

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 692 944**

51 Int. Cl.:

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.04.2013 PCT/EP2013/057851**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.10.2013 WO13156453**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2013 E 13716298 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 2838512**

54 Título: **Forma de dosificación farmacéutica resistente a la manipulación y resistente a la descarga rápida de la dosis**

30 Prioridad:

18.04.2012 EP 12002708

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

05.12.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WENING, KLAUS;
BARNSCHEID, LUTZ y
SCHWIER, SEBASTIAN**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 692 944 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

Forma de dosificación farmacéutica resistente a la manipulación y resistente a la descarga rápida de la dosis

5 CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica resistente a la manipulación que comprende un principio farmacológicamente activo incorporado en una matriz de liberación prolongada, que comprende un material de matriz de liberación prolongada que se selecciona del grupo que consiste en polímeros acrílicos no iónicos que
10 proporciona la liberación prolongada del principio farmacológicamente activo, resistencia contra la extracción de disolventes, resistencia contra la molienda y resistencia contra la descarga rápida de la dosis en etanol acuoso.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Un gran número de sustancias farmacológicamente activas tienen el potencial de ser objeto de abuso o de uso indebido, es decir, se pueden usar para producir efectos que no son acorde a su uso destinado. Por lo tanto, por ejemplo, los opiáceos que presentan una excelente eficacia para controlar dolor grave a extremadamente grave con frecuencia son objeto de abuso para inducir estados eufóricos similares a la intoxicación. En particular, las sustancias activas que tienen un efecto psicotrópico son producto de abuso.

20 Para poder hacer uso indebido, las formas de dosificación farmacéuticas correspondientes, tales como las formas de dosificación farmacéutica o cápsulas, son trituradas, por ejemplo, molidas por el adicto, la sustancia activa se extrae del polvo obtenido de esta manera preferentemente utilizando un líquido acuoso y después se filtra opcionalmente a través de lana de algodón o una gasa de celulosa, la solución resultante se administra por vía parenteral, en particular por vía intravenosa. Este tipo de dosificación da como resultado una difusión incluso más rápida de la sustancia activa en comparación con el abuso oral, con el resultado deseado por el adicto, concretamente el golpe. Este golpe o estos estados de euforia similares a la intoxicación también se alcanzan si la forma de dosificación farmacéutica pulverizada se administra por vía nasal, es decir, se inhala.

30 Se han desarrollado diversos conceptos para evitar el abuso de fármacos.

Se ha propuesto incorporar en las formas de dosificación farmacéutica agentes que producen aversión y/o antagonistas de manera que únicamente produzcan sus efectos de aversión y/o antagonizantes cuando las formas de dosificación farmacéuticas son adulteradas. No obstante, la presencia de dichos agentes de aversión no es
35 deseable principalmente y existe la necesidad de proporcionar suficiente resistencia a la manipulación sin basarse en agentes de aversión y/o antagonistas.

Otro concepto para evitar el abuso se basa en las propiedades mecánicas de las formas de dosificación farmacéutica, particularmente un aumento de la resistencia a la ruptura (resistencia al triturado). La ventaja principal de dichas formas de dosificación farmacéuticas es que la trituración, particularmente la pulverización, por medios convencionales, tal como la molienda en un mortero o fractura por medio de un martillo, es imposible o al menos se impide sustancialmente. De esta manera, la pulverización, necesaria para el abuso de las formas de dosificación farmacéuticas por los medios disponibles habitualmente para un adicto potencial se evitan o, al menos, se complican. Dichas formas de dosificación farmacéuticas son útiles para evitar el abuso de fármacos del principio
45 farmacológicamente activo contenido en las mismas, dado que no pueden pulverizarse por medios convencionales y, por lo tanto, no se pueden administrar en forma de polvo, por ejemplo, por vía nasal. Las propiedades mecánicas, particularmente una resistencia elevada a la ruptura de estas formas de dosificación farmacéutica las vuelve resistentes a la manipulación. En el contexto de dichas formas de dosificación farmacéuticas resistentes a la manipulación se puede hacer referencia, por ejemplo, a los documentos WO 2005/016313, WO 2005/016314, WO
50 2005/063214, WO 2005/102286, WO 2006/002883, WO 2006/002884, WO 2006/002886, WO 2006/082097, WO 2006/082099, y WO2009/092601.

Además de la manipulación de las formas de dosificación farmacéutica con el fin de abusar de los fármacos contenidos en las mismas, el impacto potencial de la ingestión concomitante de etanol en la liberación in vivo de
55 fármacos a partir de formulaciones orales de liberación modificada (descarga rápida de la dosis) se ha vuelto recientemente un problema cada vez mayor. Las formulaciones de liberación controlada o modificada típicamente contienen una cantidad mayor del principio farmacológicamente activo en relación a su homólogo de liberación inmediata. Si la porción de liberación controlada de la formulación es derrotada fácilmente, el resultado final es un aumento potencial en la exposición al fármaco activo y posibles preocupaciones en cuanto a seguridad. Con el fin de
60 mejorar la seguridad y evitar la manipulación intencional (por ejemplo, disolución de una forma de dosificación farmacéutica de liberación controlada en etanol para extraer el fármaco), puede ser beneficiosa una reducción en la disolución de las fracciones de liberación modificada de dichas formulaciones en etanol. Por consiguiente, existe la necesidad de desarrollar formulaciones nuevas que tengan un potencial reducido para la descarga rápida de la dosis en alcohol.

El documento WO 2004/026262 describe una composición farmacéutica de liberación controlada resistente al abuso que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de partículas discretas de una sustancia activa susceptible de abuso, donde las superficies de las partículas se humedecen con un material de recubrimiento insoluble en agua, y preferentemente donde dicha composición comprende una matriz donde se distribuyen dichas partículas.

El documento WO 2005/079760 se refiere a un copolímero neutro de poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo) que se emplea como un vehículo en la fabricación de formulaciones farmacéuticas que contienen un principio activo. Las formulaciones preferentemente se fabrican por extrusión por fusión, y pueden tener características gomosas y pueden presentar resistencia a la manipulación. Sin embargo, los multiparticulados del documento WO 2005/079760 aún en cierta medida son susceptibles de abuso por extracción con alcohol. Se sabe, por ejemplo, que estos multiparticulados liberan de 2 a 3 veces más de opiáceo en presencia de alcohol que en su ausencia. Se considera que esto es causado por liberación de fármaco que se produce desde las superficies creadas cortando el extruido fundido durante el proceso de granulación para producir multiparticulados. No obstante, esto es altamente indeseable cuando la probabilidad de abuso es relativamente alta (véase WO 2010/140007, página 2).

El documento US 2007/0190142 describe una forma de dosificación farmacéutica y un procedimiento para la administración de fármacos, particularmente fármacos susceptibles de abuso, caracterizados por resistencia a extracción por disolventes, manipulación, trituración o molienda, y proporcionando una ráfaga inicial de liberación de fármaco seguido de un periodo prolongado de liberación controlada de fármaco.

El documento WO 2008/033523 describe una composición farmacéutica que puede incluir un granulado que puede incluir al menos un principio farmacológicamente activo susceptible de abuso. La partícula contiene una parte tanto soluble en alcohol como una insoluble en alcohol y un material al menos parcialmente soluble en agua. Ambos materiales se granulan en presencia de alcohol y agua. El granulado también puede incluir un recubrimiento sobre el granulado que presente resistencia a la trituración. La deposición del material en el granulo se realiza utilizando un disolvente a base de alcohol.

El documento WO 2008/107149 describe formas de dosificación farmacéuticas multiparticuladas donde se evita el abuso, que contienen una o más sustancias activas que tienen potencial de abuso, al menos un polímero sintético o natural y al menos un disgregante, teniendo las partículas individuales de la forma de dosificación farmacéutica una resistencia a la ruptura de al menos 500 N y una liberación de la sustancia activa de al menos el 75 % después de 45 minutos. Las cápsulas ilustradas proporcionan liberación rápida del principio farmacológicamente activo.

Los documentos US 2009/0317355 y US 2010/0172989 se refieren a composiciones para administración oral que tienen potencial reducido de abuso. En algunas realizaciones preferidas, las formas de dosificación farmacéutica se caracterizan por resistencia a extracción por disolventes; manipulación, trituración o molienda. Ciertas realizaciones proporcionan formas de dosificación farmacéuticas que proporcionan una ráfaga inicial de liberación de fármaco seguida de un periodo prolongado de liberación controlable de fármaco.

El documento WO 2010/140007 describe formas de dosificación farmacéuticas que comprenden particulados extruidos por fusión que comprenden un fármaco, donde dichos particulados extruidos por fusión están presentes como una fase discontinua en una matriz. Las formas de dosificación farmacéutica proporcionan una liberación prolongada del fármaco. Los particulados extruidos por fusión son libremente solubles en etanol y, por lo tanto, no proporcionan protección contra extracción por etanol y descarga rápida de la dosis, respectivamente.

El documento US 2010/0092553 describe formas farmacéuticas orales multiparticuladas sólidas cuya composición y estructura hacen posible evitar el uso indebido. Las micropartículas tienen una capa de recubrimiento extremadamente gruesa lo que asegura la liberación modificada del fármaco y simultáneamente imparte resistencia a la trituración de las micropartículas recubiertas para evitar el uso indebido.

El documento US 2010/249045 describe composiciones farmacéuticas resistentes a abuso, orales, de agonistas de opiáceos, composiciones farmacéuticas de liberación extendida de agonistas de opiáceos y composiciones farmacéuticas resistentes a abuso de liberación extendida de agonistas de opiáceos y el uso de las mismas.

Sin embargo, las propiedades de estas formas de dosificación farmacéutica no son satisfactorias en todos los aspectos.

Un objetivo de la invención es proporcionar formas de dosificación farmacéuticas resistentes a la manipulación y resistentes a la descarga rápida de la dosis que proporcionen liberación prolongada del principio farmacológicamente activo y que tengan ventajas en comparación con las formas de dosificación farmacéuticas de la técnica anterior.

Este objetivo se ha conseguido por las reivindicaciones de patente.

Se ha encontrado sorprendentemente que cuando se incorpora un principio farmacológicamente activo en una matriz de liberación prolongada que comprende una cantidad suficiente de un material de matriz de liberación prolongada que se selecciona del grupo que consiste en polímeros acrílicos no iónicos y materiales cerosos, la matriz de liberación prolongada proporciona simultáneamente liberación prolongada del principio farmacológicamente activo y resistencia a la manipulación, especialmente en términos de resistencia contra la extracción por disolventes del principio farmacológicamente activo, resistencia contra la molienda de la matriz de liberación prolongada y la forma de dosificación farmacéutica, respectivamente, y resistencia contra la descarga rápida de la dosis del principio farmacológicamente activo en etanol acuoso.

Un primer aspecto de la invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica resistente a la manipulación que comprende un principio farmacológicamente activo incorporado en una matriz de liberación prolongada, que comprende un material de matriz de liberación prolongada que se selecciona del grupo que consiste de polímeros acrílicos no iónicos derivados de una mezcla monomérica que comprende un primer (met)acrilato de alquilo C₁-C₄ y un segundo (met)acrilato de alquilo C₁-C₄ que difiere de dicho primer (met)acrilato de alquilo C₁-C₄, y que proporciona liberación prolongada del principio farmacológicamente activo, resistencia contra extracción por disolventes, resistencia contra molienda, y resistencia contra la descarga rápida de la dosis en etanol acuoso; donde la forma de dosificación farmacéutica es monolítica, tiene una resistencia a la ruptura de al menos 300 N, y una extensión en cualquier dirección de al menos 2,0 mm; o es un oligoparticulado o multiparticulado, donde al menos una fracción de las partículas individuales tiene una resistencia a la ruptura de al menos 300 N, y donde las partículas individuales que contienen fármaco tienen una extensión en cualquier dirección de al menos 2,0 mm. Otro aspecto de la invención se refiere a un proceso para la producción de una forma de dosificación farmacéutica resistente a la manipulación de acuerdo con el primer aspecto de la invención descrito aquí anteriormente y que comprende un principio farmacológicamente activo incorporado en una matriz de liberación prolongada, que comprende un material de matriz de liberación prolongada seleccionado de polímeros acrílicos no iónicos derivados de una mezcla de monómeros que comprende un primer (met)acrilato de alquilo C₁-C₄ y un segundo (met)acrilato de alquilo C₁-C₄ que difiere de dicho primer (met)acrilato de alquilo C₁-C₄ y que proporciona una liberación prolongada del principio farmacológicamente activo, donde el material de matriz de liberación prolongada se emplea en forma de una dispersión acuosa, y donde una mezcla que comprende el principio farmacológicamente activo y el material de matriz de liberación prolongada se extruye en presencia de agua, y donde el agua se evapora del material extruido en el transcurso del proceso de extrusión, es decir, preferentemente antes de la salida del material extruido por el orificio de salida de la extrusora; y preferentemente donde la forma de dosificación farmacéutica resistente a la manipulación es una forma de dosificación farmacéutica resistente a la manipulación de acuerdo con la invención, que comprende un principio farmacológicamente activo incorporado en una matriz de liberación prolongada, que comprende un material de matriz de liberación prolongada seleccionado del grupo que consiste en polímeros acrílicos no iónicos y que proporciona una liberación prolongada del principio farmacológicamente activo, resistencia a la extracción por disolventes, resistencia a la molienda y resistencia a la descarga rápida de la dosis en etanol acuoso.

