpseudoefedrina, dobesilato de calcio, dobutamina, docetaxel, dofetilida, dolasetrón, domperidona, donepezilo, dopamina, dopexamina, dornasa alfa, dorzolamida, dosulepina, doxapram, doxazosina, doxepina, doxorubicina, doxiciclina, doxilamina, drofenina, droperidol, drospirenona, drotrecogina
- 20 alfa, duloxetina, dutasterida, didrogesterona, N,N'-dihidroximetilurea,
- ebastina, econazol, yoduro de ecotiopato, efalizumab, efavirenz, eflornitina, citrato de hierro III-ammonio F, óxido de hierro superparamagnético, elcatonina, eletriptá, emedastina, emepronio carragenato de emepronio, emetina, emtricitabina, enalapril, enalaprilato, enflurano, enfuvirtida, enoxacino, enoxaparina, entacapona, efedrina, efedrina racefedrina, epinastina, epinefrina, epirubicina, epoetina alfa, epoetina beta, epoetina delta, epoprostenol, eprazinona, eprosartán, eptacog alfa, eptifibatida, eptotermína alfa, erdoesteína, ergocalciferol, ergometrína, ergotamina, ertapenem, eritromicina, escitalopram, esmolol, esomeprazol, estradiol, estramustina, estriol, estrona, ácido etacrínico, etamiván, etanercept, etacridina, etambutol, etaverina, etinilestradiol, etisterona, etosuximida, ácido etidrónico, etilefrina, etodolaco etofenamato etofibrato etofilina, etomidato etonogestrel, etopósido, etoricoxib, exametazima, exemestano, ezetimiba,
- 25
- 30 3-fluorotirosina, famciclovir, famotidina, felbamato, felbinaco, felodipino, fenbufén, fendilina, fenofibrato, fenoterol, fenticonazol, fexofenadina, fibrinógeno, fibrinolisina, filgrastim, finasterida, flavoxato, flecainida, flucloxacilina fluconazol, fludarabina, fludesoxiglucosa [¹⁸F], fludrocortisona, ácido flufenamínico, flumazenilo, flumetasona, flunarizina, flunisolido, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortolona, fluofenozina [flufenazina], dilaurato de fluoresceína, fluoresceína-sodio, fluorometolona, fluorouracilo, ácido fluorosfórico, fluorsilano, fluoxetilo, fluoxetina, flupentixol, flufenazina, flupirtina, fluprednido, flurbiprofeno, flutamido,
- 35 fluticasono, flutrimazol, fluvastatina, fluvoxamina, ácido folínico, folitropina alfa, folitropin beta, ácido fólico, fomepizol, fomivirseno, fondaparinux, formestano, formoterol, fosamprenavir, foscarnet, fosfestrol, fosfomicina, fosinopril, fosfenitoína, fotemustina, framicitina, framicitina, frovatriptán, fulvestrant, furosemida, fusafungina, ácido fusídico, ácido fítico,
- 40 gabapentina, ácido gadobénico, gadobutrol, gadodiamida, ácido gadopentético, gadoteridol, ácido gadotérico, galantamina, galopamilo, ganciclovir, ganirelix, gatifloxacino, gemcitabina, gemfibrozilo, gentamicina, gepefrina, gestodeno, glatiramero, glibenclamida, glibornurida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glisoxepida, glucagón, glutamina, ácido glutámico, glicopirronio, bromuro de glicopirronio, ácido glicirretínico, gonadorelina, goserelina, gramicidina, granisetrón, grepafloxacino, griseofulvina, G-estrofantina, guayacol, guanetidina,
- 45 guanfacina,
- ¹³C-urea, ácido 4-hidroxibutírico, halcinonida, halofantrina, halometasona, haloperidol, halotano, hemo, hematoporfirina, heparina, vacuna contra la hepatitis B, heptaminol, hexobarbital, hexobendina, hexoprenalina, histamina, histidina, homatropina, homofenazina, albúmina humana, hialuronidasa, hidralazina, hidrastina, hidroquinona, hidroclorotiazida, hidrocortisona, hidrotalcita F, hidroxocobalamina, hidroxycarbamida,
- 50 hidroxiclo-roquina, hidroxicina, hidroxilamina, hidroxiprogesterona, hidroxizina, himecromona,
- ácido ibandrónico, ibopamina, ibritumomab tiuxetano, ibuprofeno, ibutilida, idarubicina, ifosfamida, iloprost, imatinib, mesilato de imatinib, imidapril, imiglucerasa, imipenem, imipramina, imiquimod, inmunocianina, indanazolina, indapamida, indinavir, cloruro de indio [¹¹¹In], indobufeno, indometacina, indoramina, infliximab, inosina, insulina, insulina Aspart, insulina Detemir, insulina Glargina, insulina Glulisina, insulina Lispro, interferón alfa, interferón alfa-2b, interferón Alfacon-1, interferón beta, interferón beta-1a, interferón beta-b, interferón gamma, iobitridol, iodo, iodamida, iodixanol, ioflupano [¹²³I], iohexol, iomeprol, iopamidol, iopentol, iopromida, iosarcosol, iotrolán, ácido iotróxido, ioversol, ácido ioxáglico, ácido ioxitalámico, ipatropio, irbesartán, irinotecán, irinotecán, isepamicina, isoaminilo, isoconazol, isoflurano, isoleucina, isoniazida, ácido isonicotínico, isoprenalina, isosorbida, ácido isospaglúmico, isotretinoína, isoxsuprina, isradipino, itraconazol,
- 55

- josamicina,
- permanganato de potasio, kalidinogenasa kanamicina, kawaína, kebusona, ketamina, ketoconazol, ketoprofeno, ketorolaco, ketotifeno, colagenasa, creosota,
- 5 labetalol, lacidipino, lactitol, lamivudina, lamotrigina, lanreotida, lansoprazol, laronidasa, latanoprost, leflunomida, lenograstim, lepirudina, lercanidipino, letrozol, leucina, leuprorelina, levalorfan, levamisol, levetiracetam, levobunolol, levobupivacaína, levocabastina, levocetirizina, levodopa, levofloxacino, levofolinato de calcio, levomepromazina, levometadilo, levonorgestrel, levopropilhexedrina, levosimendan, levotiroxina, lidocaína, lincomicina, lindano, linezolid, liotironina, lisinopril, lisurida, lobelina, lodoxamida, lofepramina, lomefloxacino, lomustina, lonazolaco, loperamida, lopinavir, loratadina, óxido de lorazepam, lornoxicam,
- 10 losartán, lovastatina, lumefantrina, lutropina alfa, limeciclina, linestrenol, lipresina, lisina,
- magaldrato F, pidolato de magnesio, L-aspartato de magnesio, mangafodipir, manidipino, maprotilina, mebendazol, mebeverina, meclofenoxato, mecloxamina, meclozina, medrogestona, medroxiprogesterona, ácido mefenámico, mefloquina, megestrol, melitraceno, melperol, melperona, melfalán, memantina, menadiona, mepacrina, mepartricina, mefenitoína, mepindolol, mepivacaína, mepiramina, mequinol,
- 15 mercaptamina, mercaptopurina, meropenem, mesalazina, mesna, mesterolona, mesuximida, metaclozapam, metamizol, metanfetamina, metenolona, acetato de metenolona, metformina, metantelinio, metazolamida, metenamina, metionina, metohexital, metotrexato, 5-metoxipsoraleno, 8-metoxipsoraleno, 5-aminolevulinato de metilo, bromuro de metilbenactizinio, metildopa, metilergometrina, metilprednisolona, metilrosanilinio, metiltestosterona, cloruro de metiltioninio, metisergida, metildigoxina, metipranolol, metoclopramida,
- 20 metoprolol, metrixeno [metixeno], metronidazol, mexiletina, mezlocilina mianserina, miconazol, midodrina, mifepristona, miglitol, miglustato, milnaciprán, milrinona, miltefosina, minociclina, minoxidil, mirtazapina, misoprostol, mitobronitol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, cloruro de mivacurio, mivacuronio, mizolastina, moclobemida, moexipril, molgramostim, molsidomina, mometasona, ácido monocloroacético, montelukast, moroctocog alfa, moxaverina, moxifloxacino, moxonidina, mupirocina, micofenolato mofetilo,
- 25 nadifloxacino, decanoato de nadrolona, nadroparina calcio, naftidrofurilo, naftifina, nalbufina, nalida, nalmefeno, nalmexona, naloxona, naltrexona, nalufina, nafazolina, 2-naftol, naproxeno, naratriptan, naratriptán, nateglinida, aurotiomalato de sodio, fenilbutirato de sodio, fluoruro de sodio, hialuronato de sodio, yoduro de sodio [¹³¹I] [¹³¹I], molibdato de sodio [⁹⁹Mo], fenilbutirato de sodio, p-aminobenzoato n-butilo, bromuro de n-butilescopolamina, neбиволol, nedocromilo, nefazodona, nefopam, nefinavir, neomicina, neostigmina,
- 30 metilsulfato de neostigmina, netilmicina, nevirapina, n-heptil-2-fenilglicinato, nicardipina, nicergolina, nicetamida, nicosamina, nicoboxilo, nicorandil, nicotina, aldehído nicotínico, nicotinamida, resinato de nicotina, ácido nicotínico, éster del ácido nicotínico, alcohol nicotínico, nifedipino, ácido niflumínico, nilvadipino, nimesulida nimodipino, nimorazol, nimustatina [nimustina], nisoldipino, nitrendipino, óxido nítrico, nitrofurantoína, nitroglicerina, nizatidina, n-metilefedrina, nonacog alfa, nonivamida, noradrenalina,
- 35 norelgestromina, norepinefrina, noretisterona, norfenefrina, norfloxacino, norgestimato, norgestrel, nortriptilina, noscapina, nistatina,
- cloruro de obidoxima, octafluoropropano, octocog alfa, octodrina, octreotida, odansetrón, ofloxacino, olaflur F, olanzapina, olmesartán medoxomilo, olopatadina, olsalazina, omeprazol, omoconazol, ondansetrón, opipramol,
- 40 vacuna contra el cólera oral, orciprenalina, orlistat, ornipresina, orfenadrina, oseltamivir, osteogenes proteína 1: Bmp-7, oxaprozina, oxatomida, oxcarbazepina, tartrato de oxedrina, oxetacaína, oxiconazol, oxilofrina, oxitropio, ácido 2-oxo-3-metilbutírico, ácido 2-oxo-3-metilvaleriánico, ácido 2-oxo-3-fenilpropiónico, ácido 2-oxo-4-metilvaleriánico, oxprenolol, oxibuprocaina, oxibuprocaina, oxibutinina, oxibutinina, oxifedrina, oximetazolina, oxitetraclina, oxitocina,
- 45 paclitaxel, palinavir, palvizumab, ácido pamidróico, pancurmio [pancuronio], pantoprazol, papaverina, paracetamol, paraldehído, parecoxib, paricalcitol, parnaparina, paromomicina, paroxetina, pefloxacino, pegfilgrastim, peginterferón alfa, pegvisomanto, pemetrexed, penbutolol, penciclovir, penfluridol, penicilamina, penperidol [benperidol], tetranitrato de pentaeritrilo, pentamidina, pentetrazol, pentetrotida, polisulfato sódico de pentosano, pentoxifilina, pentoxiverina, perazina, ácido perclórico, perflenapent, perflisopent, perflutreno, pergolida, perindopril, perfenazina, fenacetina, fenamazid, fenazona, fenazopiridina, feniramina, fenol, fenoltaleína, fenoxibenzamina, fenoximetilpenicilina fenprocoumón, fentolamina, fenilalanina, fenilbutazona,
- 50 fenilefrina, fenilpropanolamina, feniltoloxamina, fenitoína, floroglucina, foledrina, ftalilsulfatiazol, fenprocoumón, fitomenadiona, fitosterina, ácido pícrico, pilocarpina, pimecrolimus, pimozida, bromuro de pinaverio, pindolol, pioglitazona, pipamperona, pipazetato, bromuro de pipecuronio, ácido pipemídico, pipenzolato, piperacilina, piprinhidrinato, piracetam, pirarrubicina, pirbuterol, pirenzepina, piritramida, piroxicam, pivmecilinam, pizotifeno,
- 55 podofilotoxina, polidocanol, policarbofilo, fosfato de poliestradiol, polimixina B, polimixina-B, ácido poliestirolsulfónico, porfímero, prajmalina, bitartrato de prajmalio, pramipexol, pranoprofeno, prasterona, pravastatina, prazepam, prazosina, prednicarbo, prednisolona, prednisona, pregabalina, preglumetacina [proglumetacina], pridinol, prilocaina, primaquina, primidona, prtipendilo, procaína, procainamida, procarbazilo, procarbazona, prociclidina, progesterona, proglumetacina, proglumida, proguanil, prolina, prometazina,

- 5 propacetamol, propafenona, propanolol, propicilina, propiverina, propofol, propranolol, propiltiouracilo, propifenazona, protamina, sulfato de protamina, proteína C, protipendil, protrombina, protionamida, protirelina, proximetacaína, proxifilina, pseudoefedrina, pulmonal, pirantel, pirazinamida, piridostigmina, bromuro de piridostigmina, piridoxina, 3-piridilmetanol, pirimetamina, piritiona-zinc, piritinol, pirogalol, pirvinio, embonato de pirvinio,
- amidocloruro de mercurio, quetiapina, quinagolida, quinapril, quinupristina,
- 10 rabeprazol, racefedrina, raloxifen, raltitrexed, ramipril, ranitidina, rasburicasa, raubasina, reboxetina, repaglinida, reproterol, reserpina, resorcina, reteplasa, retinol, reviparina, ribavirina, riboflavina, rifabutina, rifampicina, rifamicina, rifaximina, rilmenidina, riluzol, rimexolona, ácido risedrónico, risperidona, ritonavir, rituximab, rivastigmina, rizatriptán, bromuro de rocuroonio, rofecoxib, ropinirol, ropivacaína, ropivacaína, rosiglitazona, sulfuro de mercurio F, roxatidina, roxitromicina,
- 15 salbutamol, ácido salicílico, salmeterol, ácido nítrico, ácido nitroso, salverina, samario [¹⁵³Sm] leixidronam, saquinavir, hexafluoruro de azufre, escopolamina, selegilina, sulfuro de selenio, serina, sermorelina, sertoconazol, sertindol, sertralina, sevelamer, sevoflurano, sibutramina, cloruro de plata F, sildenafil, silibinina, simvastatina, sirolimus, disolución de formaldehído, somatostatina, somatropina, sotalol, ácido espaglúmico, esparteína, espectinomina, espiramicina, espirapril, espironolactona, estavudina, estreptodornasa, estreptocinasa, estreptomina, ranelato de estroncio, cloruro de estroncio, estriquina, sucralfato F, sulbactam, sulesomab, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfadimetoxina, sulfaguanidina, sulfamerazina, sulfametoxazol, sulfametoxidiazina, sulfametrol, sulfanilamida, sulfasalazina, sulfatiazol, sulfisomidina, sulindaco, sulodexido,
- 20 hexafluoruro de azufre, sulpirida, sulprostona, sultamicilina, sultiamo, sumatriptán, suxametonio,
- tacalcitol, tacrolimus, tadalafilo, tamoxifeno, tamsulosina, tasonermina, tauolidina, tazaroteno, tazobactam, tegafur, teicoplanina, telitromicina, telmisartán, temoporina, temozolomida, tenecteplasa, tenipósido, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenoxicam, terazosina, terbinafina, terbutalina, terfenadina, teriparatida, terizidona, terlipresina, testosterona, propionato de testosterona, undecanoato de testosterona, tetracaína, tetracosactida,
- 25 tetraciclina, tetrafluorborato-1+, tetrofosmina, tetrizolina, cloruro de talio [²⁰¹Tl], teobromina, teodrenalina, teodrenalina, teofilina, tiamazol, tiamina, tietilperazina, tiocolchicósido, tiopental, tiordazina, tiotepa, treonina, trombina, trombotina, timol, tiotropina alfa, tiagabina, tianeptina, tiaprida, tibolona, ticlopidina, ácido tiludrónico, timolol, tinzaparina, tioconazol, tioguanina, bromuro de tiotropio, tirilazad, tirofiban, tisopurina, tizamidina, tizanidina, tobramicina, tocinida, tolazolina, tolbutamida, tolcapone, ácido tolfenámico, tolmetina,
- 30 tolperisona, tolterodina, topiramato, topotecán, torasemida, toremifeno, tramazolina, trandolapril, ácido tranexámico, tranilcipromina, trapidil, trastuzumab, travoprost, trazodona, tretinoína, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, triamtereno, ácido tricloroacético, trietilperazina, trifluoperazina, triflupromazina, trihexifenidil, trimebutina, trimecaína, trimegestona, trimetazidina, trimetoprima, trimipramina, tripelenamina, triprolidina, triptorelina, tritoqualina, trofosfamida, tromantadina, trometamol, tropicamida, tropisetron, trospio, triptófano,
- 35 cloruro de tubocurarina, tulobuterol, tiloxapol, tirosina, tirotricina,
- unoprostona, urapidil, urapidil, urocinasa, ácido ursodesoxicólico,
- valaciclovir, valdecoxib, valganciclovir, valina, ácido valproico, valsartán, vancomicina, vardenafilo, vecurnio [vecuronio], bromuro de vercuronio, venlafaxina, verapamilo, verteporfina, vigabatrina, viloxacina, vinblastina, vincamina, vincristina, vindesina, vinorelbina, vinpocetina, viquidil, voriconazol, votumumab,
- 40 peróxido de hidrógeno,
- nicotinato de xantanol, xipamida, xilometazolina,
- yohimbina, cloruro de itrio ⁹⁰Y,
- 45 zalcitabina, zaleplón, zanamivir, zidovudina, acetado de zinc dihidratado, cloruro de zinc, citrato de zinc, sulfato de zinc, ziprasidona, zofenopril, ácido zolendrónico, zolmitriptán, zolpidem, tartrato de zolpidem, zopiclona, zotepina, zuclopantexol y zuclopentixol.
- Los compuestos anteriormente mencionados se nombran principalmente por sus nombres genéricos internacionales (DCI) y son conocidos por el experto. Con respecto a otros detalles puede remitirse, por ejemplo, a la Denominación Común Internacional (DCI) para sustancias farmacéuticas, Organización Mundial de la Salud (OMS).
- 50 En una realización preferente, la forma de dosificación de la invención contiene una sustancia (A) o varias sustancias (A) seleccionados del grupo consistente en 1,1-(3-dimetilamino-3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidropirano-[3,4,-b]indol, en particular el hemicitrato; 1,1-[3-dimetilamino-3-(2-

tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4,-b]indol, en particular el citrato; y 1,1-[3-dimetilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4,-b]indol, en particular el hemicitrato. Las sustancias referidas son conocidas del estado de la técnica (véase WO 2004/043967, WO 2005/066183).

- 5 Adicionalmente, para conseguir la resistencia a la rotura necesaria de la forma de dosificación según la invención puede utilizarse al menos una cera (D) natural, semisintética o sintética (= componente (D)). Preferiblemente son ceras con un punto de ablandamiento de al menos 50°C, en especial de al menos 55°C, todavía más preferiblemente de al menos 60°C, en particular de al menos 65°C y especialmente de al menos 70°C. Se prefieren especialmente la cera de carnauba y la cera de abeja. Se prefiere muy especialmente la cera de carnauba. La cera de carnauba es una cera natural que se obtiene de las hojas de la palma de carnauba y tiene un punto de ablandamiento de al menos 80°C. En el caso de uso adicional del componente de cera, éste se utiliza junto con al menos un polímero (C) en tales cantidades que la forma de dosificación tiene una resistencia a la rotura de al menos 400 N, preferiblemente de al menos 500 N.

- 15 Como auxiliares (B) pueden utilizarse aquellos conocidos y habituales en la formulación de formas farmacéuticas sólidas. Preferiblemente, éstos son plastificantes, como triacetina y polietilenglicol, preferiblemente un polietilenglicol de bajo peso molecular, adyuvantes que influyen en la liberación del principio activo, preferiblemente polímeros hidrófobos o hidrófilos, preferiblemente polímeros hidrófilos, de manera muy especialmente preferente hidroxipropilmetilcelulosa, y/o antioxidantes. Como materiales de matriz hidrófila pueden emplearse preferiblemente polímeros, en especial éteres de celulosa, ésteres de celulosa y/o resinas acrílicas. Como materiales de matriz se utilizan en particular etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, ácido poli(met)acrílico y/o sus derivados, como sus sales, amidas o ésteres.

Como antioxidantes son adecuados ácido ascórbico, butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), sales de ácido ascórbico, monotioglicerina, ácido fosfónico, vitamina C, vitamina E y sus derivados, bisulfito de sodio, en especial butilhidroxitolueno o butilhidroxianisol y α -tocoferol.

- 25 El antioxidante se utiliza preferiblemente en cantidades del 0,01 al 10% en peso, preferiblemente del 0,03 al 5% en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación.

- 30 Las formas de dosificación según la invención se caracterizan porque, debido a su resistencia a la rotura, no pueden pulverizarse con ayuda de los medios de trituración habituales, como mortero y mano de mortero. De esta manera se excluye prácticamente una sobredosis. Sin embargo, para aumentar adicionalmente la resistencia a la rotura de la forma de dosificación, las formas de dosificación según la invención pueden contener como adyuvantes (B) otros agentes que aumentan la resistencia a la rotura.

- 35 La forma de dosificación según la invención preferiblemente es sólida y adecuada para la administración oral, vaginal o rectal, preferiblemente oral. Preferiblemente no tiene forma de película. En otra forma de realización preferente, la forma de dosificación según la invención está en forma de un comprimido, una cápsula o en forma de un sistema terapéutico oral osmótico (OROS).

En una forma de realización preferente, la forma de dosificación según la invención está en forma de pastilla.

- 40 La forma de dosificación según la invención puede presentarse en forma multiparticulada, preferiblemente en forma de microcomprimidos, microcápsulas, microgránulos, granulados, esferas, perlas o gránulos, dado el caso cargadas en cápsulas o comprimidas para dar comprimidos. Las partículas individuales tienen como tales una resistencia a la rotura de al menos 400 N, eventualmente también una pastilla producida con ellas.

Preferiblemente, las formas multiparticuladas presentan un tamaño o distribución de tamaño en el intervalo de 0,1 a 3 mm, de manera especialmente preferida en el intervalo de 0,5 a 2 mm. En función de la forma de dosificación deseada, también se utilizan dado el caso de manera conjunta los auxiliares (B) habituales para la formulación de la forma de dosificación.

- 45 La forma de dosificación según la invención puede producirse por diferentes procedimientos que se explican con más detalle a continuación:

El procedimiento para la producción de la forma de dosificación según la invención comprende preferiblemente las siguientes etapas:

- 50 a) mezclar el componente (A), dado el caso (B), (C), dado el caso (D);
 b) dado el caso moldear previamente la mezcla obtenida a partir de la etapa (a), preferiblemente con acción de calor y/o fuerza sobre la mezcla obtenida a partir de (a), de modo que la cantidad de calor aportada no sea preferiblemente suficiente para calentar el componente (C) hasta su punto de

- ablamiento;
- 5 c) endurecer la mezcla con la acción de calor y de fuerza, de modo que el aporte de calor pueda tener lugar durante y/o antes de la acción de fuerza y la cantidad de calor aportada sea suficiente para calentar el componente (C) al menos hasta su punto de ablandamiento;
- d) dado el caso aislar la mezcla endurecida;
- e) dado el caso moldear la forma de dosificación; y
- f) dado el caso revestirla con un recubrimiento de película.

10 El calor puede aportarse directamente o con ayuda de ultrasonidos. La acción de fuerza y/o el moldeo de la forma de dosificación pueden tener lugar, por ejemplo, mediante formación de comprimidos directa o con ayuda de prensas extrusoras.

Son especialmente preferentes las siguientes variantes de procedimiento:

Variante de procedimiento 1:

15 En esta forma de realización, la forma de dosificación según la invención se produce preferiblemente sin uso de prensa extrusora, mezclándose preferiblemente los componentes (A), dado el caso (B), (C) y dado el caso el componente (D) presente y la mezcla resultante dado el caso se moldea gracias a la fuerza para dar la forma de dosificación bajo una acción de calor previa o simultánea.

Este calentamiento y la fuerza para producir la forma de dosificación se realizan sin prensa extrusora.

20 La mezcla de los componentes (A), dado el caso (B), (C) y dado el caso (D) tiene lugar en un aparato de mezclado conocido para el experto. El aparato de mezclado puede ser, por ejemplo, una mezcladora de rodillos, mezcladora con agitación, mezcladora-cortadora o mezcladora forzada.

25 La mezcla resultante se moldea preferiblemente de manera directa gracias a la fuerza para dar la forma de dosificación según la invención bajo la acción de calor previa o simultánea. Por ejemplo, la mezcla puede moldearse mediante formación de comprimidos directa para dar comprimidos. En el caso de una formación de comprimidos directa con acción de calor simultánea con ayuda de la herramienta para formar comprimidos, es decir, del molde superior, del molde inferior y del troquel, se calienta la mezcla que va a prensarse al menos hasta el punto de ablandamiento del componente (C) de polímero y entonces se prensa. En el caso de una formación de comprimidos directa con acción de calor previa, el producto que debe prensarse se calienta directamente antes de la formación de comprimidos al menos hasta la temperatura de ablandamiento del componente (C) y a continuación se prensa con ayuda de la herramienta para formar comprimidos.

30 Así pueden prensarse, por ejemplo, en una herramienta para comprimidos con molde superior, molde inferior y troquel para comprimidos con un diámetro de 10 mm y un radio de abombado de 8 mm, a una temperatura de 80°C, 300 mg de mezcla de polvo, manteniendo aquí una presión de prensa con una acción de fuerza de, por ejemplo 2 kN o 4kN durante, por ejemplo, 15 s.

35 La mezcla resultante a partir de los componentes (A), dado el caso (B), (C), y dado el caso del componente (D), también puede granularse primero y a continuación moldearse bajo una fuerza para dar la forma de dosificación según la invención con acción de calor previa o simultánea.

Esto tiene lugar para cada acción de fuerza hasta que la forma de dosificación haya alcanzado una dureza a la rotura de al menos 400 N, 420 N, 440 N, 460 N, 480 N, preferiblemente de al menos 500 N.

40 La granulación también puede llevarse a cabo mediante granulación por vía húmeda o granulación por fusión en granuladoras conocidas.

Cada una de las etapas de procedimiento mencionadas para la producción de la forma de dosificación según la invención, especialmente el calentamiento y la fuerza simultánea o posterior, tiene lugar sin uso de prensa extrusora.

Variante de procedimiento 2:

45 En esta variante de procedimiento se produce la forma de dosificación según la invención mediante termoconformado con ayuda de una prensa extrusora, sin que se observe en este sentido una coloración del producto de extrusión.

Para analizar la coloración a través de este moldeo por termoconformado se fija en primer lugar la coloración

de la mezcla de los componentes de partida de los que consta la forma de dosificación, sin la adición de un componente colorante, por ejemplo un pigmento colorante o un componente colorante propio (por ejemplo α -tocoferol). Entonces, esta composición se termoconforma según la invención llevándose a cabo etapas de procedimiento completas que incluyen el enfriamiento del producto de extrusión bajo atmósfera de gas inerte.

5 Además, como comparación se produce la misma composición después del mismo procedimiento pero sin atmósfera de gas inerte. La coloración se determina a partir de la composición de partida de la forma de dosificación producida según la invención y de la forma farmacéutica producida como comparación. La determinación tiene lugar con ayuda de "Munsell Book of Colour" de Munsell Colour Company Baltimore, Maryland, EE.UU., edición de 1966. Si la coloración de la forma farmacéutica termoconformada según la

10 invención tiene una coloración con el número de identificación N 9.5 pero como mucho una coloración con el número de identificación 5Y 9/1, el termoconformado se clasifica como uno "sin coloración". Si la forma de dosificación presenta una coloración con el número de identificación 5Y 9/2 o superior, determinado según Munsell Book of Colour, el termoconformado se clasifica como "con coloración".

De manera sorprendente, las formas de dosificación según la invención no presentan ninguna coloración que deba clasificarlas según la clasificación anterior cuando se lleva a cabo todo el procedimiento de producción total bajo atmósfera de gas inerte, preferiblemente bajo atmósfera de nitrógeno, con ayuda de una prensa extrusora para el moldeo por termoconformado.

Esta variante según la invención para la producción de las formas de dosificación según la invención se caracteriza porque

20 z) se mezclan los componentes (A), dado el caso (B), (C) y el componente (D) dado el caso presente, y) se calienta la mezcla resultante en la prensa extrusora al menos hasta el punto de ablandamiento del componente (C) y se extruye con la acción de fuerza por los orificios de salida de la prensa extrusora, x) se aísla el producto de extrusión todavía plástico y se moldea para dar la forma de dosificación o

25 w) se moldea el producto de extrusión aislado enfriado y dado el caso calentado de nuevo para dar la forma de dosificación,

realizándose las etapas de procedimiento y) y x) y dado el caso las etapas de procedimiento z) y w) bajo atmósfera de gas inerte, preferiblemente atmósfera de nitrógeno.

El mezclado de los componentes según la etapa de procedimiento z) también puede tener lugar ya en la prensa extrusora.

30 La mezcla de los componentes (A), dado el caso (B), (C) y dado el caso (D) también puede tener lugar en un aparato de mezclado conocido por el experto. El aparato de mezclado puede ser, por ejemplo, una mezcladora de rodillos, mezcladora con agitación, mezcladora-cortadora o mezcladora forzada.

Según la invención, preferiblemente antes de la mezcla con los otros componentes, el componente (C) y el componente (D) dado el caso presente se dotan de un antioxidante. Esto puede tener lugar mediante mezclado de ambos componentes (C) y el antioxidante, preferiblemente disolviendo o suspendiendo el antioxidante en disolvente ligeramente volátil y mezclando homogéneamente esta disolución o suspensión con el componente (C) y el componente (D) dado el caso presente, eliminándose el disolvente por secado, preferiblemente bajo atmósfera de gas inerte.

40 La mezcla a partir de la prensa extrusora calentada en la prensa extrusora hasta al menos el punto de ablandamiento del componente (C), preferiblemente líquida fundida, se extruye con una boquilla de al menos un orificio.

Para la realización del procedimiento según la invención se utilizan preferiblemente las prensas extrusoras habituales, en especial máquinas de extrusión de husillo equipadas tanto con uno como con dos husillos.

45 Preferentemente la extrusión se realiza de manera que la expansión del tramo extrusionado, a causa de la extrusión, asciende a un 50% cuando mucho, es decir, que, por ejemplo, al usar una tobera de extrusión con un diámetro de 6 mm, el tramo extrusionado tiene un diámetro de 9 mm como máximo. Con mayor preferencia, la expansión del tramo asciende a un máximo de 40%, con mayor preferencia a un máximo de 35%, con la mayor preferencia a un máximo de 30% y en particular a un máximo de 25%. Se determinado sorprendentemente que, en caso de una carga excesiva sobre la materia extrusionada en la máquina de

50 extrusión, se produce una expansión de tramo considerable, lo que da como resultado unas irregularidades indeseables de las características, en particular de las propiedades mecánicas del tramo extrusionado.