En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se convierte de una mezcla en polvo en un cuerpo coherente, sin goteo a temperatura ambiente. Preferentemente, la conversión se realiza por compresión a temperatura ambiente, a presiones que son suficientes para producir una forma coherente que no gotee, preferentemente a presiones de al menos 10 bar o al menos 30 bar.

En otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es termoconformada, más preferentemente extruida por fusión. Preferentemente, la termoconformación significa que en el transcurso de la fabricación de la forma de dosificación farmacéutica, la masa se calienta a una temperatura por encima de la temperatura ambiente, preferentemente al menos a 30 °C, al menos 40 °C, al menos 50 °C, al menos 60 °C, al menos 70 °C o al menos 80 °C y se comprime, preferentemente a presiones que son suficientes para producir una forma coherente que no gotea, preferentemente a presiones de al menos 10 bar o al menos 30 bar. La fuerza de compresión se puede ejercer antes, durante o posterior a la aplicación de calor.

Como se usa en el presente documento, el término «forma de dosificación farmacéutica» se refiere a una entidad farmacéutica que está constituida por un principio farmacológicamente activo y que actualmente se administra, o se ingiere por un paciente. Puede comprimirse o moldearse en su fabricación, y puede ser casi de cualquier tamaño, forma, peso y color.

La forma de dosificación farmacéutica preferentemente es sólida o semisólida.

Los ejemplos de formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención incluyen, pero sin limitación, comprimidos, cápsulas, píldoras, gránulos, microesferas, películas, sobrecitos y polvos efervescentes y similares. En una realización de la presente invención la composición se formula en una cápsula. De acuerdo con esta realización, la forma de dosificación farmacéutica comprende una cápsula de gelatina dura o blanda.

La mayor parte de las formas de dosificación farmacéutica están diseñadas para ser ingeridas en su totalidad y por consiguiente, las formas de dosificación farmacéuticas preferidas de acuerdo con la invención se diseñan para administración oral. No obstante, como alternativa, las formas de dosificación farmacéutica se pueden disolver en la boca, masticarse, y algunas se pueden colocar en alguna cavidad corporal. Por lo tanto, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, como alternativa, puede estar adaptada para administración bucal, lingual, rectal o vaginal. También son posibles los implantes.

En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es monolítica. En estas circunstancias, la matriz de liberación prolongada preferentemente forma el cuerpo de la forma de dosificación farmacéutica. A este respecto, monolítico preferentemente significa que la forma de dosificación farmacéutica está conformada o constituida por un material sin juntas o costuras o que consiste en o constituye una unidad individual. Con el propósito de definición, un núcleo monolítico que es recubierto con película también se puede considerar como una forma de dosificación monolítica de acuerdo con la invención. En particular, a este respecto, monolítico preferentemente significa que la forma de dosificación farmacéutica preferentemente no comprende oligoparticulados o multiparticulados macroscópicos que son comprimidos a la forma de dosificación, por ejemplo, un comprimido, que opcionalmente también comprende un material de matriz exterior donde están incorporados dichos oligoparticulados o multiparticulados. Preferentemente, cuando la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es monolítica, tiene un peso de al menos 200 mg, más preferentemente al menos 250 mg, mucho más preferentemente al menos 300 mg y en particular al menos 350 mg.

En otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención no es monolítica. Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica no monolítica de acuerdo con la invención es un oligoparticulado. A este respecto, el término oligoparticulado preferentemente significa que todos los componentes particulados que contienen principio farmacológicamente activo (= particulados que contienen fármaco) que están incluidos en la forma de dosificación farmacéutica, tienen un peso de 20 mg o más. De acuerdo con esta realización, todos los oligoparticulados que contienen fármaco preferentemente tienen un peso de al menos 30 mg, más preferentemente al menos 40 mg, aún más preferentemente al menos 50 mg, mucho más preferentemente al menos 60 mg y en particular al menos 100 mg. Preferentemente, todos los oligoparticulados que contienen fármaco tienen un peso de 20 a 1000 mg, más preferentemente de 30 a 800 mg, aún más preferentemente de 40 a 600 mg, todavía más preferentemente de 50 a 400 mg, incluso más preferentemente de 60 a 200 mg, mucho más preferentemente de 70 a 150 mg y en particular de 80 a 120 mg. Además, de acuerdo con esta realización, la forma de dosificación farmacéutica de oligoparticulados de acuerdo con la invención comprende preferentemente como mucho 10, más preferentemente como mucho 9, aún más preferentemente como mucho 8, todavía más preferentemente como mucho 7, incluso más preferentemente como mucho 6, mucho más preferentemente como mucho 5, y en particular como mucho 4 o 3 o 2 oligoparticulados que contienen fármaco. Cuando la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está oligoparticulada, puede comprender además particulados libres de fármaco, que pueden tener un peso inferior a 20 mg.

En aún otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención tampoco es monolítica. Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es multiparticulada, es decir, comprende una multitud de particulados. A este respecto, el término multiparticulado preferentemente significa que todos los particulados que contienen fármaco los cuales están comprendidos en la forma de dosificación farmacéutica tienen un peso de menos de 20 mg. De acuerdo con esta realización, todos los multiparticulados que contienen fármaco preferentemente tienen un peso de menos de 18 mg, más preferentemente menos de 16 mg, aún más preferentemente menos de 14 mg, todavía más preferentemente menos de 12 mg, incluso más preferentemente menos de 10 mg, mucho más preferentemente menos de 8 mg, y en particular menos de 6 o 4 mg. Adicionalmente, de acuerdo con esta realización, la forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la invención comprende preferentemente al menos 2, más preferentemente al menos 4, aún más preferentemente al menos 6, todavía más preferentemente al menos 8, incluso más preferentemente al menos 10, mucho más preferentemente al menos 15 y en particular al menos 20 o 100 o 1000 multiparticulados que contienen fármaco. Una ventaja de las formas de dosificación farmacéuticas de multiparticulado es que los particulados pueden estar mezclados en cantidades diferentes para producir de esta manera formas de dosificación farmacéutica de potencias diferentes.

No obstante, las formas de dosificación de multiparticulados son menos preferidas que las formas de dosificación monolíticas y las formas de dosificación de oligoparticulados.

En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se puede considerar como una formulación MUPS (sistema de partículas multiunitarias). Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene todos los ingredientes en una unidad compacta y densa que, en comparación con las cápsulas, tiene una densidad comparativamente alta. En estas circunstancias, las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención preferentemente comprenden subunidades que tienen morfología y propiedades diferentes, concretamente particulados que contienen fármaco y un material de matriz exterior, donde los particulados forman una fase discontinua dentro del material de matriz exterior. El material de

matriz exterior no es un constituyente de la matriz de liberación prolongada y debe distinguirse del material de matriz de liberación prolongada y el material de matriz de liberación prolongada adicional opcional de la matriz de liberación prolongada de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención.

5 Los particulados típicamente tienen propiedades mecánicas que difieren de las propiedades mecánicas del material de matriz exterior. Preferentemente, los particulados tienen una resistencia mecánica mayor que el material de matriz exterior. Preferentemente, los particulados pueden visualizarse por medios convencionales, tales como espectroscopia de resonancia magnética nuclear en estado sólido, microscopía electrónica de barrido y espectroscopia de terahertzios.

10

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención tiene preferentemente un peso total en el intervalo de 0,01 a 1,5 g, más preferentemente en el intervalo de 0,05 a 1,2 g, aún más preferentemente en el intervalo de 0,1 g a 1,0 g, todavía más preferentemente en el intervalo de 0,2 g a 0,9 g, y mucho más preferentemente en el intervalo de 0,3 g a 0,8 g. En una realización preferida, el peso total de la forma de dosificación farmacéutica está dentro del intervalo de 500±450 mg, más preferentemente 500±300 mg, aún más preferentemente 500±200 mg, todavía más preferentemente 500±150 mg, mucho más preferentemente 500±100 mg, y en particular 500±50 mg.

15

En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es una forma de dosificación farmacéutica redonda. Las formas de dosificación farmacéutica de esta realización preferentemente tienen un diámetro en el intervalo de 2 mm a aproximadamente 25 mm, en particular aproximadamente 5 mm a aproximadamente 23 mm, más en particular aproximadamente 7 mm a aproximadamente 13 mm; y un espesor en el intervalo de 2,0 mm a aproximadamente 10 mm, más en particular de 3,0 mm a aproximadamente 9,0 mm, adicionalmente en particular de aproximadamente 4,0 mm a aproximadamente 8,0 mm.

20

En otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es una forma de dosificación farmacéutica oblonga. Las formas de dosificación farmacéuticas de esta realización tienen preferentemente una extensión a lo largo (extensión longitudinal) de 2 mm a aproximadamente 25 mm, en particular aproximadamente 5 mm a aproximadamente 23 mm, más en particular aproximadamente 7 mm a aproximadamente 20 mm; una anchura en el intervalo de 2 mm a aproximadamente 25 mm, en particular aproximadamente 5 mm a aproximadamente 23 mm, más en particular aproximadamente 7 mm a aproximadamente 13 mm; y un espesor en el intervalo de 2,0 mm a aproximadamente 10 mm, más en particular de 3,0 mm a aproximadamente 9,0 mm, adicionalmente en particular de aproximadamente 4,0 mm a aproximadamente 8,0 mm.

25

35 Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención no está en forma de una película.

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención puede comprender opcionalmente un recubrimiento, por ejemplo, un recubrimiento cosmético. En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica recubierta de acuerdo con la invención es monolítica. El recubrimiento preferentemente se aplica después de la formación de una forma de dosificación farmacéutica. El recubrimiento se puede aplicar antes o después del proceso de curado. Las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención preferentemente están recubiertas con una película con composiciones de recubrimiento de película convencional. Los materiales de recubrimiento adecuados están disponibles comercialmente, por ejemplo, en las marcas comerciales Opadry® y Eudragit®.

40

45

Los ejemplos de materiales adecuados incluyen ésteres de celulosa y éteres de celulosa tales como metilcelulosa (MC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa de sodio (Na-CMC), poli(met)-acrilatos, tal como copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, copolímeros de metacrilato de metilo del ácido metacrílico, copolímeros de y etacrilato de metilo del ácido metacrílico; polímeros de vinilo tales como polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo; y formadores de película naturales.

50

El recubrimiento puede ser resistente a jugos gástricos y disolverse en función del valor de pH del entorno de liberación. Por medio de este recubrimiento es posible asegurar que la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención pasa a través del estómago sin disolverse y el compuesto activo es liberado únicamente en los intestinos. El recubrimiento que es resistente a jugos gástricos preferentemente se disuelve a un valor de pH de entre 5 y 7,5.

55

El recubrimiento también se puede aplicar, por ejemplo, para mejorar la impresión estética y/o el sabor de las formas de dosificación farmacéuticas y la facilidad con que pueden tragarse. El recubrimiento de las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención también puede servir para otros propósitos, por ejemplo, para mejorar la estabilidad y la semivida. Las formulaciones de recubrimiento adecuadas comprenden un polímero formador de película tal como, por ejemplo, alcohol polivinílico o hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo, hipromelosa, un plastificante tal como, por ejemplo, un glicol, por ejemplo, un propilenglicol o un polietilenglicol, un opacificante tal

60

como, por ejemplo, dióxido de titanio y un alisador de película tal como, por ejemplo, talco. Los disolventes de recubrimiento adecuados son agua, así como disolventes orgánicos. Los ejemplos de disolventes orgánicos son alcoholes, por ejemplo, etanol o isopropanol, cetonas, por ejemplo acetona o hidrocarburos halogenados, por ejemplo, cloruro de metileno. Las formas de dosificación farmacéuticas recubiertas de acuerdo con la invención
5 preferentemente se preparan fabricando en primer lugar los núcleos y después recubriendo dichos núcleos usando técnicas convencionales tales como recubrimiento en una bandeja de recubrimiento.

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una matriz de liberación prolongada. La matriz de liberación prolongada a su vez comprende un material de matriz de liberación prolongada y un principio
10 farmacológicamente activo. El principio farmacológicamente activo está incorporado en la matriz de liberación prolongada que se forma por el material de matriz de liberación prolongada. Preferentemente, el principio farmacológicamente activo se dispersa en el material de matriz de liberación prolongada.

Cuando la forma de dosificación farmacéutica es oligoparticulada o multiparticulada, por ejemplo, en forma de
15 gránulos, los particulados preferentemente comprenden la matriz de liberación prolongada y, por lo tanto, al menos una porción de la cantidad total del principio farmacológicamente activo que está contenido en la forma de dosificación farmacéutica. Preferentemente, los particulados comprenden la cantidad total del principio farmacológicamente activo que está contenido en la forma de dosificación farmacéutica.

20 Para el propósito de la memoria descriptiva, el término «particulado», «oligoparticulado» o «multiparticulado» se refiere a una masa discreta de material que es sólida, por ejemplo, a 20 °C o a temperatura ambiente. Preferentemente, el particulado es sólido a 20 °C. Preferentemente, los particulados son monolitos. Preferentemente, el principio farmacológicamente activo y el material de matriz prolongada están distribuidos de
25 manera homogénea e íntima en los particulados de manera que los particulados no contienen segmento alguno donde el principio farmacológicamente activo está presente en ausencia de material de matriz de liberación prolongada o donde el material de matriz de liberación prolongada esté presente en ausencia del principio farmacológicamente activo.

30 Cuando los particulados están recubiertos con película, el material de matriz de liberación prolongada preferentemente se distribuye homogéneamente en el núcleo de los particulados, es decir, el recubrimiento de película preferentemente no contiene material de matriz de liberación prolongada.

La forma de dosificación farmacéutica monolítica o los particulados que contienen fármaco comprendidos en la forma de dosificación farmacéutica tienen una extensión en cualquier dirección dada de al menos 2,0 mm, más
35 preferentemente al menos 2,2 mm, aún más preferentemente al menos 2,5 mm, todavía más preferentemente al menos 2,8 mm, incluso más preferentemente al menos 3,0 mm, mucho más preferentemente al menos 3,2 mm, y en particular al menos 3,5 mm o 4,0 mm. De acuerdo con esta realización, los particulados particularmente tienen preferentemente una extensión en cualquier dirección dada de al menos 2,0 mm o 3,0 mm y tienen un peso de al
40 menos 20 mg.

En una realización preferida, las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención comprenden particulados como una fase discontinua, es decir, los particulados forman una fase discontinua en un material de matriz exterior que a su vez forma preferentemente una fase continua. A este respecto, discontinuo significa que no
45 todos y cada uno de los particulados están en contacto íntimo con otro particulado sino que los particulados están separados al menos parcialmente entre sí por el material de matriz exterior donde están incorporados los particulados. En otras palabras, los particulados preferentemente no forman una masa coherente única dentro de las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención.

Preferentemente, cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, el
50 contenido de los particulados en las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención es como mucho del 95 % en peso, más preferentemente como mucho el 90 % en peso, aún más preferentemente como mucho el 85 % en peso, todavía más preferentemente como mucho el 80 % en peso, mucho más preferentemente como mucho el 75 % en peso y en particular como mucho el 70 % en peso, con base en el peso total de las formas de dosificación farmacéuticas.

55 Preferentemente, cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, el contenido de los particulados en las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención es de al menos el 10 % en peso, al menos el 15 % en peso, al menos el 20 % en peso o al menos el 25 % en peso; más preferentemente al menos 30 % en peso, al menos el 35 % en peso, al menos el 40 % en peso o al menos el 45 %
60 en peso; mucho más preferentemente al menos 50 % en peso, al menos el 55 % en peso, al menos el 60 % en peso o al menos el 65 % en peso; y en particular al menos 70 % en peso, al menos el 75 % en peso, al menos el 80 % en peso o al menos el 85 % en peso; con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

Cuando la forma de dosificación farmacéutica es monolítica, la forma del monolito preferentemente es esférica u

oblonga. De acuerdo con esta realización, la superficie del monolito preferentemente es convexa. Preferentemente, ninguna parte de la superficie del monolito de acuerdo con la invención es cóncava. De manera particularmente preferible, la forma de dosificación farmacéutica monolítica de acuerdo con la invención tiene una forma esférica u oblonga y una superficie convexa.

5

Cuando la forma de dosificación farmacéutica es oligoparticulado, la forma de los particulados puede ser cilíndrica, esférica u oblonga. Preferentemente, la forma de los oligoparticulados es esférica u oblonga. De acuerdo con esta realización, la superficie de los oligoparticulados preferentemente es convexa. Preferentemente, ninguna parte de la superficie de los oligoparticulados de acuerdo con la invención es cóncava. De manera particularmente preferible, los oligoparticulados de acuerdo con la invención son oligoparticulados esféricos u oblongos cuya superficie es convexa.

Cuando la forma de dosificación farmacéutica es multiparticulada, la forma de los particulados no se limita particularmente. Dado que los particulados preferentemente se fabrican por extrusión por fusión en caliente, los particulados preferidos presentes en las de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención generalmente tienen una forma cilíndrica. Por lo tanto, el diámetro de dichos particulados es el diámetro de su sección transversal circular. La forma cilíndrica es causada por el proceso de extrusión de acuerdo con que el diámetro de la sección transversal circular va función del troquel de extrusión y la longitud de los cilindros va en función de la longitud de corte, de acuerdo con la cual la cadena extruida de material se corta en piezas preferentemente de una longitud más o menos predeterminada.

Típicamente, la relación de aspecto se considera como una medida importante de la forma esférica. La relación de aspecto se define como la relación del diámetro máximo ($d_{\text{máx}}$) y su diámetro Feret ortogonal. Para particulados esféricos, la relación de aspecto presenta valores superiores a 1. Cuanto menor es el valor más esférico es el particulado. En una realización preferida, la relación de aspecto de los particulados es como máximo 1,40, más preferentemente como máximo 1,35, aún más preferentemente como máximo 1,30, todavía más preferentemente como máximo 1,25, incluso más preferentemente como máximo 1,20, mucho más preferentemente como máximo 1,15 y, en particular, como máximo 1,10. En otra realización preferida, la relación de aspecto de los particulados es de al menos 1,10, más preferentemente al menos 1,15, aún más preferentemente al menos 1,20, todavía más preferentemente al menos 1,25, incluso más preferentemente al menos 1,30, mucho más preferentemente al menos 1,35 y, en particular, al menos 1,40.

Cuando los particulados se fabrican por tecnología de extrusión, la «longitud» de los particulados es la dimensión de los particulados que es paralela a la dirección de extrusión. El «diámetro» de los particulados es la dimensión más grande que es perpendicular a la dirección de extrusión.

Los particulados preferidos que están presentes en las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención tienen una relación superficie con respecto a volumen de menos de 25 mm^{-1} , más preferentemente menos de 20 mm^{-1} , aún más preferentemente menos de 15 mm^{-1} , todavía más preferentemente menos de 10 mm^{-1} , incluso más preferentemente menos de 8 mm^{-1} , mucho más preferentemente menos de 5 mm^{-1} , y en particular menos de 3 mm^{-1} .

El tamaño de los particulados se puede determinar por cualquier procedimiento convencional conocido en la técnica, por ejemplo, dispersión de luz láser, análisis de tamiz, microscopía óptica o análisis de imagen.

45

Preferentemente, cuando la forma de dosificación farmacéutica es oligoparticulado o multiparticulado, la pluralidad de particulados que están contenidos en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención tienen un peso promedio aritmético, en lo sucesivo denominado como «aaw», donde al menos el 70 %, más preferentemente al menos el 75 %, aún más preferentemente al menos el 80 %, todavía más preferentemente al menos el 85 %, mucho más preferentemente al menos el 90 % y en particular al menos el 95 % de las partículas individuales contenidas en dicha pluralidad de particulados tienen un peso individual dentro del intervalo de $aaw \pm 30 \%$, más preferentemente $aaw \pm 25 \%$, aún más preferentemente $aaw \pm 20 \%$, todavía más preferentemente $aaw \pm 15 \%$, mucho más preferentemente $aaw \pm 10 \%$, y en particular $aaw \pm 5 \%$. Por ejemplo, si la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene una pluralidad de 100 particulados y el aaw de dicha pluralidad de particulados es 1,00 mg, al menos 75 partículas individuales (es decir, el 75 %) tienen un peso individual dentro del intervalo de 0,70 a 1,30 mg ($1,00 \text{ mg} \pm 30 \%$).

En una realización preferida, cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, los particulados no están recubiertos con película.

60

En otra realización preferida, cuando la forma de dosificación farmacéutica es oligoparticulado o multiparticulado, los particulados están recubiertos con película. Los particulados de acuerdo con la invención opcionalmente se pueden proporcionar, parcial o completamente, con un recubrimiento convencional. Los particulados preferentemente están recubiertos con película con composiciones de recubrimiento de película convencionales. Los materiales de

recubrimiento adecuados están disponibles comercialmente, por ejemplo, en las marcas comerciales Opadry® y Eudragit®.

Los ejemplos de materiales adecuados incluyen ésteres de celulosa y éteres de celulosa tales como metilcelulosa (MC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa de sodio (Na-CMC), etilcelulosa (EC), acetato ftalato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP); poli(met)acrilatos, tal como copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, copolímeros de acrilato de etilo y metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo del ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo del ácido metacrílico; polímeros de vinilo, tales como polivinilpirrolidona, acetato ftalato de polivinilo, alcohol polivinílico, copolímeros de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol, acetato de polivinilo; y formadores de película naturales.

El material de recubrimiento puede contener excipientes tales como estabilizantes (por ejemplo, tensioactivos tales como cetostearyléter de macrogol, dodecilsulfato de sodio y similares). Los excipientes adecuados o materiales de recubrimiento de película se conocen por los expertos.

En una realización particularmente preferida, el recubrimiento es hidrosoluble.

Aunque es menos preferido, el recubrimiento puede ser principalmente resistente a jugos gástricos y disolverse en una función del valor de pH del entorno de liberación. Por medio de este recubrimiento es posible asegurar que la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención pasa a través del estómago sin disolverse y el compuesto activo es liberado únicamente en los intestinos. El recubrimiento que es resistente a jugos gástricos preferentemente se disuelve a un valor de pH de entre 5 y 7,5. Los materiales y procedimientos correspondientes para la liberación retardada de los compuestos activos y para la aplicación de recubrimientos que sean resistentes a jugos gástricos se conocen por los expertos en la técnica, por ejemplo, a partir 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.

Un recubrimiento preferido particularmente contiene alcohol polivinílico y, opcionalmente, excipientes adicionales tales como goma de xantano y/o talco.

Cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, los particulados contienen al menos un principio farmacológicamente activo y un material de matriz de liberación prolongada. El material de matriz de liberación prolongada se selecciona del grupo que consiste en polímeros acrílicos no iónicos. No obstante, preferentemente, los particulados contienen excipientes farmacéuticos adicionales tales como antioxidantes y plastificantes.

Cuando la forma de dosificación farmacéutica es oligoparticulado o multiparticulado, los particulados pueden, por ejemplo, estar contenidos de manera suelta en una cápsula, o los particulados se pueden incorporar en un material de matriz exterior. Desde una perspectiva macroscópica, el material de matriz exterior preferentemente forma una fase continua donde están incorporados los particulados como una fase discontinua.

Preferentemente, el material de matriz exterior preferentemente es una masa coherente homogénea, preferentemente una mezcla homogénea de constituyentes sólidos donde los particulados están incorporados, separan espacialmente de este modo los particulados entre sí. Aunque es posible que las superficies de los particulados estén en contacto o al menos en una proximidad muy cercana entre sí, la pluralidad de particulados preferentemente no se puede considerar como una masa coherente continua única dentro de la forma de dosificación farmacéutica.

En otras palabras, cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado y los particulados están contenidos en un material de matriz exterior, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención preferentemente comprende los particulados como uno o más elementos de volumen de un primer tipo donde el principio farmacológicamente activo y la matriz de liberación prolongada están contenidos, y el material de matriz exterior como elemento de volumen del segundo tipo difiere del material que forma los particulados, que preferentemente no contienen ni el principio farmacológicamente activo, ni la matriz de liberación prolongada.