La prensa extrusora presenta preferiblemente al menos dos zonas de temperatura, teniendo lugar en la primera zona, que se conecta con una zona de entrada y dado el caso de mezclado, el calentamiento de la mezcla hasta al menos el punto de ablandamiento del componente (C). El caudal de la mezcla es preferiblemente de

2,0 kg a 8,0 kg/hora.

Después del calentamiento hasta al menos el punto de ablandamiento del componente (C), la mezcla fundida se transporta, se homogeneiza, se comprime o se compacta adicionalmente con ayuda de los husillos, de manera que inmediatamente antes de la salida de la boquilla de la prensa extrusora presenta una presión mínima de 5 bar, preferiblemente de al menos 10 bar, y se extruye por la boquilla como cordón de extrusión o cordones de extrusión, dependiendo de cuántos orificios presente la boquilla. Puede elegirse libremente la geometría de la boquilla o la geometría de los orificios. Así, la boquilla o los orificios pueden tener una sección transversal redonda, oblonga u ovalada, de modo que la sección transversal redonda preferiblemente tiene un diámetro de 0,1 mm a 15 mm, la sección transversal oblonga preferiblemente con un ajuste longitudinal máximo de 21 mm y una dilatación transversal de 10 mm. Preferiblemente, la boquilla o los orificios tienen una sección transversal redonda. La camisa de la prensa extrusora que se utiliza según la invención puede calentarse o enfriarse. La atemperación correspondiente, es decir, el calentamiento o enfriamiento, se ajusta de manera que la mezcla a extruir tiene al menos una temperatura media (temperatura del producto) correspondiente a la temperatura de ablandamiento del componente (C) y no sube por encima de una temperatura a la que pueden producirse daños a la sustancia fisiológicamente eficaz (A) a tratar. La temperatura de la mezcla a extruir se ajusta preferiblemente por debajo de 180°C, preferiblemente por debajo de 150°C, pero al menos por encima de la temperatura de ablandamiento del componente (C).

Después de la extrusión de la mezcla fundida y dado el caso enfriamiento del cordón extrudido o de los cordones extrudidos, tiene lugar preferiblemente una trituración del producto de extrusión. Esta trituración puede realizarse preferiblemente mediante cortado del producto de extrusión con cuchillas móviles o rotorias, cortadoras de chorro de agua, alambres, cuchillas o con ayuda de cortadoras láser.

Para un almacenamiento intermedio o el almacenamiento definitivo del producto de extrusión dado el caso aislado o de la forma final de la forma de dosificación según la invención no es necesaria una atmósfera de gas inerte.

El producto de extrusión aislado puede granularse con métodos habituales o prensarse para dar comprimidos para darle a la forma de dosificación la forma final. Pero también es posible no aislar el producto de extrusión con forma de cordón y moldearlo con ayuda de rodillos de calandrado anti-rotatorios que presentan sobre su superficie de giro depresiones opuestas para dar la forma final, preferiblemente para dar un comprimido y aislar éste con ayuda de métodos habituales.

Si el producto de extrusión aislado dado el caso no se moldea inmediatamente para dar la forma final, sino que se enfría para su almacenamiento, entonces debe proporcionarse después del almacenamiento una atmósfera inerte, preferiblemente una atmósfera de nitrógeno, que debe mantenerse en el caso de un calentamiento del producto de extrusión almacenado hasta la plastificación y el moldeo definitivo para dar la forma de dosificación.

La fuerza en la prensa extrusora sobre la mezcla al menos plastificada se ajusta mediante el control de la velocidad de rotación del dispositivo de transporte en la prensa extrusora y su geometría y mediante el dimensionamiento del orificio de salida, de manera que en la prensa extrusora se forme preferiblemente antes de la extrusión inmediata de la mezcla plastificada la presión necesaria para ello. Mediante ensayos preliminares sencillos pueden fijarse, para la composición respectiva, los parámetros de extrusión necesarios que conducen a una forma de dosificación con una resistencia a la rotura de al menos 400 N, preferiblemente de al menos 500 N.

Apropiada para la extrusión es, por ejemplo, una extrusionadora de husillo doble de la empresa Leistritz (Nürnberg) del tipo Micro 27 GL 40 D, con un diámetro de husillo de 18 mm. Es posible emplear husillos con extremos de husillos excéntricos. Como tobera puede usarse una tobera redonda calentada con un diámetro de 8 mm. Todo el proceso debiera realizarse en una atmósfera de N₂. Los parámetros de extrusión pueden ajustarse, por ejemplo a los siguientes valores: velocidad de rotación de husillo: 100 RPM; producción: 4 kg/h; temperatura de producto: 125°C; y temperatura de envolvente: 120°C.

Variante de procedimiento 3:

En esta variante de procedimiento para la producción de la forma de dosificación según la invención el suministro de calor se realiza con la ayuda de ultrasonidos.

Para ello se produce en primer lugar una mezcla homogénea de al menos el componente (A) y el componente (C) (= aglutinante). A esta mezcla todavía pueden mezclarse adicionalmente adyuvantes, por ejemplo cargas, plastificantes, lubricantes o colorantes. Como plastificante se utiliza preferiblemente un polietilenglicol de bajo peso molecular.

5 El mezclado puede realizarse con ayuda de mezcladoras habituales. Por ejemplo, como mezcladoras son adecuadas mezcladoras de rodillos, que también se conocen como mezcladoras de caída, tambor o rotación, mezcladora de contenedor, mezcladora para barriles (mezcladora Rhönrad o mezcladora basculante) o mezcladora con agitación, mezcladora de cizalladura, mezcladora de circulación forzada, mezcladora de reja de arado, mezcladora – amasadora planetaria, amasadora Z, amasadora Sigma, mezcladora de líquidos o mezcladora intensiva.

La selección de la mezcladora adecuada depende, entre otros, de la capacidad de corrimiento y de las fuerzas de cohesión del producto mezclado.

10 A continuación, la mezcla se somete a moldeo. El moldeo de la mezcla, preferiblemente tiene lugar mediante compactación, preferiblemente durante o después de la acción de ultrasonidos.

En la acción de ultrasonidos se prefiere especialmente que exista un contacto directo entre la mezcla y el sonotrodo del aparato de ultrasonidos. Según el procedimiento de la invención se utiliza preferiblemente un aparato de ultrasonidos como se muestra en la figura 1.

15 En esta figura 1 significa (1) la prensa con la que se aplica la fuerza necesaria, (2) el convertidor, (3) el amplificador, (4) el sonotrodo, (5) el troquel para el moldeo, (6) el mazo inferior, (7) la placa base, (8) y (9) el generador de ultrasonidos y el control del aparato. Los números de referencia utilizados se refieren exclusivamente a la figura 1.

20 En la acción de ultrasonidos debería mantenerse una frecuencia de 1 kHz hasta 2 MHz, preferiblemente de 15 a 40 kHz. La duración de la acción de ultrasonidos debería prolongarse hasta que se alcance un ablandamiento del polímero (C). Esto se alcanza preferiblemente en un periodo de algunos segundos, de manera especialmente preferida en un periodo de 0,1 a 5 segundos, preferiblemente de 0,5 a 3 segundos.

Mediante la acción de ultrasonidos y la fuerza tiene lugar una transmisión de energía uniforme, alcanzándose una sinterización rápida y homogénea de la mezcla. Así se obtienen formas de dosificación con una resistencia a la rotura de al menos 400 N, preferiblemente de al menos 500 N y que por ello no pueden pulverizarse.

25 Antes de que se realice el moldeo, después del proceso de mezclado puede tener lugar una granulación de la mezcla, por lo que el granulado así resultante se moldea con la acción de ultrasonidos y fuerza para dar la forma de dosificación, como comprimidos.

La granulación puede realizarse en máquinas y aparatos conocidos para el experto.

30 Si la granulación se realiza como granulación por vía húmeda, como líquidos de granulación pueden utilizarse agua o disoluciones acuosas, por ejemplo etanol/agua o isopropanol/agua.

35 La mezcla o el granulado resultante de ésta también pueden someterse a una extrusión por fusión para un moldeo adicional, fundiéndose la mezcla con la acción de ultrasonidos y la fuerza y extrayéndose a continuación por boquillas. Los cordones así obtenidos o el cordón así obtenido puede aislarse con ayuda de dispositivos conocidos a la longitud deseada. Además, las piezas brutas así aisladas pueden tratarse dado el caso con la acción de ultrasonidos y la fuerza para dar la forma final.

El moldeo final para dar la forma de dosificación tiene lugar preferiblemente con la aplicación de fuerza en las formas correspondientes.

40 Las piezas brutas anteriormente descritas también pueden producirse según un procedimiento de calandrado en el que la mezcla o los granulados producidos a partir de ésta se plastifican primero por la acción de ultrasonidos y de fuerza y se extruyen por una boquilla correspondiente. Estos productos de extrusión se moldean a continuación entre dos rodillos de moldeo que giran en direcciones opuestas para dar la forma definitiva, preferiblemente con fuerza.

45 Tal como se mencionó anteriormente, el moldeo tiene lugar para dar la forma final de la forma de dosificación mediante el uso de una mezcla que comprende la sustancia (A) y el polímero (C) con una resistencia a la rotura de al menos 400 N, preferiblemente de al menos 500 N, preferiblemente en forma de polvo, mediante compresión directa con fuerza, de manera que sobre esta mezcla se prevé una acción de ultrasonidos durante o después de la acción de fuerza. La fuerza es como máximo la fuerza que se utiliza normalmente para moldear formas farmacéuticas, como comprimidos, o para comprimir granulados para dar la forma final correspondiente.

Los comprimidos producidos según la invención también pueden ser comprimidos de varias capas.

En el caso de comprimidos de varias capas, al menos la capa que contiene la sustancia (A) se somete a una acción de ultrasonidos y a acción de fuerza.

5 La fuerza necesaria correspondiente sobre la mezcla también puede aplicarse con ayuda de rodillos de prensa extrusora o rodillos de calandrado. El moldeo de las formas de dosificación tiene lugar preferiblemente mediante prensado directo de una mezcla en polvo a partir de los componentes de la forma farmacéutica o correspondientes granulados formados a partir de la misma, teniendo lugar la acción de ultrasonidos preferiblemente durante o antes del moldeo. Esta acción tiene lugar mientras que el polímero (C) está blando, que normalmente se consigue en menos de 1 segundo a como máximo 5 segundos.

10 Apropriada como prensa es, por ejemplo, una prensa Branson WPS, 94-003-A, neumática (Branson Ultraschall, Dietzenbach, Alemania) con área de prensado plana, como generador (2000 W) un Branson PG-220A, 94-001-A análogo (Branson Ultraschall) con un diámetro de sonotrodo de 12 mm. La matriz puede usarse aquí con un diámetro de 12 mm, cuyo piso forma una herramienta inferior con un área de prensado plano de 12 mm de diámetro. Parámetros apropiados para la plastificación son la frecuencia: 20 kHz; amplitud: 50%, fuerza: 250 N. La acción de ultrasonido y fuerza con la ayuda del sonotrodo puede durar, por ejemplo, 0,5 segundos, realizándose la acción de ultrasonido y fuerza, preferentemente, en forma simultánea.

Variante de procedimiento 4:

20 En el caso de esta variante de procedimiento para la producción de la forma de dosificación según la invención se tratan los componentes (A), (C) y dado el caso (D) y los adyuvantes (B) dado el caso presentes, como antioxidantes, plastificantes y/o adyuvantes de liberación retardada con ayuda de una prensa extrusora de rodillos planetarios para dar la forma de dosificación según la invención.

Las prensas extrusoras de rodillos planetarios son conocidas y se describen ampliamente, entre otros, en Handbuch der Kunststoff-Extrusionstechnik I (1989) "Grundlagen" en el capítulo 1.2 "Klassifizierung von Extrudern", páginas 4 a 6. La descripción correspondiente se incorpora aquí como referencia y sirve como parte de la presente descripción.

25 A continuación se explica el uso de una prensa extrusora de rodillos planetarios en el procedimiento según la invención mediante las figuras 2 y 3. Estas explicaciones son sólo ilustrativas y no limitan las ideas generales de la invención.

La figura 2 muestra la sección de una prensa extrusora de rodillos planetarios y la figura 3 muestra el modo de acción de la prensa extrusora de rodillos planetarios.

30 En la figura 2 se representa una prensa extrusora de rodillos planetarios que puede utilizarse según el procedimiento de la invención. Esta prensa extrusora presenta esencialmente un árbol 1 que está configurado, con respecto a la dirección de transporte de la mezcla que va a extruirse de los componentes anteriormente explicados, en primer lugar como husillo 5 de entrada y además como husillo 3 central de la prensa extrusora de rodillos planetarios. Alrededor del husillo 3 central están dispuestos preferiblemente de tres a siete husillos 4 planetarios, que están rodeados de nuevo por una camisa en forma de una carcasa 6.

40 Con referencia a la figura 2, en la prensa extrusora de rodillos planetarios la extrusión de la composición que va a utilizarse en el procedimiento según la invención para producir una forma de de dosificación farmacéutica se realiza preferiblemente como a continuación, en una prensa extrusora de rodillos planetarios. Tal como muestra la flecha 2, los componentes que van a extruirse se dosifican mediante la unidad 7 de dosificación en la zona del husillo 5 de entrada y debido a su rotación se transportan (accionamiento no representado) en la dirección del husillo 3 central. El experto entiende que en la zona del husillo de entrada es posible una mezcla de las sustancias de partida (componentes). Pero también es posible mezclar previamente los componentes de la forma farmacéutica y dosificar esta mezcla en la unidad 7 de dosificación en la zona del husillo 5 de entrada. En la zona de entrada de la prensa extrusora de rodillos planetarios se transporta la mezcla. Mediante el calentamiento hasta al menos el punto de ablandamiento del componente (C) se funde la mezcla y allí en la zona del husillo central, es decir en la zona de extrusión, se transporta, se homogeneiza, se comprime o se compacta adicionalmente la mezcla fundida mediante la acción conjunta del husillo 3 central y los husillos 4 planetarios, y se extruye por la boquilla 8 como cordón de extrusión o cordones de extrusión, dependiendo de cuántos orificios presente la boquilla. Puede elegirse libremente la geometría de la boquilla o la geometría de los orificios. Así, la boquilla o los orificios pueden tener una sección transversal redonda, oblonga u ovalada, de modo que la sección transversal redonda presenta preferiblemente un diámetro de 0,1 mm a 15 mm, la sección transversal oblonga preferiblemente una dilatación longitudinal máxima de 21 mm y una dilatación transversal de 10 mm. La boquilla de extrusión también puede estar configurada como boquilla de ranura. Preferiblemente, la boquilla o los orificios tienen una sección transversal redonda, ovalada u oblonga. Tanto la

55 camisa 6 de la prensa extrusora de rodillos planetarios que va a utilizarse según la invención como también el

5 husillo central pueden calentarse o enfriarse. La atemperación correspondiente, es decir, el calentamiento o enfriamiento, se ajusta de manera que la mezcla que va a extruirse tiene al menos una temperatura media correspondiente a la temperatura de ablandamiento del componente (C) y no sube por encima de una temperatura a la que pueden producirse daños a la sustancia a tratar. La temperatura de la mezcla que va a extruirse se ajusta preferiblemente por debajo de 180°C, preferiblemente por debajo de 150°C, pero al menos por encima de la temperatura de ablandamiento del componente (C). Los números de referencia utilizados se refieren exclusivamente a las figuras 2 y 3.

10 Después de la extrusión de la mezcla fundida y dado el caso el enfriamiento del cordón extrudido o de los cordones extrudidos, tiene lugar una trituración del producto de extrusión, que no se muestra en la figura 2. Esta trituración puede realizarse preferiblemente cortando el producto de extrusión con cuchillas móviles o rotatorias, cortadoras de chorro de agua, alambres, cuchillas o con ayuda de cortadoras láser.

Dado el caso, después de un enfriamiento adicional del producto de extrusión triturado, que preferiblemente se presenta en discos, tiene lugar una transformación en la forma final de la forma de dosificación, de manera que cuando sea necesario tiene lugar de nuevo una acción de calor.

15 Este moldeo, por ejemplo para dar comprimidos, puede realizarse de manera que el producto de extrusión plástico se moldea mediante prensado con ayuda de dos rodillos accionados en dirección contraria, con preferiblemente depresiones dispuestas enfrentadas entre sí para la plastificación en la superficie del rodillo, cuya realización determina la forma de los comprimidos.

20 También es posible moldear a partir de los productos de extrusión aislados los comprimidos en cada caso con ayuda de un troquel dado el caso calentado y al menos un molde para dar forma. Para esto pueden utilizarse preferiblemente los granulados cilíndricos obtenidos después de la trituración del cordón extrudido. Además de prensarse para dar comprimidos, estos granulados u otras formas multiparticuladas obtenidas, como gránulos o esferas, también pueden rellenarse en cápsulas para utilizarse como forma farmacéutica producida según la invención.

25 En otra forma de realización preferida, los cordones extrudidos mediante varios orificios de la boquilla de extrusión pueden unirse dado el caso después de su enfriamiento mediante entrelazamiento o enlazamiento correspondiente a una fabricación de cuerda para dar un cordón más grueso frente a los cordones extrudidos individuales. Este cordón puede tratarse posteriormente dado el caso mediante aplicación de disolventes adecuados o mediante calentamiento hasta el punto de ablandamiento del polímero (C) y dado el caso
30 eliminación del disolvente correspondiente a la trituración anteriormente explicada y conformación de un cordón individual.

La figura 3 muestra una sección transversal de la prensa extrusora de rodillos planetarios. Alrededor del husillo 3 central giratorio están dispuestos al menos tres husillos 4 planetarios, en el caso mostrado 6, cuyos flancos 41 actúan conjuntamente, por un lado, con los flancos 31 del husillo 4 central, y por otro lado, con los flancos 61 de la camisa 6 de la prensa extrusora de rodillos planetarios. Mediante el giro del husillo 3 central y el rodamiento de los flancos respectivos, giran los husillos 4 planetarios en cada caso como se aclara con la flecha 42, alrededor de su propio eje, y como la flecha 43, alrededor del husillo 4 central. Esto provoca la compresión o compactación pretendida según la invención de la mezcla de componentes que va a utilizarse según la invención de las formas de dosificación producidas según la invención. Los números de referencia
40 utilizados se refieren exclusivamente a las figuras 2 y 3.

Siempre y cuando sea necesario, la prensa extrusora de rodillos planetarios a utilizar puede presentar no sólo una zona extrusión, sino al menos todavía otra para también poder desgasificar dado el caso la mezcla que va a extruirse.

45 El procedimiento según la invención puede realizarse de manera discontinua o continua, preferiblemente de manera continua.

Como máquina de extrusión apropiada es, por ejemplo, una extrusionadora de rodillos planetaria con cuatro husillos planetarios del tipo BCG 10 de la empresa LBB Bohle (Ennigerloh, Alemania) con una tobera de extrusión teniendo un diámetro de 8 mm. Una dosificación gravimétrica de 3,0 kg por hora es apropiada. La extrusión puede realizarse, por ejemplo, a una velocidad de rotación de 28,6 RPM y una temperatura de producto de aproximadamente 88°C.
50

Variante de procedimiento 5:

Para realizar esta variante para la producción de la forma de dosificación según la invención se tratan al menos los componentes (A), (C) y dado el caso (D) y los adyuvantes (B) presentes dado el caso, como antioxidantes,

plastificantes y/o adyuvantes de liberación retardada añadiendo un disolvente para el componente (C), es decir para el o los polímero(s) (C), para dar la forma de dosificación.

5 Para ello se mezclan los componentes (A), dado el caso (B), (C) y el componente (D), presente dado el caso, y la mezcla de formulación resultante, tras añadir el disolvente y, dado el caso, una granulación, se moldea para dar la forma de dosificación.

La mezcla de los componentes (A), dado el caso, (B), (C) y dado el caso (D) tiene lugar en un dispositivo de mezcla conocido por el experto. El aparato de mezclado puede ser, por ejemplo, una mezcladora de rodillos, mezcladora con agitación, mezcladora-cortadora o mezcladora forzada.

10 La adición del disolvente para el polímero (C) tiene lugar al menos en cantidades tales que la mezcla de formulación se humedece uniformemente.

Como disolvente para el polímero (C) son adecuados preferiblemente disolventes acuosos, como agua, mezclas de agua y alcoholes alifáticos, preferiblemente alcoholes C₁ a C₆, ésteres, éteres, hidrocarburos, de manera especialmente preferida agua destilada, alcoholes de cadena corta, como metanol, etanol, isopropanol, butanol, o soluciones de alcohol acuosas.

15 La adición del disolvente tiene lugar preferiblemente con agitación. A continuación, se seca la masa uniformemente humedecida. El secado tiene lugar preferiblemente mediante acción térmica a temperaturas a las que puede excluirse una decoloración de la masa. Esta temperatura puede determinarse mediante ensayos preliminares sencillos.

20 Antes o después del secado, la masa puede dividirse en masas parciales que se corresponden preferiblemente en cada caso con la masa de una unidad de la forma de dosificación. Las masas correspondientemente secas se moldean entonces para dar la forma de dosificación.

Preferiblemente esto se produce con el uso de prensas para comprimidos.

25 También es posible humedecer la mezcla de formulación de tal manera que antes de la adición del disolvente, la mezcla de formulación, preferiblemente repartida en forma de masas parciales, se disperse en un agente de dispersión líquido con agitación y entonces se añade el disolvente. El componente de polímero (C) no es soluble en el agente de dispersión, que debe ser miscible con el disolvente.

Como agentes de dispersión son adecuados preferiblemente disolventes hidrófilos, como alcoholes alifáticos, cetonas, ésteres. Se utilizan preferiblemente alcoholes de cadena corta.

30 Alternativamente, el humedecimiento de la mezcla de formulación también puede llevarse a cabo de manera que el disolvente pueda incorporarse como espuma en la mezcla de formulación. Preferiblemente, se produce una espuma de disolvente de este tipo con ayuda de una mezcladora con un alto número de revoluciones, preferiblemente con la adición de estabilizadores de espuma habituales. Por ejemplo, como estabilizadores son adecuados polímeros hidrófilos como, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa.

35 Preferiblemente, la espuma también se incorpora en la mezcla de formulación mediante agitación, obteniéndose así preferiblemente una masa granulada.

La masa granulada se seca antes o después de su reparto en masas parciales, que se corresponden preferiblemente con la masa de una unidad de la forma de dosificación, y a continuación se moldea para dar la forma de dosificación.

40 El secado y el moldeo pueden tener lugar preferiblemente como se indicó anteriormente. El procedimiento según la invención también puede llevarse a cabo de manera que se añada tanto disolvente a la mezcla de formulación que se forme una pasta moldeable.

45 Una pasta de este tipo puede dividirse en masas parciales antes o después de su secado, que puede llevarse a cabo como se explicó anteriormente, y las masas secas se moldean o transforman, dado el caso después de una distribución adicional, en cada caso en una masa correspondiente a la masa de una unidad de la forma de dosificación para dar la forma de dosificación.

En este sentido es posible preparar las masas parciales en forma de cordones que pueden generarse con ayuda de un tamiz o un moldeador de cordones. Los cordones secos se aíslan preferiblemente y se moldean para dar la forma farmacéutica. Este moldeo tiene lugar preferiblemente con ayuda de una prensa para

comprimidos, con el uso de rodillos de moldeo o con cintas de moldeo dotadas de rodillos.

También es posible tratar la pasta para dar una forma plana y troquelar la forma de dosificación a partir de la forma seca.

5 De manera ventajosa, la pasta se trata con ayuda de una prensa extrusora, generándose estos cordones o esta forma plana dependiendo de la configuración de la extrusión, las cuales se aíslan mediante estampado o corte o troquelado. Las masas parciales aisladas pueden moldearse, deformarse o troquelarse, como se explicó anteriormente, para dar la forma de dosificación. El experto conoce dispositivos correspondientes.

En este sentido, el procedimiento según la invención puede llevarse a cabo de manera continua o discontinua.

10 También es posible añadir a la mezcla de formulación tanto disolvente que al menos se disuelva el componente (C) de polímero. Una disolución de este tipo o dispersión / suspensión se trata preferiblemente para dar una forma plana, utilizándose preferiblemente una prensa extrusora con una boquilla plana, o vertiéndose la disolución sobre una base plana, lisa.

15 Después del secado, como se indicó anteriormente, las formas farmacéuticas pueden obtenerse a partir de las formas planas mediante troquelado o calandrado. También es posible tratar la disolución, como se indicó anteriormente, para dar cordones y aislarlos, preferiblemente después de su secado, y moldearlos para dar la forma de dosificación.

Alternativamente, la disolución también puede dividirse en tales cantidades parciales que se corresponden, en cada caso, con la masa de una unidad de forma de dosificación después del secado, utilizándose ya preferiblemente para ello moldes que se corresponden con la forma de una unidad de la forma de dosificación.

20 Si la disolución se divide en cantidades parciales cualesquiera, las cantidades parciales, dado el caso, pueden unirse de nuevo después del secado y moldearse para dar la forma de dosificación, por ejemplo llenarse en una cápsula o prensarse para dar un comprimido.

25 Preferiblemente, las mezclas de formulación mezcladas con el disolvente se tratan a temperaturas de 20°C a 40°C, no aplicándose ninguna temperatura superior, excepto en el secado para eliminar el disolvente y el agente dispersante presente dado el caso. La temperatura para el secado debe elegirse por debajo de la temperatura de descomposición de los componentes. Dado el caso, tras el moldeo para dar la forma de dosificación puede llevarse a cabo nuevamente un secado de forma correspondiente al secado anteriormente descrito.

30 También son posibles combinaciones de etapas de procedimiento individuales de las variantes de procedimiento anteriores para producir la forma de dosificación según la invención.

Las variantes de método 2 y 4 descritas anteriormente comprenden la extrusión de una composición que comprende los componentes (A), (C), eventualmente (B) y eventualmente (D). Como extrusionadora se emplean para ello preferentemente extrusionadoras de husillo doble o extrusionadoras de rodillos planetarios, prefiriéndose aquí particularmente las extrusionadoras de husillo doble.

35 Se ha determinado de manera sorprendente que es posible obtener, con la ayuda de extrusionadoras de rodillos planetarios y de husillo doble, unos productos de extrusión que poseen una morfología ventajosa. Así se ha descubierto que, en condiciones apropiadas, el producto extrusionado está envuelto por una superficie envolvente que se puede denominar "piel de extrusión". Se trata aquí de una estructura tubular en forma de manguito que envuelve el producto extrusionado a lo largo de su eje de extrusión longitudinal de manera tal que la superficie externa de esta estructura en forma de manguito forma la superficie envolvente del producto extrusionado. Sólo las caras frontales del producto extrusionado quedan usualmente sin recubrimiento de piel de extrusión.

45 La piel de extrusión se diferencia, en cuanto a su morfología, del núcleo del producto extrusionado, al cual envuelve como un manguito y con el cual es unida, preferentemente, sin costura. La piel de extrusión se puede ver usualmente a ojo en la sección transversal del producto extrusionado, eventualmente con ayuda de un microscopio, ya que se diferencian también sus características ópticas por la diferente morfología de la materia que forma el núcleo o la piel de extrusión. Parece que, debido al proceso de extrusión, la materia que forma la piel de extrusión está expuesta a otros factores mecánicos o térmicos que la materia que forma el núcleo, por lo que se produce una morfología heterogénea del tramo de extrusión, que tiene simetría radial en caso de una sección transversal circular de la tobera. La materia que forma la piel de extrusión y la materia que forma el núcleo se distinguen esencialmente en cuanto a su morfología, pero preferentemente no en cuanto a su composición, en particular no en cuanto al contenido relativo de los componentes (A), (C), eventualmente (B)

y eventualmente (D).

La piel de extrusión cubre, usualmente, toda la superficie envolvente del producto extrusionado en el sentido de un manguito de una sola pieza, en forma de tubo, independiente de la geometría de tobera seleccionada. Así es posible que el producto extrusionado tenga un área transversal en forma de círculo, élipse u otra.

- 5 La piel de extrusión posee, preferentemente, un espesor de capa uniforme. El espesor de capa de la piel de extrusión preferentemente está en el rango de 0,1 a 4,0 mm, con mayor preferencia de 0,15 a 3,5 mm, con aún mayor preferencia de 0,2 a 3,0 mm, con la mayor preferencia de 0,2 a 2,5 mm y en particular de 0,2 a 2,0 mm. En una realización preferente, el espesor de la capa de la piel de extrusión asciende, en la suma de las dos caras opuestas, a 0,5 a 50%, con mayor preferencia de 1,0 a 40%, con aún mayor preferencia de 1,5 a 35%, con la mayor preferencia de 2,0 a 30%, y en particular de 2,5 a 25% del diámetro del producto extrusionado.
- 10

La figura 4 muestra una representación esquemática de un producto extrusionado (71) con una piel (72) de extrusión en forma de manguito, que envuelve por completo el núcleo (73) a lo largo del eje (74) de extrusión longitudinal. La superficie externa de la piel (72) de extrusión forma la superficie (75) envolvente del producto extrusionado (71).

- 15 Se ha detectado de manera sorprendente, que los productos de extrusión que poseen una piel de extrusión de este tipo exhiben características mecánicas ventajosas. Son apropiados en particular como productos intermedios en la producción de las formas de dosificación inventivas, ya que pueden recibir ventajosamente un procesamiento posterior, en particular mediante individualización y/o moldeado.

- 20 Si se producen las formas de dosificación inventivas con la ayuda de un método de extrusión en que se obtiene, como producto intermedio, el producto de extrusión caracterizado por una piel de extrusión antes descrito, entonces se caracterizan también las formas de dosificación producidas con ellos por una morfología particular.

- 25 En una realización preferente, aquellas áreas en que se ha formado en el producto intermedio extrusionado la piel de extrusión pueden apreciarse a ojo en la sección transversal de la forma farmacéutica, eventualmente con ayuda de un microscopio. Esto se relaciona con el hecho de que, normalmente debido al procesamiento posterior, en particular por la individualización y/o el moldeo del producto extrusionado, se preservan las características de material variantes y con esto también las diferentes propiedades ópticas del núcleo y de la piel de extrusión. A continuación se designa aquella área de la forma farmacéutica que procede, en el curso del procesamiento posterior del producto extrusionado (producto intermedio) para obtener la forma de dosificación, de la piel de extrusión, como "área en forma de manguito".
- 30

- 35 Preferentemente, la forma de dosificación inventiva comprende un área en forma de manguito y un núcleo que se encuentra en ella. El área en forma de manguito está unida al núcleo preferentemente sin costura. Preferentemente, tanto el área en forma de manguito como también el núcleo contienen esencialmente la misma composición química, es decir, esencialmente la misma proporción relativa de los componentes (A), (C), eventualmente (B) y eventualmente (D). La materia que forma el área en forma de manguito posee aquí una morfología que se diferencia de la morfología de la materia que forma el núcleo. Usualmente se expresa esta morfología diferente también en diferentes características ópticas, de manera que el área en forma de manguito y el núcleo pueden apreciarse, en la sección transversal de la forma de dosificación, la mayoría de las veces ya a ojo.

- 40 Si la forma de dosificación inventiva fue recubierta, por ejemplo con un revestimiento de película, entonces, el área de manguito está dispuesta entre el revestimiento de película y el núcleo.