Cuando la forma de dosificación farmacéutica es oligoparticulado o multiparticulado y los particulados están contenidos en un material de matriz exterior, la relación en peso relativa de los particulados respecto al material de matriz exterior no se limita particularmente. Preferentemente, dicha relación en peso relativo está dentro del intervalo 1: 1,00 ± 0,75, más preferentemente 1: 1,00 ± 0,50, aún más preferentemente 1: 1,00 ± 0,40, todavía más preferentemente 1: 1,00 ± 0,30, mucho más preferentemente 1: 1,00 ± 0,20, y en particular 1: 1,00 ± 0,10.

Preferentemente, el contenido del material de matriz exterior es de al menos el 2,5 % en peso, al menos el 5 % en

peso, al menos el 7,5 % en peso o al menos el 10 % en peso; al menos el 12,5 % en peso, al menos el 15 % en peso, al menos el 17,5 % en peso o al menos el 20 % en peso; al menos el 22,5 % en peso, al menos el 25 % en peso, al menos el 27,5 % en peso o al menos el 30 % en peso; al menos el 32,5 % en peso, al menos el 35 % en peso, al menos el 37,5 % en peso o al menos el 40 % en peso; más preferentemente al menos 42,5 % en peso, al menos el 45 % en peso, al menos el 47,5 % en peso o al menos el 50 % en peso; aún más preferentemente al menos 52,5 % en peso, al menos el 55 % en peso, al menos el 57,5 % en peso o al menos el 60 % en peso; todavía más preferentemente al menos el 62,5 % en peso, al menos el 65 % en peso, al menos el 67,5 % en peso o al menos el 70 % en peso; mucho más preferentemente al menos el 72,5 % en peso, al menos el 75 % en peso, al menos el 77,5 % en peso o al menos el 80 % en peso; y en particular al menos el 82,5 % en peso, al menos el 85 % en peso, al menos el 87,5 % en peso o al menos el 90 % en peso; con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

Preferentemente, el contenido del material de matriz exterior es de como mucho el 90 % en peso, como mucho el 87,5 % en peso, como mucho el 85 % en peso, o como mucho el 82,5 % en peso; más preferentemente como mucho el 80 % en peso, como mucho el 77,5 % en peso, como mucho el 75 % en peso o como mucho el 72,5 % en peso; aún más preferentemente como mucho el 70 % en peso, como mucho el 67,5 % en peso, como mucho el 65 % en peso o como mucho el 62,5 % en peso; todavía más preferentemente como mucho el 60 % en peso, como mucho el 57,5 % en peso, como mucho el 55 % en peso o como mucho el 52,5 % en peso; mucho más preferentemente como mucho el 50 % en peso, como mucho el 47,5 % en peso, como mucho el 45 % en peso o como mucho el 42,5 % en peso; y en particular como mucho el 40 % en peso, como mucho el 37,5 % en peso, o como mucho el 35 % en peso; con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

Preferentemente, el material de matriz exterior es una mezcla, preferentemente una homogénea de al menos dos constituyentes diferentes, más preferentemente de al menos tres constituyentes diferentes. En una realización preferida, todos los constituyentes del material de matriz exterior se distribuyen homogéneamente en la fase continua que se forma por el material de matriz exterior.

Preferentemente, el material de matriz exterior también se proporciona en forma de particulado, es decir, en el transcurso de la fabricación de las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención, los constituyentes del material de matriz exterior se procesan preferentemente en particulados, posteriormente se mezclan con los particulados que contienen el principio farmacológicamente activo y la matriz de liberación prolongada, y después se comprimen en las formas de dosificación farmacéuticas.

Preferentemente, el tamaño promedio de los particulados del material de matriz exterior está dentro del intervalo de ± 60 %, más preferentemente ± 50 %, aún más preferentemente ± 40 %, todavía más preferentemente ± 30 %, mucho más preferentemente ± 20 %, y en particular ± 10 % del tamaño promedio de los particulados que contienen el principio farmacológicamente activo y la matriz de liberación prolongada.

Los particulados del material de matriz exterior se pueden fabricar por procedimientos convencionales para la preparación de agregados y aglomerados a partir de mezclas de polvo, tales como granulación y compactación.

En una realización preferida, la mezcla de todos los constituyentes del material de matriz exterior se combinan y se precompactan produciendo de este modo un material de matriz exterior precompactado.

El material de matriz exterior preferentemente no contiene ningún principio farmacológicamente activo.

Además, el material de matriz exterior preferentemente no imparte a la forma de dosificación farmacéutica ninguna resistencia significativa contra la descarga rápida de la dosis en etanol acuoso. De acuerdo con esta realización, el material de matriz exterior preferentemente no contiene ningún compuesto que pueda impartir a la forma de dosificación farmacéutica resistencia sustancial alguna contra la descarga rápida de la dosis en etanol acuoso tal como polímeros acrílicos no iónicos o materiales cerosos.

Preferentemente, el material de matriz exterior comprende una carga o un aglutinante. Dado que muchas cargas se pueden considerar como aglutinantes y viceversa, para el propósito de la memoria descriptiva «carga/aglutinante» se refiere a cualquier excipiente que sea adecuado como carga, aglutinante, o ambos. Por lo tanto, el material de matriz exterior preferentemente comprende una carga/aglutinante.

Las cargas preferidas (=carga/aglutinantes) se seleccionan del grupo que consiste en dióxido de silicio (por ejemplo, Aerosil®), celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®, Elcema®, Emocel®, ExCel®, Vitacel®); éter de celulosa (por ejemplo, Natrosol®, Klucel®, Methocel®, Blanose®, Pharmacoat®, Viscontran®); manitol; dextrinas; dextrosa; hidrogenofosfato cálcico (por ejemplo, Emcompress®); fosfato de tricalcio, maltodextrina (por ejemplo, Emdex®); lactosa (por ejemplo, Fast-Flow Lactose®, Ludipress® Pharmaceutical dosage formtose®, Zeparox®); polivinilpirrolidona (PVP) (por ejemplo, Kollidone®, Polyplasdane®, Polydone®); sacarosa (por ejemplo, Nu-Tab®, Sugar Tab®); sales de magnesio (por ejemplo, MgCO₃, MgO, MgSiO₃); almidones y almidones pretratados (por

ejemplo, Prejel®, Primotab® ET, Starch® 1500). Los aglutinantes preferidos se seleccionan del grupo que consiste en alginatos; quitosanos; y cualquier otra carga mencionada anteriormente (= cargas/aglutinantes).

5 Algunas cargas/aglutinantes también pueden tener otros propósitos. Se sabe, por ejemplo, que el dióxido de silicio presenta una excelente función como un emoliente. Por lo tanto, preferentemente, el material de matriz exterior comprende un emoliente tal como dióxido de silicio.

En una realización preferida, el contenido de la carga/aglutinante o mezcla de cargas/aglutinantes en el material de matriz exterior está dentro del intervalo del 50±25 % en peso, más preferentemente el 50±20 % en peso, aún más preferentemente el 50±15 % en peso, todavía más preferentemente el 50±10 % en peso, mucho más preferentemente el 50±7,5 % en peso, y en particular el 50±5 % en peso, con base en el peso total de material de matriz exterior. En otra realización preferida, el contenido de la carga/aglutinante o mezcla de cargas/aglutinantes en el material de matriz exterior está dentro del intervalo del 65±25 % en peso, más preferentemente el 65±20 % en peso, aún más preferentemente el 65±15 % en peso, todavía más preferentemente el 65±10 % en peso, mucho más preferentemente el 65±7,5 % en peso, y en particular el 65±5 % en peso, con base en el peso total de material de matriz exterior. En aún otra realización preferida, el contenido de la carga/aglutinante o mezcla de cargas/aglutinantes en el material de matriz exterior está dentro del intervalo del 80±19 % en peso, más preferentemente el 80±17,5 % en peso, aún más preferentemente el 80±15 % en peso, todavía más preferentemente el 80±10 % en peso, mucho más preferentemente el 80±7,5 % en peso, y en particular el 80±5 % en peso, con base en el peso total de material de matriz exterior. En otra realización preferida, el contenido de la carga/aglutinante o mezcla de cargas/aglutinantes en el material de matriz exterior está dentro del intervalo del 90±9 % en peso, más preferentemente el 90±8 % en peso, aún más preferentemente el 90±7 % en peso, todavía más preferentemente el 90±6 % en peso, mucho más preferentemente el 90±5 % en peso, y en particular el 90±4 % en peso, con base en el peso total de material de matriz exterior.

En una realización preferida, el contenido de la carga/aglutinante o mezcla de cargas/aglutinantes en la forma de dosificación farmacéutica está dentro del intervalo del 25±24 % en peso, más preferentemente el 25±20 % en peso, aún más preferentemente el 25±16 % en peso, todavía más preferentemente el 25±12 % en peso, mucho más preferentemente el 25±8 % en peso, y en particular el 25±4 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica. En otra realización preferida, el contenido de la carga/aglutinante o mezcla de cargas/aglutinantes en la forma de dosificación farmacéutica está dentro del intervalo del 30±29 % en peso, más preferentemente el 30±25 % en peso, aún más preferentemente el 30±20 % en peso, todavía más preferentemente el 30±15 % en peso, mucho más preferentemente el 30±10 % en peso, y en particular el 30±5 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica. En aún otra realización preferida, el contenido de la carga/aglutinante o mezcla de cargas/aglutinantes en la forma de dosificación farmacéutica está dentro del intervalo del 35±34 % en peso, más preferentemente el 35±28 % en peso, aún más preferentemente el 35±22 % en peso, todavía más preferentemente el 35±16 % en peso, mucho más preferentemente el 35±10 % en peso, y en particular el 35±4 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica. En otra realización preferida, el contenido de la carga/aglutinante o mezcla de cargas/aglutinantes en la forma de dosificación farmacéutica está dentro del intervalo del 40±39 % en peso, más preferentemente el 40±32 % en peso, aún más preferentemente el 40±25 % en peso, todavía más preferentemente el 40±18 % en peso, mucho más preferentemente el 40±11 % en peso, y en particular el 40±4 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

Preferentemente, la carga/aglutinante está contenida en el material de matriz exterior pero no en los particulados de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención.

Preferentemente, el material de matriz exterior comprende un diluyente o lubricante que preferentemente se selecciona del grupo que consiste en estearato de calcio; estearato de magnesio; monobehenato de glicerol (por ejemplo, Compritol®); Myvatex®; Precirol®; Precirol® Ato5; estearilfumarato de sodio (por ejemplo, Pruv®); y talco. Se prefiere particularmente estearato de magnesio. Preferentemente, el contenido del lubricante en el material de matriz exterior es de como mucho el 10,0 % en peso, más preferentemente como mucho el 7,5 % en peso, aún más preferentemente como mucho el 5,0 % en peso, todavía más preferentemente como mucho el 2,0 % en peso, incluso más preferentemente como mucho el 1,0 % en peso, y mucho más preferentemente como mucho el 0,5 % en peso, con base en el peso total del material de matriz exterior y con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

En una realización particularmente preferida, el material de matriz exterior comprende una combinación de carga/aglutinante y lubricante.

60 El material de matriz exterior de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención adicionalmente puede contener otros excipientes que son convencionales en la técnica, por ejemplo, diluyentes, aglutinantes, auxiliares de granulación, colorantes, saporíferos, emolientes, agentes reguladores de humedad y disgregantes. Un experto en la técnica será capaz con facilidad de determinar las cantidades apropiadas de cada uno de estos excipientes.

En una realización preferida, sin embargo, el material de matriz exterior de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención consiste en uno o más disgregantes, una o más cargas/aglutinantes y uno o más lubricantes, pero no contiene ningún otro constituyente.

5

En una realización particularmente preferida, el material de matriz exterior de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención no contiene uno o más agentes formadores de gel y/o una silicona.

En una realización preferida, el material de matriz exterior de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención no contiene polímeros acrílicos no iónicos o materiales cerosos. Si el material de matriz exterior contiene polímeros acrílicos no iónicos y/o materiales cerosos, el contenido total de los polímeros acrílicos no iónicos y los materiales cerosos preferentemente es de no más del 30 % en peso, más preferentemente no más del 25 % en peso, aún más preferentemente no más del 20 % en peso, todavía más preferentemente no más del 15 % en peso, incluso más preferentemente no más del 10 % en peso, mucho más preferentemente no más del 5,0 % en peso, y en particular no más del 1,0 % en peso, con respecto al peso total del material de matriz exterior.

Como se usa en el presente documento, el término «agente formador de gel» se utiliza para referirse a un compuesto que, tras el contacto con un disolvente (por ejemplo agua), absorbe el disolvente y se expande, forma de este modo una sustancia viscosa o semiviscosa. Los agentes formadores de gel preferidos están no reticulados. Esta sustancia puede moderar la liberación del principio farmacológicamente activo de los particulados incorporados en medios tanto acuosos como alcohólicos acuosos. Tras una hidratación completa, una solución o dispersión viscosa espesa típicamente se produce, lo que reduce de manera significativa y/o minimiza la cantidad de disolvente libre que puede contener una cantidad de principio farmacológicamente activo solubilizado y que puede extraerse en una jeringa. El gel que se forma también puede reducir la cantidad global de principio farmacológicamente activo extraíble con el disolvente al atrapar el principio farmacológicamente activo dentro de la estructura de gel. Por lo tanto, el agente formador de gel puede desempeñar un papel importante en conferir resistencia a la manipulación a las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención.

Los agentes formadores de gel que preferentemente no están contenidos en el material de matriz exterior incluyen polímeros farmacéuticamente aceptables, típicamente polímeros hidrófilos, tales como hidrogeles. Los ejemplos representativos de un agente formador de gel incluyen óxido de polialquileño, tal como óxido de polietileno, alcohol polivinílico, hidroxipropilmetilcelulosa, carbómeros, ácidos poli(urónicos) y mezclas de los mismos.

Sin importar si la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una matriz de liberación prolongada donde se incorpora el principio farmacológicamente activo. La matriz de liberación prolongada comprende un material de matriz de liberación prolongada que se selecciona del grupo que consiste en polímeros acrílicos no iónicos.

El contenido del material de matriz de liberación prolongada está preferentemente dentro del intervalo del 5,0 al 95 % en peso, más preferentemente del 10 al 90 % en peso, aún más preferentemente del 15 al 90 % en peso, todavía más preferentemente del 20 al 90 % en peso, incluso más preferentemente del 25 al 85 % en peso, mucho más preferentemente del 30 al 85 % en peso, y en particular del 35 al 80 % en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica. Cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, estos valores en porcentaje preferentemente se refieren al peso total de los particulados, y no al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

El contenido del material de matriz de liberación prolongada está preferentemente dentro del intervalo del 5,0 al 95 % en peso, más preferentemente del 10 al 90 % en peso, aún más preferentemente del 15 al 85 % en peso, todavía más preferentemente del 20 al 80 % en peso, incluso más preferentemente del 25 al 75 % en peso, mucho más preferentemente del 30 al 70 % en peso, y en particular del 35 al 75 % en peso, con respecto al peso total de la matriz de liberación prolongada.

Preferentemente, el contenido total de la matriz de liberación prolongada, es decir, del material de matriz de liberación prolongada y el material de matriz de liberación prolongada adicional opcionalmente presente, está dentro del intervalo del 5,0 al 95 % en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica o, cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, con base en el peso total de los particulados que contienen el principio farmacológicamente activo.

En una realización preferida, el contenido de la matriz de liberación prolongada es de al menos el 2 % en peso, más preferentemente al menos el 5 % en peso, aún más preferentemente al menos el 10 % en peso, todavía más preferentemente al menos el 15 % en peso y en particular al menos el 20 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica o, cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, con base en el peso total de los particulados que contienen el principio farmacológicamente activo.

particulados que contienen el principio farmacológicamente activo.

En una realización todavía adicionalmente preferida, el contenido global de matriz de liberación prolongada está dentro del intervalo del $65\pm 20\%$ en peso, más preferentemente el $65\pm 15\%$ en peso, y mucho más preferentemente el $65\pm 10\%$ en peso, y en particular el $65\pm 5\%$ en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica o, cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, con base en el peso total de los particulados que contienen el principio farmacológicamente activo.

En otra realización preferida, el contenido global de matriz de liberación prolongada está dentro del intervalo del $70\pm 20\%$ en peso, más preferentemente el $70\pm 15\%$ en peso, y mucho más preferentemente el $70\pm 10\%$ en peso, y en particular el $70\pm 5\%$ en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica o, cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, con base en el peso total de los particulados que contienen el principio farmacológicamente activo.

En una realización todavía adicionalmente preferida, el contenido global de matriz de liberación prolongada está dentro del intervalo del $75\pm 20\%$ en peso, más preferentemente el $75\pm 15\%$ en peso, y mucho más preferentemente el $75\pm 10\%$ en peso, y en particular el $75\pm 5\%$ en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica o, cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, con base en el peso total de los particulados que contienen el principio farmacológicamente activo.

En otra realización preferida, el contenido global de matriz de liberación prolongada está dentro del intervalo del $80\pm 20\%$ en peso, más preferentemente el $80\pm 15\%$ en peso, y mucho más preferentemente el $80\pm 10\%$ en peso, y en particular el $80\pm 5\%$ en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica o, cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, con base en el peso total de los particulados que contienen el principio farmacológicamente activo.

Preferentemente, la relación en peso relativa de la matriz de liberación prolongada con respecto al principio farmacológicamente activo está dentro del intervalo de 20:1 a 1:20, más preferentemente 15:1 a 1:15, aún más preferentemente 10:1 a 1:10, todavía más preferentemente 7:1 a 1:7, mucho más preferentemente 5:1 a 1:5, y en particular 2:1 a 1:2.

De acuerdo con la invención, la matriz de liberación prolongada comprende un polímero acrílico no iónico que se deriva de una mezcla de monómeros que comprende un primer (met)acrilato de alquilo C_{1-4} y un segundo (met)acrilato de alquilo C_{1-4} que difiere de dicho primer (met)acrilato de alquilo C_{1-4} .

Para el propósito de la memoria descriptiva, «(met)acrilato» se refiere a acrilato, así como metacrilato.

Para el propósito de la memoria descriptiva, «polímero no iónico» se refiere a un polímero que no contiene más del 1 % en moles de unidades monoméricas iónicas, es decir, aniónicas o catiónicas, que preferentemente no contiene ninguna unidad monomérica iónica.

Los (met)acrilatos de alquilo C_{1-4} preferidos incluyen metacrilato de metilo, acrilato de metilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, metacrilato de propilo, acrilato de propilo, metacrilato de butilo y acrilato de butilo.

Preferentemente, el primer (met)acrilato de alquilo C_{1-4} es acrilato de etilo, y el segundo (met)acrilato de alquilo C_{1-4} es metacrilato de metilo.

Preferentemente, el contenido molar relativo del acrilato de etilo dentro del polímero acrílico no iónico es mayor que el contenido molar relativo del metacrilato de metilo dentro del polímero acrílico no iónico.

Preferentemente, la relación molar del primer (met)acrilato de alquilo C_{1-4} , que es preferentemente acrilato de etilo, con respecto al segundo (met)acrilato de alquilo C_{1-4} , que es preferentemente metacrilato de metilo, está dentro del intervalo de 5:1 a 1:3, más preferentemente de 4,5:1 a 1:2,5, aún más preferentemente de 4:1 a 1:2, todavía más preferentemente de 3,5:1 a 1:1,5, incluso más preferentemente de 3:1 a 1:1, mucho más preferentemente de 2,5:1 a 1,5:1, y en particular aproximadamente 2:1.

Preferentemente, el polímero acrílico no iónico tiene un peso molecular promedio en peso dentro del intervalo de 100.000 g/mol a 2.000.000 g/mol. En una realización preferida, el polímero acrílico no iónico tiene un peso molecular promedio en peso (M_w) o un peso molecular promedio en viscosidad (M_v) de al menos 150.000 o al menos 200.000 g/mol, preferentemente al menos 250.000 g/mol o al menos 300.000 g/mol, más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 300.000 g/mol a aproximadamente 2.000.000 g/mol, y mucho más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 300.000 g/mol a aproximadamente 1.000.000 g/mol. Se conocen procedimientos adecuados para determinar M_w y M_v por un experto en la técnica. M_v se determina preferentemente mediante mediciones reológicas, mientras que M_w puede determinarse por cromatografía de permeación en gel (GPC).

En una realización preferida, el peso molecular promedio en peso del polímero acrílico no iónico está dentro del intervalo de 675.000 ± 500.000 g/mol, más preferentemente 675.000 ± 450.000 g/mol, aún más preferentemente 675.000 ± 400.000 g/mol, todavía más preferentemente 675.000 ± 350.000 g/mol, incluso más preferentemente 675.000 ± 300.000 g/mol, mucho más preferentemente 675.000 ± 250.000 g/mol, y en particular 675.000 ± 200.000 g/mol.

El polímero acrílico no iónico puede comprender un polímero acrílico no iónico único que tiene un peso molecular promedio particular, o una mezcla (combinación) de diferentes polímeros acrílicos no iónicos tal como dos, tres, cuatro o cinco polímeros acrílicos no iónicos, por ejemplo, polímeros acrílicos no iónicos de la misma naturaleza química pero de peso molecular promedio diferente, polímeros acrílicos no iónicos de naturaleza química diferente pero del mismo peso molecular promedio, o polímeros acrílicos no iónicos de naturaleza química diferente, así como de diferente peso molecular.

En una realización preferida, el polímero acrílico no iónico se distribuye homogéneamente en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención. Esta realización se prefiere particularmente cuando la forma de dosificación farmacéutica es monolítica.

Cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, el polímero acrílico no iónico se distribuye homogéneamente preferentemente en los particulados de acuerdo con la invención que contienen el principio farmacológicamente activo. Preferentemente, el principio farmacológicamente activo y el polímero acrílico no iónico están distribuidos íntimamente de modo homogéneo en la forma de dosificación farmacéutica y los particulados, respectivamente, de manera que la forma de dosificación farmacéutica y los particulados, respectivamente, no contienen segmento alguno donde el principio farmacológicamente activo esté presente en ausencia de polímero acrílico no iónico o donde el polímero acrílico no iónico esté presente en ausencia del principio farmacológicamente activo.

Cuando la forma de dosificación farmacéutica y los particulados, respectivamente, están recubiertos con una película, el polímero acrílico no iónico preferentemente está distribuido homogéneamente en el núcleo de la forma de dosificación farmacéutica y los particulados, respectivamente, es decir, el recubrimiento de película preferentemente no contiene el polímero acrílico no iónico. No obstante, el recubrimiento de película como tal puede contener por supuesto uno o más polímeros que, sin embargo, preferentemente difieren del polímero acrílico no iónico contenido en el núcleo.

El polímero acrílico no iónico tiene una temperatura de transición vítrea (T_g) dentro del intervalo de 1 ± 15 °C, más preferentemente 1 ± 11 °C.

El polímero acrílico no iónico tiene preferentemente una temperatura de formación de película mínima (MFT) dentro del intervalo de 5 ± 5 °C, más preferentemente 5 ± 2 °C.

Los polímeros acrílicos no iónicos que son adecuados para su uso en las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención están comercialmente disponibles, por ejemplo, en Evonik. Por ejemplo, Eudragit® NE30D, Eudragit® NE40D y Eudragit® NM30D, que se proporcionan como dispersiones acuosas de poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo) 2:1, se pueden utilizar en las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención. Para detalles respecto a las propiedades de estos productos, se puede hacer referencia, por ejemplo, a la especificación del producto.

Preferentemente, el contenido del polímero acrílico no iónico está dentro del intervalo del 1 al 90 % en peso, más preferentemente del 3 al 85 % en peso, aún más preferentemente del 5 al 80 % en peso, todavía más preferentemente del 7 al 75 % en peso, mucho más preferentemente del 10 al 70 % en peso y en particular del 15 al 65 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica o, cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, con base en el peso total de los particulados que contienen el principio farmacológicamente activo.

En una realización preferida, el contenido del polímero acrílico no iónico es de al menos el 2 % en peso, más preferentemente al menos el 5 % en peso, aún más preferentemente al menos el 10 % en peso, todavía más preferentemente al menos el 15 % en peso y en particular al menos el 20 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica o, cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, con base en el peso total de los particulados que contienen el principio farmacológicamente activo.

El contenido del polímero acrílico no iónico está preferentemente dentro del intervalo del 5,0 al 95 % en peso, más preferentemente del 10 al 90 % en peso, aún más preferentemente del 15 al 85 % en peso, todavía más preferentemente del 20 al 80 % en peso, incluso más preferentemente del 25 al 75 % en peso, mucho más preferentemente del 30 al 70 % en peso, y en particular del 35 al 75 % en peso, con respecto al peso total de la

particular el 60 ± 5 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica o, cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, con base en el peso total de los particulados que contienen el principio farmacológicamente activo.