- 45 Como el producto de extrusión que contiene la piel de extrusión (el producto intermedio) puede continuar su procesamiento de diversas maneras para obtener la forma de dosificación inventiva, es posible también que el área en forma de manguito adopte diferentes disposiciones y extensiones en el interior de la forma de dosificación inventiva. Pero todas las disposiciones tienen en común que el área en forma de manguito cubre en parte la superficie del núcleo, pero usualmente no toda su superficie. Preferentemente, dos caras de superficie opuestas del núcleo no se recubren, o al menos no completamente, por el área en forma de manguito. En otras palabras, el área en forma de manguito preferentemente tiene dos aberturas/entalladuras opuestas.

- 50 El área en forma de manguito puede tener un espesor de capa uniforme. Pero también es posible que, a raíz del moldeo (por ejemplo moldeo por prensado) del producto extrusionado, diferentes áreas de la piel de extrusión sean comprimidas o estiradas con diferente fuerza, de manera que el espesor de capa del área en forma de manguito puede variar dentro de la forma de dosificación.

Preferentemente, el área en forma de manguito tiene un espesor de capa en el rango de 0,1 a 4,0 mm, con

mayor preferencia de 0,15 a 3,5 mm, con aún mayor preferencia de 0,2 a 3,0 mm, con la mayor preferencia de 0,2 a 2,5 mm y en particular de 0,2 a 2,0 mm.

5 Las figuras 5A y 5B muestran dos disposiciones preferidas, esquematizadas, del área en forma de manguito dentro de la forma de dosificación inventiva. Las formas de dosificación (81) poseen aquí un área (82) en forma de manguito que encierra un núcleo (83). Las dos caras (84a) y (84b) del núcleo (83), sin embargo, no son cubiertas por el área (82) en forma de manguito.

10 El método para la producción de la forma de dosificación se lleva a cabo preferentemente de manera continua. Preferentemente, el método comprende la extrusión de una mezcla homogénea de los componentes (A), (C), eventualmente (B) y eventualmente (D). Aquí es particularmente ventajoso si el producto intermedio obtenido, por ejemplo el tramo obtenido por la extrusión, posee características uniformes. Particularmente deseables son una densidad uniforme, una distribución uniforme de la sustancia activa, propiedades mecánicas uniformes, porosidad uniforme, características de superficie uniformes, etc. Sólo dadas estas condiciones puede garantizarse también la uniformidad de las características farmacológicas, por ejemplo la uniformidad del comportamiento de liberación, y mantenerse baja la cantidad de desperdicios.

15 Preferentemente el método de la invención se lleva a cabo de manera que la cantidad de residuo sea inferior al 25%, preferentemente inferior al 20%, con mayor preferencia inferior al 15% y en particular inferior al 10%, siendo aquí los criterios de desperdicio los estándares de la FDA en cuanto a la intervariabilidad del contenido del componente (A), su perfil de liberación y/o la densidad de la forma de dosificación cuando se comparan dos formas que se seleccionan preferentemente del mismo lote.

20 Se ha detectado, sorprendentemente, que las propiedades antes mencionadas pueden obtenerse con ayuda de máquinas de extrusión de husillo doble y máquinas de extrusión de rodillos planetarios, siendo aquí preferentes las máquinas de extrusión de husillo doble.

25 Preferentemente el método de la invención comprende la extrusión de una mezcla de los componentes (A), (C), eventualmente (B) y eventualmente (D), preferentemente con ayuda de una máquina de extrusión de rodillos planetarios o de de husillo doble. Después de la extrusión, el producto extrusionado preferentemente se separa en unidades, se moldea y eventualmente se reviste para proporcionar la forma de dosificación definitiva.

30 En una realización preferente del método de la invención, el moldeo se realiza en el estado plastificado de la mezcla de los componentes (A), (C), eventualmente (B) y eventualmente (D). Sorprendentemente se ha detectado que en la extrusión de determinados polímeros (C), en particular de óxidos de polietileno de alto peso molecular, se obtienen unos productos intermedios con cierto efecto memoria, es decir, cierto comportamiento de volver a su forma original: si se moldean los productos de extrusión, separados en unidades, a temperatura ambiente, por ejemplo por moldeo a presión, entonces se obtienen unas formas de dosificación con tendencia a adoptar su forma externa original por almacenamiento bajo condiciones de esfuerzo, es decir, 35 recuperan la forma que tenían antes del moldeo.

La forma de las formas de dosificación en almacenamiento en condiciones de esfuerzo pueden ser inestables también por otros motivos, por ejemplo a 40°C/75% de humedad relativa.

40 El efecto memoria menoscaba la estabilidad al almacenamiento de la forma de dosificación de manera significativa, ya que, durante la recuperación de la forma externa, numerosas propiedades de la forma cambian. Esto es igualmente cierto para cualquier cambio de la forma externa por otras causas.

45 Se ha detectado que, por ejemplo, en función de las condiciones de extrusión, se produce una expansión significativa del tramo que es acompañada por un incremento de volumen del producto extrusionado, es decir, con una disminución de su densidad. Esta expansión puede compensarse mediante moldeo a presión del producto de extrusión separado en unidades aplicando una presión suficiente, ya que en estas condiciones es posible corregir la expansión del material.

Sin embargo, si el moldeo a presión se realiza a temperatura ambiente, entonces el efecto memoria durante el almacenamiento del producto de extrusión comprimido hace que éste se hinche y expanda, aumentando significativamente el volumen de la forma de dosificación.

50 Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que se puede suprimir tal efecto memoria si el moldeo del producto de extrusión separado en unidades se realiza a mayor temperatura, es decir, en el estado plastificado de la mezcla de los componentes (A), (C), eventualmente (B) y eventualmente (D). El moldeo se realiza preferentemente a una presión de al menos 1 kN, con mayor preferencia en el rango de 2 kN a 50 kN, por ejemplo con ayuda de una prensa de comprimidos. El moldeo se lleva a cabo preferentemente a una

- temperatura aproximadamente de 40°C, con mayor preferencia aproximadamente 30°C y en particular aproximadamente 25°C por debajo de la zona de fusión de los componentes (A), (C), eventualmente (B) y eventualmente (D). La zona de fusión de una mezcla dada puede determinarse con ayuda de métodos convencionales, preferentemente por DSC (por ejemplo con un modelo FSC 2920 (TA Instruments, New Castle), nitrógeno ultrapuro como gas de purga a una tasa de flujo de 150 ml/min; un peso de muestra aproximado de 10-20 g, sellada en recipientes de aluminio no herméticos; gradiente de temperatura 10°C/min).
- 5 En una realización preferente, la forma externa de las formas de dosificación no cambia esencialmente durante un almacenamiento de al menos 12 h, preferentemente durante al menos 24 h, a 40°C y 75% de humedad relativa, preferentemente en recipientes abiertos.
- 10 En una realización preferente, el volumen de la forma farmacéutica aumenta en almacenamiento durante al menos 12 h preferentemente al menos 24 h, a una temperatura de 20°C por debajo de la zona de fusión de la mezcla de los componentes (A), (C), eventualmente (B) y eventualmente (D), eventualmente a 40°C y con un 75% de humedad relativa, en no más del 20% o 17,5%, con mayor preferencia en no más del 15 o 12,5%, con aún más referencia en no más del 10% o 7,5%, con la mayor preferencia en no más del 6,0%, 5,0% o 4,0% y en particular en no más del 3,0%, 2,0% o 1,0%.
- 15 La forma de dosificación producida según la invención proporciona una liberación retardada del principio activo. Así, es adecuada preferiblemente para la administración a un paciente dos veces al día.
- La forma de dosificación producida según la invención incluye una o varias sustancias (A) en una forma de liberación retardada, consiguiéndose el retardo mediante integración de la sustancia en una matriz de liberación retardada. La liberación de la sustancia debe estar controlada de manera que, mediante la adición de los materiales de liberación retardada, no se perjudique la dureza.
- 20 La liberación controlada de la forma de dosificación obtenida según la invención se consigue preferiblemente mediante la integración de la sustancia en una matriz. Los adyuvantes que sirven como materiales de matriz controlan la liberación. Los materiales de matriz pueden ser, por ejemplo, materiales hidrófilos formadores de geles, a partir de los cuales la liberación se produce principalmente por difusión, o pueden ser materiales hidrófobos, a partir de los cuales la liberación del principio activo tiene lugar principalmente por difusión fuera de los poros de la matriz.
- 25 Como materiales de matriz pueden utilizarse materiales hidrófilos fisiológicamente compatibles conocidos por el experto. Preferiblemente se utilizan como materiales de matriz polímeros hidrófilos, en especial éteres de celulosa, ésteres de celulosa y/o resinas acrílicas. Con especial preferencia, como materiales de matriz se utiliza etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, ácido poli(met)acrílico y/o sus derivados, como sus sales, amidas o ésteres.
- 30 También son preferentes materiales de matriz de materiales hidrófobos, como polímeros hidrófobos, ceras, grasas, ácidos grasos de cadena larga, alcoholes grasos o ésteres o éteres correspondientes o sus mezclas. Se utilizan de manera especialmente preferente como materiales hidrófobos mono o diglicéridos de ácidos grasos C12-C30 y/o alcoholes grasos C12-C30 y/o ceras o sus mezclas.
- 35 También es posible utilizar mezclas de los materiales hidrófilos e hidrófobos anteriormente mencionados como materiales de matriz.
- 40 Como material de matriz se incluyen los componentes (C) y el componente (D) opcionalmente presente, que sirven para lograr la resistencia a la rotura necesaria según la invención de al menos 400 N.
- Si la forma de dosificación producida según la invención está prevista para la administración oral, también puede presentar preferiblemente un revestimiento resistente a los jugos gástricos, que se disuelve en función del pH del medio de liberación. Con este revestimiento puede conseguirse que la forma de dosificación producida según la invención pase el tracto gástrico de manera no disuelta y el principio activo se libere sólo en el tracto intestinal. Preferiblemente, el recubrimiento resistente a los jugos gástricos se disuelve a un pH entre 5 y 7,5.
- 45 El experto conoce materiales y procedimientos correspondientes para la liberación retardada de principios activos, así como para la aplicación de revestimientos resistentes a los jugos gástricos, por ejemplo de "Coated Pharmaceutical Dosage Forms – Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials" de Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1ª edición, 1998, Medpharm Scientific Publishers. La descripción bibliográfica correspondiente se incorpora aquí como referencia y sirve como parte de la descripción.
- 50

Un objeto de la invención se refiere al uso de una sustancia (A) fisiológicamente activa antes descrita y/o de polímeros (C) sintéticos o naturales antes descrito para la producción de la forma de dosificación de la invención para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad, inhibiendo una sobredosificación de la sustancia (A) fisiológicamente activa, en particular debido a la trituración de la forma de dosificación por acción mecánica.

5 La invención se refiere también al uso de una sustancia (A) fisiológicamente activa antes descrita y/o de un polímero (C) sintético o natural antes descrito para la producción de la forma de dosificación de la invención para inhibir una interrupción no intencionada, en particular, la anulación de la liberación retardada de la sustancia (A) fisiológicamente activa por la trituración de la forma de dosificación por acción mecánica.

10 La invención se refiere además al uso de una forma de dosificación de la invención para la producción de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad con inhibición de una sobredosis de la sustancia (A) fisiológicamente activa, en particular debida la trituración del medicamento por acción mecánica.

15 Por último, la invención se refiere al uso de la forma de dosificación para la producción de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad con inhibición de una interrupción, en particular una anulación, de la liberación retardada de la sustancia (A) fisiológicamente activa por una trituración del medicamento por acción mecánica.

Aquí, la acción mecánica se selecciona preferentemente del grupo consistente en masticar, machacar, martillar y aplicar aparatos para la pulverización de formas farmacéuticas convencionales.

En las formas de dosificación obtenidas según la invención, la resistencia a la rotura se determina según el método de medida expuesto, comprobándose también las formas de dosificación que no son comprimidos.

20 Para determinar la resistencia a la rotura de la forma de dosificación según la invención se producen formas de dosificación, preferiblemente comprimidos, con un diámetro de 10 mm y una altura de 5 mm.

25 Con estas formas de dosificación, preferiblemente comprimidos, se determina la resistencia a la rotura de la forma según el método para determinar la resistencia a la rotura de comprimidos publicado en la Farmacopea Europea 1997, página 143, 144, método nº 2.9.8. usando el equipo citado a continuación. Como equipo para la medición se utiliza una máquina de ensayo de materiales de Zwick "Zwick Z 2,5", una máquina de ensayo de materiales con $F_{\text{máx}}$ 2,5 kN, con un curso transversal de como máximo 1.150 mm, que debe ajustarse mediante una estructura con ayuda de una columna y un husillo, una zona de trabajo libre hacia atrás de 100 mm y una velocidad de comprobación ajustable entre 0,1 y 800 mm/min. y un software: testControl. Para la medición se utiliza un molde de presión con piezas añadidas que pueden atornillarse y un cilindro (diámetro de 30 10 mm), un sensor de fuerzas $F_{\text{máx}}$. 1 kN, diámetro de 8 mm, clase 0,5 a partir de 10 N, clase 1 a partir de 2 N según la norma ISO 7500-1, con certificado de comprobación del fabricante M según la norma DIN 55350-18 (fuerza bruta de Zwick $F_{\text{máx}}$ 1.45 kN) (todos los equipos de la empresa Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Alemania), con el número de pedido BTC-FR 2.5 TH. D09 para la máquina de ensayo, el número de pedido BTC-LC 0050N. P01 para el sensor de fuerzas, el número de pedido BO 70000 S06 para el dispositivo de 35 centrado.

40 La figura 6 muestra la medida de la resistencia a la rotura de un comprimido, especialmente el dispositivo (6) de ajuste utilizado para ello del comprimido (4) antes y durante la medición. Para ello, el comprimido (4) se coloca entre la placa (1) de compresión superior y la placa (3) de compresión inferior del dispositivo, no mostrado, para aplicar la fuerza con ayuda de dos dispositivos de sujeción de dos piezas, que en cada caso se unen fijamente, no mostrado, a las placas de compresión superior e inferior tras el ajuste de la distancia (5) necesaria para el alojamiento y para el centrado del comprimido a medir. Para ajustar la distancia (5), los dispositivos de sujeción de dos piezas pueden en cada caso moverse sobre la placa de compresión sobre la que están dispuestos horizontalmente hacia fuera o hacia adentro. Los números de referencia empleados se refieren exclusivamente a la figura 6.

45 En caso de que la forma de dosificación se presente en forma multiparticulada, entonces puede determinarse la resistencia a la rotura de las partículas individuales también alternativamente con ayuda de dos placas de presión, según se ilustra, por ejemplo, en la figura 7.

50 La figura 7 muestra una placa (10) superior de presión y una placa (11) inferior de presión, entre las cuales se introduce la muestra (12), por ejemplo un pelet. Con la ayuda de las dos placas de presión se ejerce fuerza sobre la muestra. La evaluación del resultado de medición se realiza análogamente al método descrito en el contexto de la figura 6.

Los comprimidos también se clasifican como resistentes a la rotura en caso de una determinada fuerza para aquellos en que no puede observarse ninguna rotura, pero eventualmente se produce una deformación plástica

del comprimido por acción de la fuerza.

A continuación se explica la invención por medio de ejemplos. Estas explicaciones son solamente ilustrativas y no limitan la enseñanza general de la invención.

- 5 En una serie de ejemplos se empleó clorhidrato de diltiazem, clorhidrato de verapamilo y carbamazepina como productos activos (sustancia (A)).

Ejemplo 1:

Componentes	Por comprimido	Mezcla total
Diltiazem HCl	90,0 mg	720 mg
Óxido de polietileno NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	154,2 mg	1233,6 mg
Peso total	244,2 mg	1,9536 g

- 10 Todos los componentes se mezclaron en una mezcladora de caída libre. Una herramienta para la elaboración de comprimidos con mazo superior, mazo inferior y matriz para comprimidos con 10 mm de diámetro y un radio de curvatura de 8 mm se calentó en un armario de calor a 80°C. Con la herramienta caliente se prensó la mezcla de polvo, manteniéndose la presión de prensado durante al menos 15 s, sujetando la herramienta de elaboración de comprimidos en un torno.

La resistencia a la rotura de los comprimidos se determinó por el método citado con el equipo indicado. Para una fuerza de 500 N, no se produjo ninguna rotura de los comprimidos.

- 15 Los comprimidos no podían triturarse con un martillo. Tampoco era posible con ayuda de un mortero y mano de mortero.

- 20 La liberación *in vitro* del principio activo del preparado se determinó en un equipo de agitación de paletas planas según la Farmacopea Europea (paletas con plomos). La temperatura del medio de liberación fue de 37°C y la velocidad de rotación del agitador de 50 rpm. Para comenzar el examen, se proporcionó cada tableta en 900 ml de jugo intestinal artificial, en cada caso a pH 1,2. Transcurridos 30 minutos se aumentó el pH a 2,3 por la adición de lejía, tras otros 90 minutos a pH 6,5 y nuevamente, tras otros 60 minutos, a pH 7,2. La cantidad liberada de principio activo que en un momento del tiempo está en el disolvente se determina mediante espectrofotometría a 236 nm en cubetas de 2 mm.

Tiempo	Cantidad liberada
30 min	12%
240 min	43%
480 min	63%
600 min	71%
720 min	77%

Ejemplo 2:

- 25 Análogamente al ejemplo 1, se produjeron comprimidos oblongos con un diámetro de 9 mm y una extensión longitudinal de 20 mm con la siguiente composición:

Componentes	Por comprimido	Mezcla total
Verapamilo HCl	240,0 mg	1920 mg
Óxido de polietileno NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	411,4 mg	3291,2 mg
Peso total	651,4 mg	4,2112 g

La resistencia a la rotura de los comprimidos se determinó según el método citado con ayuda del equipo indicado. Con una fuerza de 500 N no pueden romperse los comprimidos.

La liberación *in vitro* del principio activo se determinó de forma análoga al ejemplo 1 (detección ultravioleta a 279 nm) y fue la siguiente:

Tiempo	Cantidad liberada
30 min	6%
240 min	20%
480 min	30%
600 min	35%
720 min	39%

Ejemplo 3:

Análogamente al ejemplo 1, se produjeron comprimidos redondos con un diámetro de 20 mm y con la siguiente composición:

Componentes	Por comprimido	Mezcla total
Carbamazepina	600,0 mg	4800 mg
Óxido de polietileno NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	1028,5 mg	8228,0 mg
Peso total	1628,5 mg	13,028 g

- 5 La resistencia a la rotura de los comprimidos se determinó según el método citado con ayuda del equipo indicado. Con la aplicación de una fuerza de 500 N no se produjo ninguna rotura de los comprimidos.

La liberación *in vitro* del principio activo se determinó de forma análoga al ejemplo 1 (detección ultravioleta a 285 nm) y fue la siguiente:

Tiempo	Cantidad liberada
30 min	1%
240 min	5%
480 min	9%
600 min	11%
720 min	13%

En otra serie de ejemplos se usó nifedipina como sustancia activa (sustancia (A)).

Ejemplo 4:

- 10 Se produjeron comprimidos con la siguiente composición:

Componentes	Por comprimido	Por preparación	Proporción
Nifedipina	20,0 mg	2 g	10%
Óxido de polietileno 900 000 (Polyox WSR 11053, Dow Chemicals)	180 mg	18 g	90%

- 15 La nifedipina y el poli(óxido de etileno) se mezclaron en una mezcladora de caída libre. La mezcla se comprimió en una prensa de comprimidos excéntrica (modelo EK 0, Cía. Korsch) para obtener comprimidos con un peso de 200 mg. Se produjeron comprimidos redondos con un diámetro de 8 mm y un radio de abombado de 8 mm. La herramienta de comprimir, consistiendo en matriz, mazo superior e inferior con un diámetro de 10 mm y un radio de abombado de 8 mm se calentaron en un armario de calor a 100°C. Con la herramienta caliente se prensaron nuevamente los comprimidos previamente producidos, manteniéndose la presión de la prensa durante al menos 15 s.

La resistencia a la rotura de los comprimidos se determinó mediante el método citado con el equipo indicado. Para una fuerza de 500 N, no apareció ninguna rotura de los comprimidos.

- 20 Los comprimidos no podían triturarse con un martillo. Tampoco era posible con ayuda de un mortero y mano de mortero.

Ejemplo 5:

Análogamente al ejemplo 4 se produjeron comprimidos con la siguiente composición:

Componentes	Por comprimido	Por preparación	Proporción
Nifedipina	20 mg	2 g	10%
Óxido de polietileno 600 000 (Polyox WSR 205, Dow Chemicals)	180 mg	18 g	90%

- 25 La resistencia a la rotura de los comprimidos se determinó mediante el método citado con el equipo indicado. Para una fuerza de 500 N, no apareció ninguna rotura de los comprimidos. Los comprimidos no podían triturarse con un martillo. Tampoco era posible con ayuda de un mortero y mano de mortero.

Ejemplo 6:

Análogamente al ejemplo 4 se produjeron comprimidos con la siguiente composición:

Componentes	Por comprimido	Por preparación	Proporción
Nifedipina	20,0 mg	2 g	10%
Óxido de polietileno 5 000 000 (Polyox WSR Coagulant, Dow Chemicals)	180 mg	18 g	90%

La resistencia a la rotura de los comprimidos se determinó mediante el método citado con el equipo indicado. Para una fuerza de 500 N, no apareció ninguna rotura de los comprimidos. Los comprimidos no podían triturarse con un martillo. Tampoco era posible con ayuda de un mortero y mano de mortero.

5 Ejemplo 7:

Análogamente al ejemplo 4 se produjeron comprimidos con la siguiente composición:

Componentes	Por comprimido	Por preparación	Proporción
Nifedipina	20,0 mg	2 g	10%
Óxido de polietileno 100 000 (Polyox WSR N 10, Dow Chemicals)	20 mg	2 g	10%
Óxido de polietileno 5 000 000 (Polyox WSR Coagulant, Dow Chemicals)	160 mg	160 mg	80%

La resistencia a la rotura de los comprimidos se determinó mediante el método citado con el equipo indicado. Para una fuerza de 500 N, no apareció ninguna rotura de los comprimidos. Los comprimidos no podían triturarse con un martillo. Tampoco era posible con ayuda de un mortero y mano de mortero.

- 10 En otra serie de comprimidos se produjeron comprimidos con tramadol HCl como sustancia (A) fisiológicamente activa:

Ejemplo 8:

Componentes	Por comprimido	Mezcla total
Clorhidrato de tramadol	100 mg	100 g
Óxido de polietileno NF, MFI (190°C a 21,6 kg/10 min) <0,5 g MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	200 mg	200 g
Peso total	300 mg	300 g

- 15 El clorhidrato de tramadol y el polvo de poli(óxido de etileno) se mezclaron en una mezcladora de caída libre. Una herramienta de comprimidos, consistiendo en matriz, mazo superior e inferior con un diámetro de 10 mm y un radio de abombado de 8 mm, se calentaron en un armario de calor a 80°C. Con la herramienta caliente se prensaron en cada caso 300 mg de la mezcla de polvo, manteniéndose la presión de la prensa durante al menos 15 s sujetando la herramienta de comprimidos en un tornillo de banco.

La resistencia a la rotura de los comprimidos se determinó mediante el método citado con el equipo indicado. Para una fuerza de 500 N, no apareció ninguna rotura de los comprimidos.

- 20 Los comprimidos no podían triturarse con un martillo. Tampoco era posible con ayuda de un mortero y mano de mortero.

- 25 La liberación *in vitro* del principio activo del preparado se determinó en el equipo de agitación de paletas planas según la Farmacopea Europea (paletas con plomos). La temperatura del medio de liberación fue de 37°C y la velocidad de rotación del agitador de 75 rpm. Para comenzar el examen se proporcionó cada tableta en 600 ml de jugo intestinal artificial en cada caso a pH 1,2. Transcurridos 30 minutos se aumentó el de pH a 2,3 por la adición de lejía, tras otros 90 minutos, a pH 6,5 y nuevamente, tras otros 60 minutos, a pH 7,2. La cantidad liberada de principio activo que en un momento del tiempo se encuentra en el disolvente se determinó mediante espectrofotometría.

Tiempo	Cantidad liberada
30 min	15%
240 min	52%
480 min	80%
720 min	99%

Ejemplo 9:

- 30 La mezcla de polvo del ejemplo 8 se calentó en porciones de 300 mg a 80°C y se cargó en la matriz de la herramienta de comprimidos. A continuación se progeron los comprimidos. El comprimido tiene las mismas

características que el comprimido del ejemplo 8.

Ejemplo 10:

Componentes	Por comprimido	Mezcla total
Clorhidrato de tramadol	50 mg	100 g
Óxido de polietileno NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	100 mg	200 g
Peso total	150 mg	300 g

- 5 El clorhidrato de tramadol y el polvo de poli(óxido de etileno) se mezclaron en una mezcladora de caída libre. Una herramienta de comprimidos, consistiendo en matriz, mazo superior e inferior con un diámetro de 10 mm y un radio de abombado de 7 mm, se calentaron en un armario de calor a 80°C. Con la herramienta caliente se prensaron en cada caso 300 mg de la mezcla de polvo, manteniéndose la presión de la prensa durante al menos 15 s sujetando la herramienta de comprimidos en un tornillo de banco.

La resistencia a la rotura de los comprimidos se determinó mediante el método citado con el equipo indicado. Para una fuerza de 500 N, no apareció ninguna rotura de los comprimidos.

- 10 Los comprimidos no podían triturarse con un martillo. Tampoco era posible con ayuda de un mortero y mano de mortero.

La liberación *in vitro* de la sustancia activa se determinó igual que en el ejemplo 8 y era:

Tiempo	Cantidad liberada
30 min	15%
240 min	62%
480 min	88%
720 min	99%

Ejemplo 11:

Componentes	Por comprimido	Mezcla total
Clorhidrato de tramadol	100 mg	100 g
Óxido de polietileno NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	180 mg	180 g
Xantano, NF	20 mg	20 g
Peso total	300 mg	300 g

- 15 El clorhidrato de tramadol, xantano y el polvo de poli(óxido de etileno) se mezclaron en una mezcladora de caída libre. Una herramienta de comprimidos, consistiendo en matriz, mazo superior e inferior con un diámetro de 10 mm y un radio de abombado de 8 mm, se calentaron en un armario de calor a 80°C. Con la herramienta caliente se prensaron en cada caso 300 mg de la mezcla de polvo, manteniéndose la presión de la prensa durante al menos 15 s sujetando la herramienta de comprimidos en un tornillo de banco.

- 20 La resistencia a la rotura de los comprimidos se determinó mediante el método citado con el equipo indicado. Para una fuerza de 500 N, no apareció ninguna rotura de los comprimidos.

Los comprimidos no podían triturarse con un martillo. Tampoco era posible con ayuda de un mortero y mano de mortero.

La liberación *in vitro* de la sustancia activa se determinó igual que en el ejemplo 8 y era:

Tiempo	Cantidad liberada
30 min	14%
240 min	54%
480 min	81%
720 min	99%

Ejemplo 12:

Componentes	Por comprimido	Mezcla total
Clorhidrato de tramadol	50 mg	100 g
Óxido de polietileno NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	90 mg	180 g
Xantano, NF	10 mg	20 g
Peso total	300 mg	300 g

5 El clorhidrato de tramadol, el xantano y el polvo de poli(óxido de etileno) se mezclaron en en una mezcladora de caída libre. Una herramienta de comprimidos ovalados, consistiendo en matriz, mazo superior e inferior con una longitud de 10 mm y una anchura de 5 mm, se calentaron en un armario de calor a 80°C. Con la herramienta caliente se prensó la mezcla de polvo, manteniéndose la presión de la prensa durante al menos 15 s sujetando la herramienta de comprimidos en un tornillo de banco.

La resistencia a la rotura de los comprimidos se determinó mediante el método indicado con el equipo indicado. Para una fuerza de 500 N, no apareció ninguna rotura de los comprimidos. Los comprimidos sufrieron una ligera deformación plástica.

La liberación *in vitro* de la sustancia activa se determino igual que en el ejemplo 8 y era:

Tiempo	Cantidad liberada
30 min	22%
120 min	50%
240 min	80%
360 min	90%
480 min	99%

10 **Ejemplo 13:**

Según se describe en el ejemplo 8, se produjo un comprimido con la siguiente composición:

Componentes	Por comprimido	Por preparación
Clorhidrato de oxicodona	20,0 mg	0,240 g
Xantano, NF	20,0 mg	0,240 g
Óxido de polietileno NF, MFI (190°C a 21,6 kg/10 min) <0,5 g MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	110,0 mg	1,320 g
Peso total	150,0 mg	1,800 g

La liberación de la sustancia activa se determinó como sigue:

15 La liberación *in vitro* del principio activo del preparado se determinó en el equipo de agitación de paletas planas según la Farmacopea Europea (paletas con plomos). La temperatura del medio de liberación era de 37°C y la velocidad de rotación del agitador de 75 rpm. Como medio de liberación se empleó el tampón de fosfato descrito en USP, pH 6,8. La cantidad liberada de principio activo que en un momento del tiempo se encuentra en el disolvente se determinó mediante espectrofotometría.

Tiempo	Cantidad liberada
0 min	0%
30 min	17%
240 min	61%
480 min	90%
720 min	101,1%

La resistencia a la rotura de los comprimidos se determinó mediante el método citado con el equipo indicado. Para una fuerza de 500 N, no apareció ninguna rotura de los comprimidos.

20 **Ejemplo 14:**

Se produjeron comprimidos con la siguiente composición:

Componentes	Por comprimido	Por preparación	Proporción
Clorhidrato de tramadol	100 mg	10 g	20%
Óxido de polietileno 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	375 mg	37,5 g	75%
Cera carnauba	25 mg	2,5 g	5,0%

25 El clorhidrato de tramadol, el poli(óxido de etileno) y la cera de carnauba se mezclaron en una mezcladora de caída libre. La mezcla se comprimió en una prensa de comprimidos excéntrica (modelo EK 0, Cía. Korsch) para obtener comprimidos con un peso de 500 mg. Se produjeron comprimidos redondos con un diámetro de 10 mm y un radio de abombado de 8 mm. La herramienta de comprimir, consistiendo en matriz, mazo superior e inferior con un diámetro de 10 mm y un radio de abombado de 8 mm, se calentó en un armario de calor a 130°C. Con la herramienta caliente se prensaron nuevamente los comprimidos previamente producidos, manteniéndose la presión de la prensa durante al menos 15 s.

La resistencia a la rotura de los comprimidos se determinó mediante el método citado con el equipo indicado.

Para una fuerza de 500 N, no apareció ninguna rotura de los comprimidos. Los comprimidos no podían triturarse con un martillo. Tampoco era posible con ayuda de un mortero y mano de mortero.

Ejemplo 15:

Análogamente al ejemplo 14 se produjeron comprimidos con la siguiente composición:

Componentes	Por comprimido	Por preparación	Proporción
Clorhidrato de tramadol	100 mg	10 g	20%
Óxido de polietileno 5 000 000 (Polyox WSR Coagulant, Dow Chemicals)	375 mg	37,5 g	75%
Cera carnauba	25 mg	2,5 g	5,0%

- 5 La resistencia a la rotura de los comprimidos se determinó mediante el método citado con el equipo indicado. Para una fuerza de 500 N, no apareció ninguna rotura de los comprimidos. Los comprimidos no podían triturarse con un martillo. Tampoco era posible con ayuda de un mortero y mano de mortero.