- 5 En una realización todavía adicionalmente preferida, el contenido global del polímero acrílico no iónico está dentro del intervalo del 65 ± 20 % en peso, más preferentemente el 65 ± 15 % en peso, y mucho más preferentemente el 65 ± 10 % en peso, y en particular el 65 ± 5 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica o, cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, con base en el peso total de los particulados que contienen el principio farmacológicamente activo.

10

En otra realización preferida, el contenido global del polímero acrílico no iónico está dentro del intervalo del 70 ± 20 % en peso, más preferentemente el 70 ± 15 % en peso, y mucho más preferentemente el 70 ± 10 % en peso, y en particular el 70 ± 5 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica o, cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, con base en el peso total de los particulados

- 15 que contienen el principio farmacológicamente activo.

En una realización todavía adicionalmente preferida, el contenido global del polímero acrílico no iónico está dentro del intervalo del 75 ± 20 % en peso, más preferentemente el 75 ± 15 % en peso, y mucho más preferentemente el 75 ± 10 % en peso, y en particular el 75 ± 5 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica o, cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, con base en el peso total de los particulados que contienen el principio farmacológicamente activo.

20

En otra realización preferida, el contenido global del polímero acrílico no iónico está dentro del intervalo del 80 ± 20 % en peso, más preferentemente el 80 ± 15 % en peso, y mucho más preferentemente el 80 ± 10 % en peso, y en particular el 80 ± 5 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica o, cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, con base en el peso total de los particulados que contienen el principio farmacológicamente activo. Preferentemente, la relación en peso relativa del polímero acrílico no iónico con respecto al principio farmacológicamente activo está dentro del intervalo de 20:1 a 1:20, más preferentemente 15:1 a 1:15, aún más preferentemente 10:1 a 1:10, todavía más preferentemente 7:1 a 1:7, mucho más preferentemente 5:1 a 1:5, y en particular 2:1 a 1:2.

30

En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, la matriz de liberación prolongada comprende un material de matriz de liberación prolongada adicional, es decir, además del material de matriz de liberación prolongada que a su vez se selecciona del grupo que consiste en polímeros acrílicos no iónicos. Por lo tanto, el material de matriz de liberación prolongada adicional debe distinguirse del material de matriz de liberación prolongada de la matriz de liberación prolongada de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención. Preferentemente, el material de matriz de liberación prolongada adicional es una grasa dura de acuerdo con la Ph. Eur. o un polímero que se selecciona del grupo que consiste en polímeros de polímero acrílico iónico, polialquilenglicoles, óxidos de polialquileño, celulosas y derivados de celulosa.

35

40 Una grasa dura preferida acuerdo con la Ph. Eur. es aceite de ricino hidrogenado.

Los polímeros acrílicos iónicos preferidos son polímeros acrílicos aniónicos. Los polímeros acrílicos aniónicos preferidos incluyen copolímeros de uno o dos monómeros de (met)acrilato de alquilo C_{1-4} diferentes y monómeros aniónicos copolimerizables tal como ácido acrílico. Los representantes preferidos son copolímeros terciarios de acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico donde el contenido molar relativo de los monómeros es preferentemente acrilato de metilo > metacrilato de metilo > ácido metacrílico. Preferentemente, el polímero acrílico aniónico tiene un peso molecular promedio en peso dentro del intervalo de 280.000 ± 250.000 g/mol, más preferentemente 280.000 ± 200.000 g/mol, aún más preferentemente 280.000 ± 180.000 g/mol, todavía más preferentemente 280.000 ± 160.000 g/mol, incluso más preferentemente 280.000 ± 140.000 g/mol, mucho más preferentemente 280.000 ± 120.000 g/mol, y en particular 280.000 ± 100.000 g/mol. El poli(acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico) 7:3:1 que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 280.000 g/mol está disponible en el mercado como Eudragit® FS.

50

55 Otros polímeros acrílicos iónicos preferidos son polímeros acrílicos catiónicos. Los polímeros acrílicos catiónicos preferidos incluyen, pero sin limitación, copolímeros de uno o dos monómeros de (met)acrilato de alquilo C_{1-4} diferentes y monómeros catiónicos copolimerizables tales como cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo. Los representantes preferidos son copolímeros terciarios de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y un bajo contenido de éster del ácido metacrílico con grupos de amonio cuaternario, preferentemente cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo, donde el contenido molar relativo de los monómeros preferentemente es metacrilato de metilo > acrilato de etilo > monómeros catiónicos copolimerizables. Preferentemente, el polímero acrílico catiónico tiene un peso molecular promedio en peso dentro del intervalo de 32.000 ± 30.000 g/mol, más preferentemente 32.000 ± 27.000 g/mol, aún más preferentemente 32.000 ± 23.000 g/mol, todavía más preferentemente 32.000 ± 20.000 g/mol, incluso más preferentemente 32.000 ± 17.000 g/mol, mucho más preferentemente 32.000 ± 13.000 g/mol, y en particular

60

32.000±10.000 g/mol. El poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo) 1:2:0,1 y 1:2:0,2, respectivamente, que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 32.000 g/mol está disponible comercialmente como Eudragit® RS-PO y Eudragit® RL-PO, respectivamente. Debido a su contenido menor de cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo, se prefiere particularmente Eudragit® RS-PO.

5

Los polialquilenglicoles y óxidos de polialquileo preferidos incluyen, pero sin limitación, óxido de polimetileno, óxido de polietileno, óxido de polipropileno y los copolímeros y mezclas de los mismos.

En una realización preferida, el óxido de polialquileo tiene un peso molecular promedio en peso (M_w) o un peso molecular promedio en viscosidad (M_v) de al menos 200.000 o al menos 500.000 g/mol, preferentemente al menos 1.000.000 g/mol o al menos 2.500.000 g/mol, más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 1.000.000 g/mol a aproximadamente 15.000.000 g/mol, y mucho más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 5.000.000 g/mol a aproximadamente 10.000.000 g/mol. Se conocen procedimientos adecuados para determinar M_w y M_v por un experto en la técnica. M_v se determina preferentemente mediante mediciones reológicas, mientras que M_w puede determinarse por cromatografía de permeación en gel (GPC).

15

Para el fin de la memoria descriptiva, un polialquilenglicol tiene un peso molecular de hasta 20.000 g/mol mientras que un óxido de polialquileo tiene un peso molecular de más de 20.000 g/mol.

20 Las celulosas y derivados de celulosa preferidos incluyen, pero sin limitación, celulosa microcristalina (por ejemplo, MCC PH 101), ésteres de celulosa y éteres de celulosa.

Los éteres de celulosa preferidos incluyen éteres de celulosa no iónicos tales como metilcelulosa, etilcelulosa, propilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa; así como éteres de celulosa iónicos, es decir, éteres de celulosa catiónicos o éteres de celulosa aniónicos tales como carboximetilcelulosa.

25

En vista de su buena solubilidad en etanol acuoso, no obstante, la etilcelulosa y la propilcelulosa preferentemente están contenidas solo en cantidades comparativamente bajas (preferentemente como máximo el 1,0 % en peso) o no están contenidos de modo alguno en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención.

30

Como alternativa o adicionalmente, el material de matriz de liberación prolongada adicional puede comprender uno o más polímeros, que preferentemente se seleccionan del grupo que consiste en óxido de polietileno, óxido de polipropileno, polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, policarbonato, poliestireno, polivinilpirrolidona, poli(alk)acrilato, poli(ácidos hidroxi grasos), tales como, por ejemplo, poli(3-hidroxitbutirato-co-3-hidroxi valerato) (Biopol®), poli(ácido hidroxivalérico), policaprolactona, alcohol polivinílico, poliésteramida, succinato de polietileno, polilactona, poliglicolida, poliuretano, poliamida, polilactida, poliactal (por ejemplo, polisacáridos opcionalmente con cadenas laterales modificadas), goma de xantano, goma guar, polilactida/glicolida, polilactona, poliglicolida, poliortoéster, polianhídrido, polímeros de bloque de polietilenglicol y tereftalato de polibutileno (Polyactive®), polianhídrido (Polifeprosan), copolímeros de los mismos, copolímeros de bloque de los mismos (por ejemplo Poloxamer®), y mezclas de al menos dos de los polímeros indicados, u otros polímeros con las características anteriores.

35

40

Preferentemente, el material de matriz de liberación prolongada adicional comprende goma de xantano, goma guar o una mezcla de los mismos.

45

En una realización preferida, el contenido del material de matriz de liberación prolongada adicional es de al menos el 1 o el 2 % en peso, más preferentemente al menos el 4 o el 5 % en peso, aún más preferentemente al menos el 10 % en peso, todavía más preferentemente al menos el 15 % en peso y en particular al menos el 20 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica o, cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, con base en el peso total de los particulados que contienen el principio farmacológicamente activo.

50

El contenido del material de matriz de liberación prolongada adicional está preferentemente dentro del intervalo del 5,0 al 95 % en peso, más preferentemente del 10 al 90 % en peso, aún más preferentemente del 15 al 85 % en peso, todavía más preferentemente del 20 al 80 % en peso, incluso más preferentemente del 25 al 75 % en peso, mucho más preferentemente del 30 al 70 % en peso, y en particular del 35 al 75 % en peso, con respecto al peso total de la matriz de liberación prolongada.

55

En una realización preferida, el contenido global de material de matriz de liberación prolongada adicional está dentro del intervalo del 10±8 % en peso, más preferentemente el 10±6 % en peso, mucho más preferentemente el 10±4 % en peso, y en particular el 10±2 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica o, cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, con base en el peso total de los particulados que contienen el principio farmacológicamente activo.

60

forma de dosificación farmacéutica o, cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, con base en el peso total de los particulados que contienen el principio farmacológicamente activo.

5 En otra realización preferida, el contenido global del material de matriz de liberación prolongada adicional está dentro del intervalo del 70 ± 20 % en peso, más preferentemente el 70 ± 15 % en peso, y mucho más preferentemente el 70 ± 10 % en peso, y en particular el 70 ± 5 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica o, cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, con base en el peso total de los particulados que contienen el principio farmacológicamente activo.

10 En una realización todavía adicionalmente preferida, el contenido global del material de matriz de liberación prolongada adicional está dentro del intervalo del 75 ± 20 % en peso, más preferentemente el 75 ± 15 % en peso, y mucho más preferentemente el 75 ± 10 % en peso, y en particular el 75 ± 5 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica o, cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, con base en el peso total de los particulados que contienen el principio farmacológicamente activo.

15 En otra realización preferida, el contenido global del material de matriz de liberación prolongada adicional está dentro del intervalo del 80 ± 20 % en peso, más preferentemente el 80 ± 15 % en peso, y mucho más preferentemente el 80 ± 10 % en peso, y en particular el 80 ± 5 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica o, cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, con base en el peso total de los particulados que contienen el principio farmacológicamente activo.

20 Preferentemente, la relación en peso relativa del material de matriz de liberación prolongada adicional con respecto al principio farmacológicamente activo está dentro del intervalo de 20:1 a 1:20, más preferentemente 15:1 a 1:15, aún más preferentemente 10:1 a 1:10, todavía más preferentemente 7:1 a 1:7, mucho más preferentemente 5:1 a 1:5, y en particular 2:1 a 1:2.

En una realización preferida, la matriz de liberación prolongada de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende un material de matriz de liberación prolongada, que se selecciona de polímeros acrílicos no iónicos, y un material de matriz de liberación prolongada adicional, que es preferentemente una grasa dura de acuerdo con la Ph. Eur. o un polímero que se selecciona del grupo que consiste en polímeros poliméricos acrílicos iónicos, polialquilenglicoles, óxidos de polialquileño, goma de xantano, goma guar, celulosas y derivados de celulosa, donde (i) el contenido en peso relativo del material de matriz de liberación prolongada preferentemente es mayor que el contenido en peso relativo del material de matriz de liberación prolongada adicional; o (ii) el contenido en peso relativo del material de matriz de liberación prolongada preferentemente es idéntico al contenido en peso relativo del material de matriz de liberación prolongada adicional; o (iii) el contenido en peso relativo del material de matriz de liberación prolongada adicional preferentemente es mayor que el contenido en peso relativo del material de matriz de liberación prolongada.

De acuerdo con esta realización, el material de matriz de liberación prolongada adicional también puede comprender una carga/aglutinante, particularmente preferentemente fosfato tricálcico.

Preferentemente, la relación en peso relativa del material de matriz de liberación prolongada adicional con respecto al material de matriz de liberación prolongada de la matriz de liberación prolongada está dentro del intervalo de 20:1 a 1:20, más preferentemente 15:1 a 1:15, aún más preferentemente 10:1 a 1:10, todavía más preferentemente 7:1 a 1:7 o 2:1 a 1:2, incluso más preferentemente 5:1 a 1:5 o 1:1 a 1:6, mucho más preferentemente 3:1 a 1:3 o 1:1,5 a 1:5,5, y en particular 2:1 a 1:2 o 1:2 a 1:5,5.

En una realización preferida, la relación en peso relativo del material de matriz de liberación prolongada adicional con respecto al material de matriz de liberación prolongada de la matriz de liberación prolongada está dentro del intervalo de 1,0: 2,0 \pm 1,8, más preferentemente 1,0: 2,0 \pm 1,6, aún más preferentemente 1,0: 2,0 \pm 1,4, todavía más preferentemente 1,0: 2,0 \pm 1,2, incluso más preferentemente 1,0: 2,0 \pm 1,0, mucho más preferentemente 1,0: 2,0 \pm 0,8, y en particular 1,0: 2,0 \pm 0,6.

En otra realización preferida, la relación en peso relativo del material de matriz de liberación prolongada adicional con respecto al material de matriz de liberación prolongada de la matriz de liberación prolongada está dentro del intervalo de 1,0: 5,0 \pm 3,0, más preferentemente 1,0: 5,0 \pm 2,0, aún más preferentemente 1,0: 5,0 \pm 1,5, todavía más preferentemente 1,0: 5,0 \pm 1,0, incluso más preferentemente 1,0: 5,0 \pm 0,8, mucho más preferentemente 1,0: 5,0 \pm 0,6, y en particular 1,0: 5,0 \pm 0,5.

60 En aún otra realización preferida, la relación en peso relativo del material de matriz de liberación prolongada con respecto al material de matriz de liberación prolongada adicional de la matriz de liberación prolongada está dentro del intervalo de 1,0: 2,0 \pm 1,8, más preferentemente 1,0: 2,0 \pm 1,6, aún más preferentemente 1,0: 2,0 \pm 1,4, todavía más preferentemente 1,0: 2,0 \pm 1,2, incluso más preferentemente 1,0: 2,0 \pm 1,0, mucho más preferentemente 1,0: 2,0 \pm 0,8, y en particular 1,0: 2,0 \pm 0,6.

La forma de dosificación farmacéutica o, cuando es su oligoparticulado o multiparticulado, los particulados de acuerdo con la invención que contienen el principio farmacológicamente activo pueden contener excipientes farmacéuticos adicionales contenidos convencionalmente en formas de dosificación farmacéuticas en cantidades convencionales, tales como antioxidantes, conservantes, lubricantes, plastificantes, cargas, aglutinantes y similares.

El experto en la técnica será capaz con facilidad de determinar excipientes adicionales, así como las cantidades apropiadas de cada uno de estos excipientes. Los ejemplos específicos de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables se describen en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986).

En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica o, cuando es un oligoparticulado o multiparticulado, los particulados de acuerdo con la invención que contienen el principio farmacológicamente activo no contienen un disgregante.

Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica o, cuando es un oligoparticulado o multiparticulado, los particulados de acuerdo con la invención que contienen el principio farmacológicamente activo comprenden además un antioxidante. Los antioxidantes adecuados incluyen ácido ascórbico, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), sales de ácido ascórbico, monoglicérol, ácido fosforoso, vitamina C, vitamina E y derivados de los mismos, benzoato de coniferilo, ácido nordihidroguajarético, ésteres del ácido de galo, bisulfito de sodio, particularmente butilhidroxitolueno o butilhidroxianisol y α -tocoferol. El antioxidante está presente preferentemente en cantidades del 0,01 % en peso al 10 % en peso, más preferentemente del 0,03 % en peso al 5 % en peso, mucho más preferentemente del 0,05 % en peso al 2,5 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y los particulados, respectivamente.

En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica o, cuando es un oligoparticulado o multiparticulado, los particulados de acuerdo con la invención que contienen el principio farmacológicamente activo comprenden además un ácido, preferentemente ácido cítrico. La cantidad de ácido está preferentemente en el intervalo del 0,01 % en peso a aproximadamente el 20 % en peso, más preferentemente en el intervalo del 0,02 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso, y aún más preferentemente en el intervalo del 0,05 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso, y mucho más preferentemente en el intervalo del 0,1 % en peso a aproximadamente el 1,0 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y los particulados, respectivamente.

En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica o, cuando es un oligoparticulado o multiparticulado, los particulados de acuerdo con la invención que contienen el principio farmacológicamente activo contienen al menos un lubricante. En otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica o, cuando es un oligoparticulado o multiparticulado, los particulados de acuerdo con la invención que contienen el principio farmacológicamente activo no contienen lubricante.

Los lubricantes especialmente preferidos se seleccionan de

- estearato de magnesio, estearato de calcio y ácido esteárico;
- ésteres de ácidos grasos de polioxietilenglicérol tales como mezclas de mono-, di- y triésteres de glicérol y di- y monoésteres de macrogoles que tienen pesos moleculares dentro del intervalo de 200 a 4000 g/mol, por ejemplo, macroglicérolcaprilcaprato, macroglicérolaurato, macroglicérolcocoato, macroglicérolinooleato, macrogol-20-glicérolmonoestearato, macrogol-6-glicérolcaprilcaprato, macroglicérololeato; macroglicérollestearato, macroglicérolhidroxiestearato, y macroglicérolrizinooleato;
- glicéridos poliglicolizados, tales como el conocido y disponible comercialmente con el nombre comercial «Labrasol»;
- alcoholes grasos que pueden ser lineales o ramificados, tales como alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol cetilestearílico, 2-octilododecano-1-ol y 2-hexildecano-1-ol y
- polietilenglicoles que tienen un peso molecular entre 10.000 y 60.000 g/mol.

Los lubricantes particularmente preferidos comprenden ácido esteárico, estearato de calcio y alcohol estearílico o una mezcla de los mismos.

Preferentemente, la cantidad del lubricante varía del 0,01 % en peso a aproximadamente el 10 o el 15 % en peso, más preferentemente en el intervalo del 0,05 % en peso a aproximadamente el 7,5 % en peso, mucho más preferentemente en el intervalo del 0,1 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso o el 1,5 % en peso a aproximadamente el 4 % en peso, y en particular en el intervalo del 0,1 % en peso a aproximadamente el 1 % en peso o del 3,5 a aproximadamente el 5,5 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y los particulados, respectivamente.

5 Cuando la forma de dosificación farmacéutica o, cuando es un oligoparticulado o multiparticulado, los particulados de acuerdo con la invención contienen más de un lubricante, preferentemente, la cantidad global del lubricante varía del 3 % en peso a aproximadamente el 20 % en peso, más preferentemente en el intervalo del 5 % en peso a aproximadamente el 15 % en peso, mucho más preferentemente en el intervalo del 7 % en peso a aproximadamente el 12 % en peso, y en particular en el intervalo del 8 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y los particulados, respectivamente.

10 Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica o, cuando es un oligoparticulado o multiparticulado, los particulados de acuerdo con la invención que contienen el principio farmacológicamente activo comprenden además un plastificante. El plastificante mejora la procesabilidad del material de matriz de liberación prolongada y el material de matriz de liberación prolongada adicional, respectivamente. Un plastificante preferido es polialquilenglicol como polietilenglicol, citrato de trietilo (TEC), triacetina, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, ceras y/o ceras microcristalinas. Los plastificantes particularmente preferidos son polietilenglicoles tales como PEG 6000. Los plastificantes preferidos particularmente adicionales comprenden citrato de trietilo (TEC), ácido esteárico, estearato de calcio y alcohol estearílico o una mezcla de los mismos.

20 Preferentemente, el contenido del plastificante está dentro del intervalo del 0,5 al 30 % en peso, más preferentemente del 1,0 al 25 % en peso, aún más preferentemente del 2,5 % en peso al 22,5 % en peso, todavía más preferentemente del 5,0 % en peso al 20 % en peso, mucho más preferentemente del 6 al 20 % en peso y en particular del 7 % en peso al 17,5 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y los particulados, respectivamente.

25 Preferentemente, el contenido del plastificante está dentro del intervalo del 1 al 10 % en peso, más preferentemente del 2 al 8 % en peso, mucho más preferentemente del 3 al 6 % en peso y en particular del 3,5 % en peso al 5,5 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y los particulados, respectivamente.

30 Cuando la forma de dosificación farmacéutica o, cuando es un oligoparticulado o multiparticulado, los particulados de acuerdo con la invención contienen más de un plastificante, preferentemente, la cantidad global del plastificante varía del 3 % en peso a aproximadamente el 20 % en peso, más preferentemente en el intervalo del 5 % en peso a aproximadamente el 15 % en peso, mucho más preferentemente en el intervalo del 7 % en peso a aproximadamente el 12 % en peso, y en particular en el intervalo del 8 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y los particulados, respectivamente.

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

40 Preferentemente, la matriz de liberación prolongada, más preferentemente la totalidad de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, no comprende óxido de polialquileno con un peso molecular promedio en peso de al menos 200.000 g/mol.

45 Preferentemente, la matriz de liberación prolongada, más preferentemente la totalidad de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene más del 20 % en peso, más preferentemente más del 30 % en peso, aún más preferentemente más del 40 % en peso, todavía más preferentemente más del 50 % en peso, mucho más preferentemente más del 60 % en peso, y en particular más del 70 % en peso de compuestos que no son o apenas son solubles en etanol con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

50 Para el fin de la memoria descriptiva, los compuestos que no son, o apenas son, solubles en etanol tienen una solubilidad máxima en etanol acuoso (96 %) a temperatura ambiente de preferentemente menos de 1000 mg/l, más preferentemente menos de 800 mg/l, incluso más preferentemente menos de 500 mg/l, mucho más preferentemente menos de 100 mg/l y en particular menos de 10 mg/l o menos de 1 mg/l.

55 Preferentemente, la matriz de liberación prolongada, más preferentemente la totalidad de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene más del 50 % en peso, más preferentemente más del 60 % en peso, aún más preferentemente más del 70 % en peso, todavía más preferentemente más del 80 % en peso, mucho más preferentemente más del 90 % en peso, y en particular más del 95 % en peso de polímeros que no son, o apenas son, solubles en etanol con respecto a la cantidad global de polímeros contenidos en la forma de dosificación farmacéutica.

60 Los polímeros preferidos que no son, o apenas son, solubles en etanol de acuerdo con la invención son goma de xantano, goma guar y algunos tipos de HPMC. Los expertos conocen qué tipos de HPMC no son, o apenas son, solubles en etanol dentro del sentido de la invención.

En una realización particularmente preferida, la matriz de liberación prolongada, más preferentemente la totalidad de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene polímeros que no son, o apenas son,

solubles en etanol y polímeros que son solubles en etanol, donde la cantidad de polímeros que no son, o apenas son, solubles en etanol con respecto a la cantidad total de polímeros contenidos en la forma de dosificación es del 30 al 100 % en peso, más preferentemente del 50 al 100 % en peso, aún más preferentemente del 60 al 95 % en peso, o del 100 % en peso, todavía más preferentemente del 70 al 90 % en peso o del 100 % en peso, mucho más preferentemente del 80 al 90 % en peso o del 90 al 100 % en peso, y en particular más del 95 % en peso o más del 99 % en peso.

Preferentemente, la matriz de liberación prolongada, más preferentemente la totalidad de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, no comprende polímeros seleccionados del grupo que consiste en óxido de polialquileno tales como óxido de polimetileno, óxido de polietileno y óxido de polipropileno; polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, policarbonato, poliestireno, polivinilpirrolidona, poli(alk)acrilato, poli(ácidos grasos hidroxilo) tales como por ejemplo, poli(3-hidroxi butirato-co-3-hidroxi valerato), (Biopol®), poli(ácido hidroxivalérico), policaprolactona, alcohol polivinílico, poliésteramida, succinato de polietileno, polilactona, poliglicolida, poliuretano, poliamida, polilactida, poliactal (por ejemplo, polisacáridos opcionalmente con cadenas laterales modificadas), polilactida/glicolida, polilactona, poliglicolida, polioctoéster, polianhídrido, polímeros de bloque de polietilenglicol y tereftalato de polibutileno (Polyactive®), polianhídrido (Polifeprosan), copolímeros de los mismos, copolímeros de bloque de los mismos (por ejemplo, Poloxamer®) y mezclas de al menos dos de los polímeros indicados.