Ejemplo 16:

Se produjeron comprimidos con la siguiente composición:

Componentes	Por comprimido	Por preparación	Proporción
Clorhidrato de tramadol	100,0 mg	1490 g	29,8%
Óxido de polietileno 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	151,0 mg	2250 g	45,0%
Hiopromelosa (Metholose 90 SH 100 000 cP von ShinEtsu)	33,6 mg	500 g	10,0%
Eudragit E GRanulat (Fa. Röhm)	16,8 mg	250 g	5,0%
PEG 6000	33,6 mg	500 g	10,0%
Alfa-tocoferol	0,1 mg	5 g	0,1%
Aerosil (dispersión alta dióxido de silicio)	0,1 mg	5 g	0,1%

- 10 50 g del poli(óxido de etileno) se procesaron con 5 g de alfa-tocoferol y aerosil en un almirez para formar una mezcla homogénea. Ésta se mezcló con los otros componentes en una mezcladora de caída libre durante 15 minutos. A continuación se extrusionó con la máquina de extrusión de rodillos planetarios del tipo BCG 10 de la Cía LBB Bohle (Ennigerloh). Se usaron 4 husillos planetarios. El diámetro de la tobera era de 8 mm. La dosificación del polvo se realizó por gravimetría, 10 kg por hora. Se seleccionaron los siguientes parámetros de producción para la extrusión: velocidad de rotación: 50 RPM, temperatura de la envolvente: 100°C, temperatura del husillo central 100°C; temperatura de calentamiento de toberas 120°C. Después de la producción se enfriaron los productos extrusionados a temperatura ambiente. A continuación se cortaron en rebanadas que tenían el peso de un comprimido. La deformación se realizó en una prensa excéntrica de la empresa Korsch del tipo EKO. Como herramientas para los comprimidos sirvieron unos mazos redondos (diámetro 10 mm) con un radio de abombado de 8 mm.
- 15
- 20

La resistencia a la rotura de los comprimidos se determinó mediante el método citado con el equipo indicado. Para una fuerza de 500 N, no apareció ninguna rotura de los comprimidos. Los comprimidos no podían triturarse con un martillo. Tampoco era posible con ayuda de un mortero y mano de mortero.

- 25 La liberación *in vitro* del principio activo del preparado se determinó en el equipo de agitación de paletas planas según la Farmacopea Europea (paletas con plomos). La temperatura del medio de liberación fue de 37°C y la velocidad de rotación del agitador de 75 rpm. Como medio de liberación se emplearon 600 ml de jugo intestinal, pH 6,8. La cantidad liberada de principio activo que en un momento del tiempo se encuentra en el disolvente se determinó mediante espectrofotometría.

Tiempo	Cantidad liberada
30 min	17%
240 min	65%
480 min	93%
720 min	99%

Ejemplo 17:

- 30 Análogamente al ejemplo 16 se produjeron comprimidos con la siguiente composición:

Componentes	Por comprimido	Por preparación	Proporción
Clorhidrato de tramadol	100,0 mg	1490 g	29,8%
Óxido de polietileno 7 000 000 (Polyox WSR 303,	151,0 mg	2250 g	45,0%

Dow Chemicals)			
Hiopromelosa (Metholose 90 SH 100 000 cP von ShinEtsu)	33,6 mg	500 g	10,0%
Stamylan 1965 (SABIC® LDPE 1965T Polyethylen de baja densidad)	16,8 mg	250 g	5,0%
PEG 6000	33,6 mg	500 g	10,0%
Alfa-tocoferol	0,1 mg	5 g	0,1%
Aerosil (dispersión alta dióxido de silicio)	0,1 mg	5 g	0,1%

La resistencia a la rotura de los comprimidos se determinó mediante el método citado con el equipo indicado. Para una fuerza de 500 N, no apareció ninguna rotura de los comprimidos. Los comprimidos no podían triturarse con un martillo. Tampoco era posible con ayuda de un mortero y mano de mortero.

- 5 La liberación *in vitro* del principio activo del preparado se determinó en el equipo de agitación de paletas planas según la Farmacopea Europea (paletas con plomos). La temperatura del medio de liberación era de 37°C y la velocidad de rotación del agitador de 75 rpm. Como medio de liberación se emplearon 600 ml de jugo intestinal, pH 6,8. La cantidad liberada de principio activo que en un momento del tiempo se encuentra en el disolvente se determinó mediante espectrofotometría.

Tiempo	Cantidad liberada
30 min	17%
240 min	62%
480 min	85%
720 min	94%

REIVINDICACIONES

1. Forma de dosificación que comprende

- una sustancia fisiológicamente activa (A);
 - opcionalmente uno o varios agentes auxiliares fisiológicamente compatibles (B);
 - 5 – un polímero sintético (C); y
 - opcionalmente una cera (D) natural, semisintética o sintética,
- donde la sustancia (A) está presente en una matriz retardante, donde la matriz retardante comprende el polímero (C) y/o la cera opcional (D) como material de matriz de liberación retardada;
- 10 donde el polímero (C) es un óxido de polialquileno seleccionado del grupo consistente en óxido de polimetileno, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, copolímeros, copolímeros en bloque y mezclas de los mismos, donde el polímero (C) tiene un peso molecular promedio en viscosidad de al menos $0,5 \cdot 10^6$ g/mol; y donde la forma de dosificación
- tiene una resistencia a la rotura de al menos 400 N, y
 - en condiciones fisiológicas, liberan la sustancia (A) fisiológicamente activa como máximo en un 99%
 - 15 después de 5 horas,

con la condición de que la forma de dosificación

- (1) no es una pastilla con una resistencia a la rotura de al menos 500 N, la pastilla con un peso total de 300,0 mg, un diámetro de 10 mm y un radio de curvatura de 8 mm; se obtiene comprimiendo una mezcla calentada a 80°C y que consiste en 100 g de clorhidrato de tramadol y 200 g de óxido de polietileno, con un peso molecular de 7 000 000 por pastilla mediante una herramienta de formación de pastillas con punzón superior, punzón inferior y cuchilla manteniendo una presión aplicada durante al menos 15 segundos; libera el 15%, 52%, 80% y 99% de la sustancia (A) después de 30 min, 240 min, 480 min y 720 min, respectivamente, en una determinación de la liberación *in vitro* según la Ph. Eur. con un aparato agitador de paletas que contiene el medio de liberación a una velocidad de rotación de 75 rpm; y donde al inicio del ensayo, la pastilla se añade a 600 ml de jugo gástrico artificial de 1,2, pH que es incrementado por la adición de una solución alcalina a 2,3 tras 30 min, a 6,5 tras 90 min más y a 7,2 pasados otros 60 min;
- 20 (2) no es una pastilla con una resistencia a la rotura de al menos 500 N, con un peso total del 300,0 mg, un diámetro de 10 mm y un radio de curvatura de 8 mm; se obtiene por compresión de una mezcla calentada a 80°C consistente en 50 mg de clorhidrato de tramadol y 200 mg de óxido de polietileno con un peso molecular de 7 000 000 por pastilla mediante una herramienta de formación de pastillas con punzón superior, punzón inferior y cuchilla manteniendo una presión aplicada durante al menos 15 segundos, cargándose la mezcla en la cuchilla de la herramienta, que libera el 15%, 52%, 80% y 99% de la sustancia (A) después de 30 min, 240 min, 480 min y 720 min, respectivamente, en una determinación de la liberación *in vitro* según la Ph. Eur. con un aparato agitador de paletas que contiene el medio de liberación a una velocidad de rotación de 75 rpm; y donde al inicio del ensayo, la pastilla se añade a 600 ml de jugo gástrico artificial de 1,2, pH que es incrementado por la adición de una solución alcalina a 2,3 tras 30 min, a 6,5 tras 90 min más y a 7,2 pasados otros 60 min;
- 25 (3) no es una pastilla con una resistencia a la rotura de al menos 500 N, con un peso total del 150,0 mg, un diámetro de 7 mm; se obtiene por compresión de una mezcla calentada a 80°C consistente en 100 mg de clorhidrato de tramadol y 100 mg de óxido de polietileno con un peso molecular de 7 000 000 por pastilla mediante una herramienta de formación de pastillas con punzón superior, punzón inferior y cuchilla manteniendo una presión aplicada durante al menos 15 segundos, que libera el 15%, 62%, 88% y 99% de la sustancia (A) después de 30 min, 240 min, 480 min y 720 min, respectivamente, en una determinación de la liberación *in vitro* según la Ph. Eur. con un aparato agitador de paletas que contiene el medio de liberación a una velocidad de rotación de 75 rpm; y donde al inicio del ensayo, la pastilla se añade a 600 ml de jugo gástrico artificial de 1,2, pH que es incrementado por la adición de una solución alcalina a 2,3 tras 30 min, a 6,5 tras 90 min más y a 7,2 pasados otros 60 min;
- 30 (4) no es una pastilla con una resistencia a la rotura de al menos 500 N, con un peso total del 300,0 mg, un diámetro de 10 mm y un radio de curvatura de 8 mm; se obtiene por compresión de una mezcla calentada a 80°C consistente en 100 mg de clorhidrato de tramadol, 20 mg de goma xantano y 180 mg de óxido de polietileno con un peso molecular de 7 000 000 por pastilla mediante una herramienta de formación de pastillas con punzón superior, punzón inferior y cuchilla manteniendo una presión aplicada durante al menos 15 segundos, que libera el 14%, 54%, 81% y 99% de la sustancia (A) después de 30 min, 240 min, 480 min y 720 min, respectivamente, en una determinación de la liberación *in vitro* según la Ph. Eur. con un aparato agitador de paletas que contiene el medio de liberación a una velocidad de rotación de 75 rpm; y donde al inicio del ensayo, la pastilla se añade a 600 ml de jugo gástrico artificial de 1,2, pH que es incrementado por la adición de una solución alcalina a 2,3 tras 30 min, a 6,5 tras 90 min más y a 7,2 pasados otros 60 min;
- 35 (5) no es una pastilla oblonga con una resistencia a la rotura de al menos 500 N, con un peso total del 150,0 mg, una longitud de 10 mm y una anchura de 5 mm; se obtiene por compresión de una mezcla
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

- 5 calentada a 90°C consistente en 50 mg de clorhidrato de tramadol, 10 mg de goma xantano y 90 mg de óxido de polietileno con un peso molecular de 7 000 000 por pastilla mediante una herramienta de formación de pastillas con punzón superior, punzón inferior y cuchilla manteniendo una presión aplicada durante al menos 15 segundos, que libera el 22%, 50%, 80% y 90% de la sustancia (A) después de 30 min, 120 min, 240 min, 360 min y 480 min, respectivamente, en una determinación de la liberación *in vitro* según la Ph. Eur. con un aparato agitador de paletas que contiene el medio de liberación a una velocidad de rotación de 75 rpm; y donde al inicio del ensayo, la pastilla se añade a 600 ml de jugo gástrico artificial de 1,2, pH que es incrementado por la adición de una solución alcalina a 2,3 tras 30 min, a 6,5 tras 90 min más y a 7,2 pasados otros 60 min;
- 10 (6) no es una pastilla con una resistencia a la rotura de al menos 500 N, con un peso total del 150,0 mg, un diámetro de 10 mm y un radio de curvatura de 8 mm; se obtiene por compresión de una mezcla calentada a 80°C consistente en 20 mg de clorhidrato de oxicodona, 20 mg de goma xantano y 110 mg de óxido de polietileno con un peso molecular de 7 000 000 por pastilla mediante una herramienta de formación de pastillas con punzón superior, punzón inferior y cuchilla manteniendo una presión aplicada durante al menos 15 segundos, y libera el 17%, 61%, 90% y 101,1% de la sustancia (A) después de 30 min, 240 min, 480 min y 720 min, respectivamente, en una determinación de la liberación *in vitro* según la Ph. Eur. con un aparato agitador de paletas que contiene el medio de liberación tamponado con fosfato a pH 6,8 a 37°C, como se describe en la USP, y a una velocidad de rotación de 75 rpm;
- 15 (7) no es una pastilla con una resistencia a la rotura de al menos 500 N, la pastilla con un peso total de 341,2 mg, un diámetro de 10 mm y un radio de curvatura de 8 mm; se obtiene disolviendo 0,2 mg de butilhidroxitolueno en etanol al 96%, secando la solución etanólica al 7,7% obtenida a 40°C durante 12 h en presencia de 221 mg de óxido de polietileno con un peso molecular de 7 000 000 y después comprimiendo junto con una mezcla calentada a 80°C consistente en 100 mg de clorhidrato de tramadol y 20 mg de hidroxipropilmetilcelulosa por pastilla mediante una herramienta de formación de pastillas con punzón superior, punzón inferior y cuchilla manteniendo una presión aplicada durante al menos 15 segundos, que libera el 17%, 59%, 86% y 98% de la sustancia (A) después de 30 min, 240 min, 480 min y 720 min, respectivamente, en una determinación de la liberación *in vitro* según la Ph. Eur. con un aparato agitador de paletas que contiene el medio de liberación a una velocidad de rotación de 75 rpm; y donde al inicio del ensayo, la pastilla se añade a 600 ml de jugo gástrico artificial de 1,2, pH que es incrementado por la adición de una solución alcalina a 2,3 tras 30 min, a 6,5 tras 90 min más y a 7,2 pasados otros 60 min;
- 20 (8) no es una pastilla con una resistencia a la rotura de al menos 500 N, con un peso total de 341,0 mg, un diámetro de 10 mm y un radio de curvatura de 8 mm; se obtiene por compresión de una mezcla calentada a 80°C consistente en 100 mg de clorhidrato de tramadol, 221 mg de óxido de polietileno con un peso molecular de 7 000 000 y 20 mg de hidroxipropilmetilcelulosa por pastilla, que mediante una herramienta de formación de pastillas con punzón superior y cuchilla manteniendo una presión aplicada durante al menos 15 segundos; que libera el 16%, 57%, 84% y 96% de la sustancia (A) después de 30 min, 240 min, 480 min y 720 min, respectivamente, en una determinación de la liberación *in vitro* según la Ph. Eur. con un aparato agitador de paletas que contiene el medio de liberación a una velocidad de rotación de 75 rpm; y donde al inicio del ensayo, la pastilla se añade a 600 ml de jugo gástrico artificial de 1,2, pH que es incrementado por la adición de una solución alcalina a 2,3 tras 30 min, a 6,5 tras 90 min más y a 7,2 pasados otros 60 min;
- 25 (9) no es una pastilla biplanar con una resistencia a la rotura de al menos 500 N, con un peso total de 335,0 mg; se obtiene disolviendo 0,2 mg de butilhidroxitolueno en etanol al 96%, mezclando la solución etanólica al 7,7% obtenida con 150 mg de óxido de polietileno con un peso molecular de 7 000 000 en un mezclador de alta velocidad durante 30 min, después añadiendo 17,8 mg de óxido de polietileno con un peso molecular de 7 000 000 y agitando 30 min y después secando a 40°C durante 12 h; añadiendo 100 mg de clorhidrato de tramadol, 33,5 mg de hidroxipropilmetilcelulosa y 33,5 mg de polietilenglicol; y extrusionando la mezcla en una extrusora de doble tornillo bajo atmósfera de nitrógeno a una velocidad de tornillo de 100 rpm, una tasa de salida de 4 kg/h, una temperatura de producto de 125°C y una temperatura de camisa de 120°C;
- 30 (10) no es una pastilla con una resistencia a la rotura de al menos 500 N, con un peso total de 586,0 mg y un diámetro de 12 mm; se obtiene por compresión de una mezcla consistente en 205 mg de clorhidrato de tramadol y 381 mg de óxido de polietileno con un peso molecular de 7 000 000 por pastilla mediante la aplicación simultánea de una fuerza de 250 N y un tratamiento con ultrasonidos con una frecuencia de 20 Hz y una amplitud de fuerza del 50% durante 0,5 segundos; que libera el 13%, 51%, 76% y 100% de la sustancia (A) después de 30 min, 240 min, 480 min y 720 min, respectivamente, en una determinación de la liberación *in vitro* según la Ph. Eur. con un aparato agitador de paletas con punzón a una velocidad de rotación de 75 rpm; y donde el medio de liberación es 600 ml de jugo gástrico a una temperatura de 37°C y un pH 6,8; y
- 35 (11) no es una pastilla con una resistencia a la rotura de al menos 500 N, con un peso total de 300,0 mg, un diámetro de 10 mm y un radio de curvatura de 8 mm; se obtiene por compresión de una mezcla de 100 mg de clorhidrato de tramadol y 200 mg de óxido de polietileno con un peso molecular de 7 000 000 por pastilla, mediante mediante la acción de
- 40 una fuerza de 970 N y un tratamiento simultáneo con ultrasonidos con una frecuencia de 20 Hz y
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

- una amplitud de fuerza del 75% durante 0,15 segundos, después;
 - una fuerza de 970 N y un tratamiento simultáneo con ultrasonidos con una frecuencia de 20 Hz y una amplitud de fuerza del 32,5% durante 0,55 segundos, y después;
 - una fuerza de 970 N durante 2,3 segundos;
- 5 que libera el 17,1%, 60,6%, 84% y 94,2% de la sustancia (A) después de 30 min, 240 min, 480 min y 720 min, respectivamente, en una determinación de la liberación *in vitro* según la Ph. Eur. con un aparato agitador de paletas con punzón a una velocidad de rotación de 75 rpm; y donde el medio de liberación es 600 ml de jugo gástrico a una temperatura de 37°C y un pH 6,8.
- 10 2. Forma de dosificación según la reivindicación 1, caracterizada porque no contiene ninguna sustancia psicotrópicamente activa.
3. Forma de dosificación según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque tiene una resistencia a la rotura de al menos 500 N.
4. Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque está en forma de pastilla.
- 15 5. Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque que no contiene clorhidrato de tramadol ni clorhidrato de oxicodona.
- 20 6. Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la sustancia (A) es un fármaco seleccionado del grupo consistente en medicamentos para el tratamiento y prevención de enfermedades del sistema digestivo y del metabolismo; medicamentos para el tratamiento y la prevención de enfermedades de la sangre y de órganos hematopoyéticos; medicamentos para el tratamiento y la prevención de enfermedades del sistema cardiovascular; medicamentos dermatológicos; medicamentos para el tratamiento y la prevención de enfermedades del aparato genitourinario y hormonas sexuales; preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas; medicamentos antiinfecciosos de uso sistémico; medicamentos antineoplásicos e inmunomoduladores; medicamentos para el tratamiento y la prevención de enfermedades musculares y del sistema óseo; medicamentos para el tratamiento y la prevención de enfermedades del sistema nervioso; medicamentos antiparasitarios, insecticidas y repelentes; medicamentos para el tratamiento y la prevención de enfermedades del tracto respiratorio; medicamentos para el tratamiento y la prevención de enfermedades de los órganos sensoriales; medicamentos dietéticos en general y medicamentos radioterapéuticos.
- 25 30
7. Procedimiento para la preparación de una forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende las siguientes etapas:
- a) mezclar los componentes (A), opcionalmente (B), (C), y opcionalmente (D);
 - 35 b) opcionalmente moldear la mezcla obtenida en la etapa (a), preferentemente mediante la aplicación de calor y/o fuerza a dicha mezcla obtenida en a), donde preferentemente la cantidad de calor suministrada no es suficiente para calentar el componente (C) a su punto de ablandamiento;
 - c) solidificar la mezcla mediante la aplicación de calor y/o fuerza, donde el calor es suministrado durante y/o antes de la aplicación de fuerza y la cantidad de calor suministrado es suficiente para calentar el componente (C) al menos hasta su punto de ablandamiento;
 - 40 d) opcionalmente fragmentar la mezcla solidificada;
 - e) opcionalmente, moldear la forma de dosificación, y
 - f) opcionalmente revestirla con un revestimiento de película.
- 45 8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque en la etapa c) se emplea una extrusora de doble tornillo o una extrusora de rotación planetaria.

Figura 1

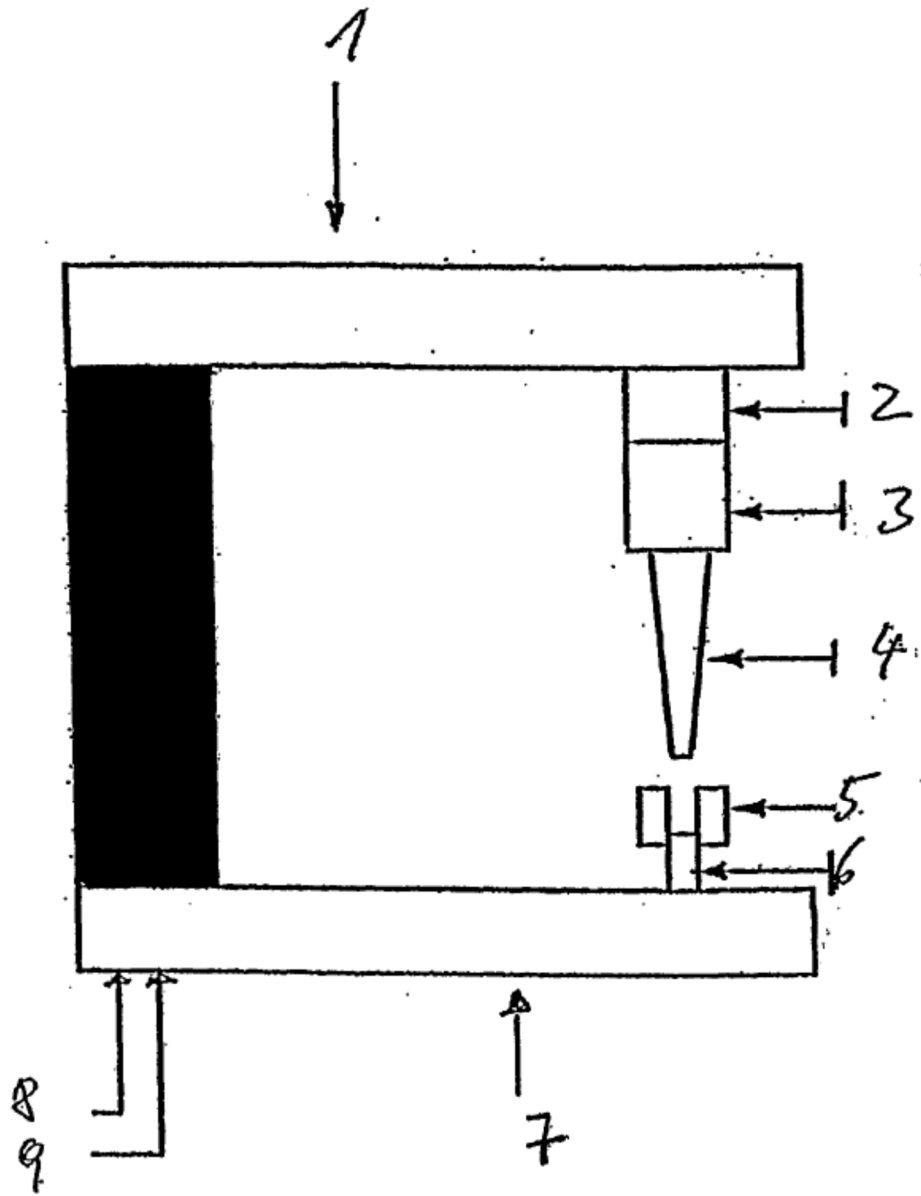


Figura 2

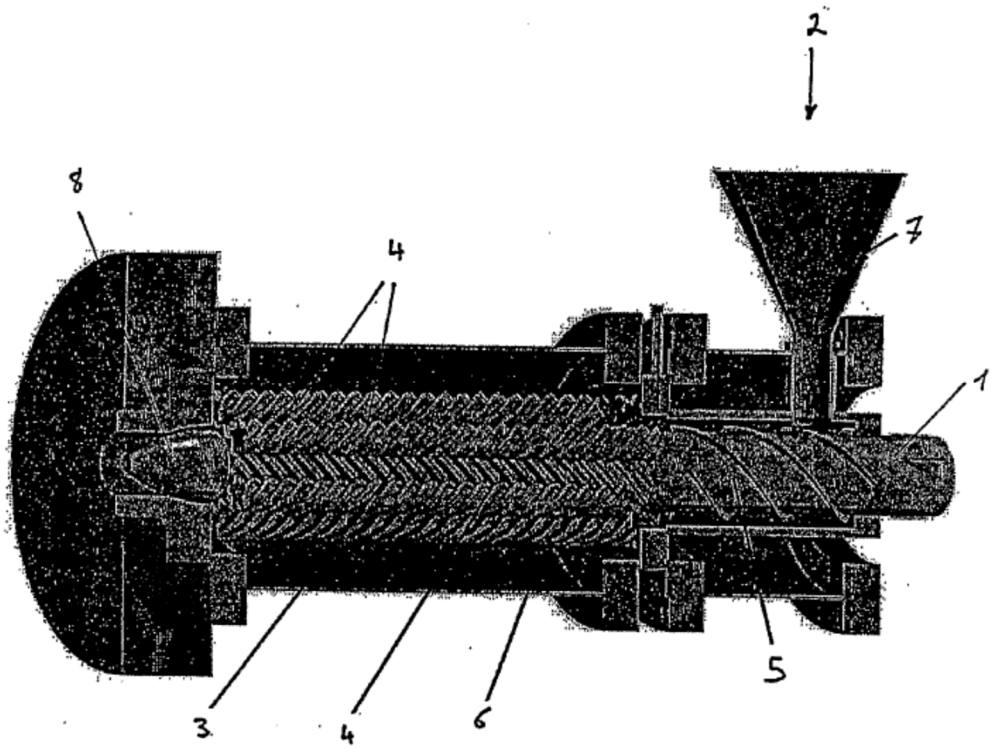


Figura 3

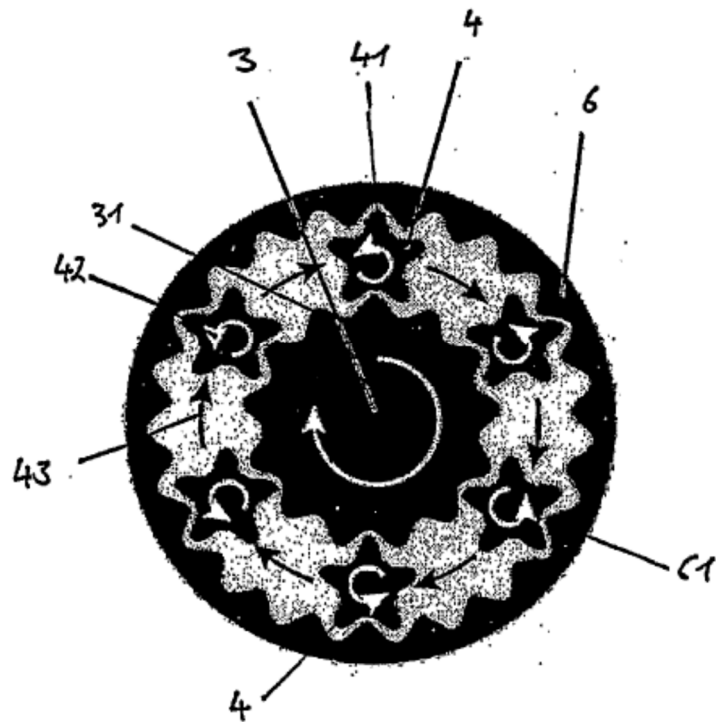


Figura 4

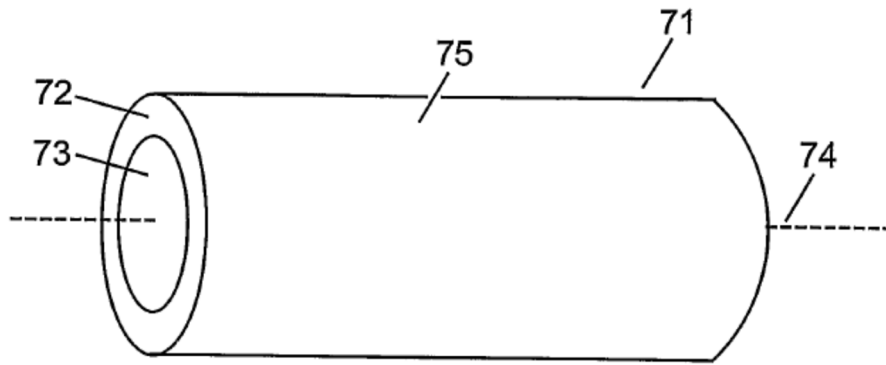


Figura 5A

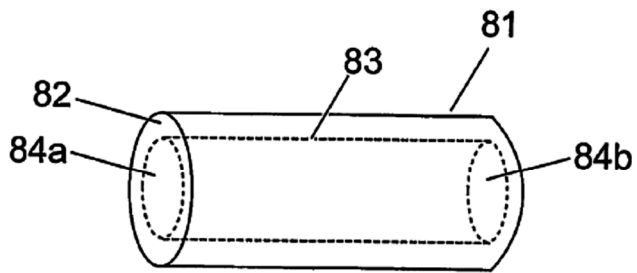


Figura 5B

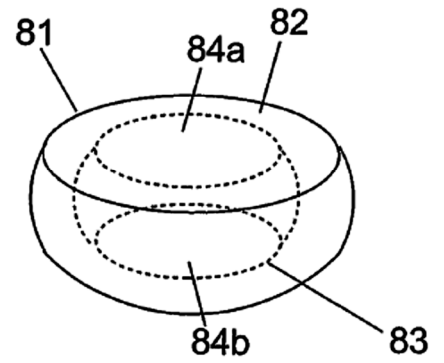


Figura 6

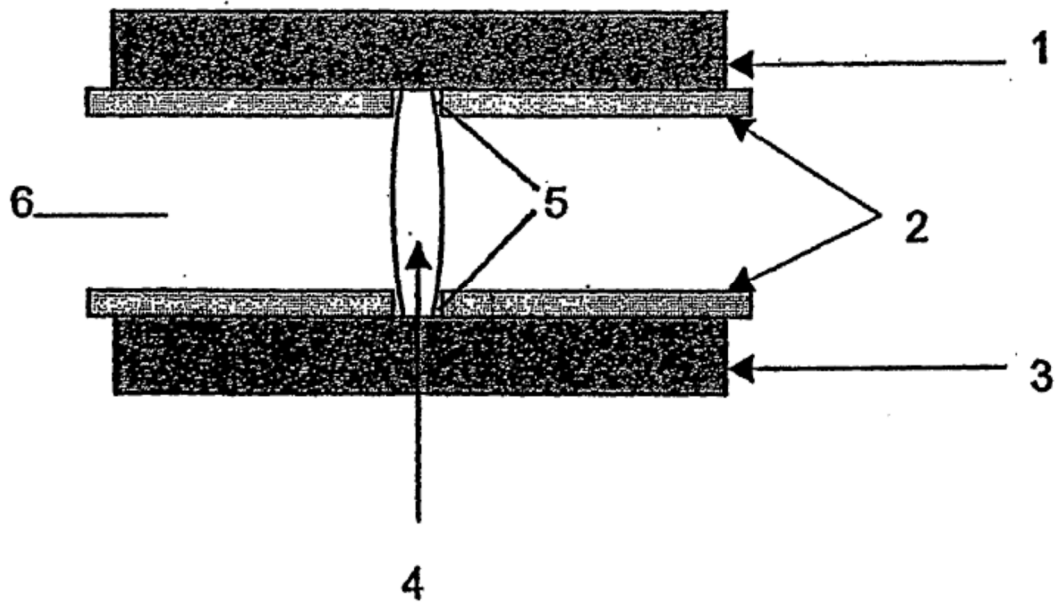


Figura 7