En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención no contiene sustancias que irriten los conductos nasales y/o la faringe, es decir, sustancias que, cuando se administran por medio de los conductos nasales y/o la faringe, llevan a cabo una reacción física que es demasiado desagradable para el paciente de modo que no desea o no puede continuar la administración, por ejemplo, quemaduras, o que contrarresta fisiológicamente la ingestión del compuesto activo correspondiente, por ejemplo, debido a secreción nasal aumentada o estornudo. Los ejemplos adicionales de sustancias que irritan los conductos nasales y/o la faringe son aquellas que provocan quemaduras, prurito, incontinencia o estornudos, formación aumentada de secreciones o una combinación de al menos dos de estos estímulos. Las sustancias correspondientes y las cantidades de las mismas que se van a usar convenientemente se conocen por el experto en la técnica. Algunas de las sustancias las cuales irritan los conductos nasales y/o la faringe en consecuencia se basan en uno o más constituyentes de una o más partes de planta de un fármaco de sustancia picante. Los fármacos de sustancia picante correspondientes se conocen por se por los expertos en la técnica y se describen, por ejemplo, en "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" por el Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2ª., edición revisada, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-Nueva York, 1982, páginas 82 y siguientes. La descripción correspondiente se introduce en la presente como referencia y se considera que es parte de la descripción.

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención además preferentemente no contiene antagonistas para el principio farmacológicamente activo, preferentemente antagonistas contra sustancias psicotrópicas, en particular antagonistas contra opiáceos. Los antagonistas adecuados para un principio farmacológicamente activo dado se conocen por los expertos en la técnica y pueden estar presentes como tales o en forma de derivados correspondientes, en particular ésteres o éteres, o en cada caso en forma de compuestos fisiológicamente aceptables correspondientes, en particular en forma de las sales o solvatos de los mismos. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención preferentemente no contiene antagonistas que se seleccionen de entre el grupo que comprende naloxona, naltrexona, nalmeveno, nalida, nalmexona, nalorfina o nalufina, en cada caso opcionalmente en forma de un compuesto fisiológicamente aceptable correspondiente, en particular en la forma de una base, una sal o solvato; y no contiene neurolépticos, por ejemplo, un compuesto seleccionado de entre el grupo que comprende haloperidol, prometacina, flufenazina, ferfenazina, levomepromazina, tioridazina, perazina, clorpromazina, clorprotixina, zuclopentixol, flupentixol, protipendilo, zotepina, benperidol, pipamperona, melperona y bromperidol.

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención no contiene además preferentemente eméticos. Los eméticos se conocen por los expertos en la técnica y pueden estar presentes como tales o en forma de derivados correspondientes, en particular ésteres o éteres, o en cada caso en forma de compuestos fisiológicamente aceptables correspondientes, en particular en forma de las sales o solvatos de los mismos. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención no contiene preferentemente eméticos en base a uno o más constituyentes de raíz de ipecacuanha (ipecac), por ejemplo, con base en el constituyente emetina como se describe, por ejemplo, en "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" por el Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2ª., edición revisada, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Nueva York, 1982. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención preferentemente tampoco contiene apomorfina como emético.

Finalmente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención preferentemente tampoco contiene sustancia amarga. Las sustancias amargas y las cantidades eficaces para su uso se pueden encontrar en el documento US-2003/0064099 A1. Los ejemplos de sustancias amargas son aceites aromáticos tales como aceite de menta, aceite de eucalipto, aceite de almendras amargas, mentol, sustancias con aroma de frutas, sustancias con aroma de limón, naranja, lima, toronja o mezclas de los mismos y/o benzoato de denatonio.

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, por consiguiente, preferentemente no contiene sustancias que irriten los conductos nasales y/o la faringe, ni antagonistas para el principio farmacológicamente activo, ni eméticos, ni sustancias amargas.

- 5 La matriz de liberación prolongada de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona liberación prolongada del principio farmacológicamente activo.

Para el propósito de la memoria descriptiva, «liberación prolongada» preferentemente significa un producto donde la velocidad de liberación del compuesto activo de la formulación después de la administración se ha reducido con el tiempo, con el fin de mantener actividad terapéutica, para reducir los efectos tóxicos, o por algún otro propósito terapéutico, tal como reducir la frecuencia de dosificación.

Preferentemente, en condiciones fisiológicas, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se ha liberado después de 30 minutos del 0,1 al 75 %, después de 240 minutos del 0,5 al 95 %, después de 480 minutos del 1,0 al 100 %, y después de 720 minutos, del 2,5 al 100 % del principio farmacológicamente activo (A). Se resumen los perfiles de liberación adicionalmente preferidos R₁ a R₆ en la tabla aquí a continuación [todos los datos en % en peso de principio farmacológicamente activo liberado]:

tiempo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
60 min	0-30	0-50	0-50	15-25	20-30	20-50
120 min	0-40	0-75	0-75	25-40	35-50	40-75
240 min	3-55	3-95	10-95	40-70	55-75	60-95
480 min	10-65	10-100	35-100	60-90	80-95	80-100
720 min	20-75	20-100	55-100	70-100	90-100	90-100
960 min	30-88	30-100	70-100	>80	95-100	
1440 min	50-100	50-100	>90			
2160 min	>80	>80				

- 30 Se resumen los perfiles de liberación adicionalmente preferidos R₇ a R₁₃ en la tabla aquí a continuación [todos los datos en % en peso de principio farmacológicamente activo liberado]:

tiempo	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃
30 min	17,5±7,5	17,5±6,5	17,5±5,5	17,5±4,5	17,5±3,5	17,5±2,5	15±6,5
60 min	27,0±8,0	27,0±7,0	27,0±6,0	27,0±5,0	27,0±4,0	27,0±3,0	20±7,0
120 min	41,5±9,5	41,5±8,5	41,5±7,5	41,5±6,5	41,5±5,5	41,5±4,5	25±8,5
240 min	64,5±12,5	64,5±11,5	64,5±10,5	64,5±9,5	64,5±8,5	64,5±7,5	37±11,5
480 min	88,0±12,0	88,0±11,0	88,0±10,0	88,0±9,0	88,0±8,0	88,0±7,0	50±11,0
720 min	96,0±9,0	96,0±8,0	96,0±7,0	96,0±6,0	96,0±5,0	96,0±4,0	58±8,0
840 min	97,5±7,5	97,5±6,5	97,5±5,5	97,5±4,5	97,5±3,5	97,5±2,5	67±15

Preferentemente, el perfil de liberación, el principio farmacológicamente activo y los excipientes farmacéuticos de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención son estables tras el almacenamiento, preferentemente tras el almacenamiento a temperatura elevada, por ejemplo, 40 °C, durante 3 meses en recipientes sellados.

En relación con el perfil de liberación, «estable» significa que, cuando se compara el perfil de liberación inicial, con el perfil de liberación después del almacenamiento, en cualquier punto de tiempo dado, los perfiles de liberación se desvían entre sí en no más del 20 %, más preferentemente no más del 15 %, aún más preferentemente no más del 10 %, todavía más preferentemente no más del 7,5 %, mucho más preferentemente no más del 5,0 % y en particular no más del 2,5 %.

En relación con el fármaco y los excipientes farmacéuticos, «estable» significa que las formas de dosificación farmacéuticas satisfacen los requerimientos de EMEA respecto a la semivida de los productos farmacéuticos.

Se conocen condiciones *in vitro* adecuadas por los expertos en la técnica. A este respecto, se puede hacer referencia, por ejemplo, a la Eur. Ph. Preferentemente, el perfil de liberación se mide en las siguientes condiciones: Aparato de paletas equipado sin inmersor, 50 rpm, 37±5 °C, 900 ml de fluido intestinal simulado a pH 6,8 (tampón fosfato) o pH 4,5. En una realización preferida, la velocidad rotacional de la paleta se aumenta en 75 rpm.

En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está adaptada para administración una vez al día. En otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está adaptada para administración dos veces al día. En aún otra realización preferida, la forma de

dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está adaptada para administración tres veces al día. Todavía en otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está adaptada para administración más frecuentemente de tres veces al día, **por ejemplo**, 4 veces al día, 5 veces al día, 6 veces al día, 7 veces al día u 8 veces al día.

5

Para el propósito de la memoria descriptiva, «dos veces al día» significa intervalos de tiempo iguales o casi iguales, es decir, de aproximadamente cada 12 horas, o intervalos de tiempo diferentes, por ejemplo 8 y 16 horas o 10 y 14 horas, entre las administraciones individuales.

10 Para el propósito de la memoria descriptiva, «tres veces al día» significa intervalos de tiempo iguales o casi iguales, es decir, de aproximadamente cada 8 horas, o intervalos de tiempo diferentes, por ejemplo 6, 6 y 12 horas o 7, 7 y 10 horas, entre las administraciones individuales.

La matriz de liberación prolongada de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención no solo
15 proporciona liberación prolongada del principio farmacológicamente activo, sino que adicionalmente proporciona resistencia a la manipulación en términos de resistencia contra extracción por disolventes, resistencia contra la molienda y resistencia contra la descarga rápida de la dosis en etanol acuoso.

Como se usa en el presente documento, el término «resistente a la manipulación» se refiere a formas de
20 dosificación farmacéuticas que son resistentes a conversión en una forma adecuada para uso indebido o para abuso, particularmente para administración nasal y/o intravenosa, por medios convencionales.

A este respecto, cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, como tal puede ser triturable por medios convencionales, tales como molienda en un mortero o trituración por medio de un
25 martillo. Sin embargo, cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, los particulados que contienen el principio farmacológicamente activo presentan propiedades mecánicas de manera que no pueden pulverizarse por medios convencionales de modo adicional. Dado que las partículas son de tamaño macroscópico y contienen el principio farmacológicamente activo, no pueden administrarse por vía nasal, lo que hace que la forma de dosificación farmacéutica sea resistente a la manipulación.

30

Además, cuando se intenta alterar las formas de dosificación farmacéuticas por medio de un martillo o mortero, los particulados tienden a adherirse entre sí, formando de este modo agregados y aglomerados, respectivamente, que son de un tamaño más grande que los particulados no tratados.

35 La matriz de liberación prolongada o la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona resistencia contra extracción por disolventes.

Preferentemente, cuando se intenta manipular la forma de dosificación farmacéutica para preparar una formulación adecuada para abuso por administración intravenosa, la parte líquida de la formulación que se puede separar del
40 resto por medio de una jeringa a temperatura ambiente es la menor posible, preferentemente contiene no más del 45 o el 40 % en peso, más preferentemente no más del 35 % en peso, aún más preferentemente no más del 30 % en peso, todavía más preferentemente no más del 25 % en peso, incluso más preferentemente no más del 20 % en peso, mucho más preferentemente no más del 15 % en peso y en particular no más del 10 % en peso del principio farmacológicamente activo contenido originalmente.

45

Preferentemente, esta propiedad se prueba: (i) suministrando una forma de dosificación farmacéutica que está intacta o que ha sido triturada manualmente por medio de dos cucharas en 5 ml de disolvente, ya sea agua purificada o etanol acuoso (40 % en volumen), (ii) permitiendo que la dispersión repose durante 10 min a temperatura ambiente, (iii) extrayendo el líquido caliente con una jeringa (aguja 21G equipada con un filtro de
50 cigarro), y (iv) determinando la cantidad de principio farmacológicamente activo contenido en el líquido dentro de la jeringa.

La matriz de liberación prolongada de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona resistencia contra la molienda.

55

Preferentemente, cuando una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se trata con un molino de café comercial, preferentemente tipo Bosch MKM6000, 180W, Typ KM13 durante 2 minutos, el 42±17,5 % en peso, más preferentemente el 42±15 % en peso, aún más preferentemente el 42±12,5 % en peso, todavía más preferentemente el 42±10 % en peso, incluso más preferentemente el 42±7,5 % en peso, mucho más
60 preferentemente el 42±5 % en peso, y en particular el 42±2,5 % en peso, del peso total del material obtenido de este modo no pasa un tamiz que tiene un tamaño de malla de 1.000 mm.

Preferentemente, cuando una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se trata con un molino de café comercial, preferentemente tipo Bosch MKM6000, 180W, Typ KM13, durante 2 minutos, el 57±17,5 % en

peso, más preferentemente el 57±15 % en peso, aún más preferentemente el 57±12,5 % en peso, todavía más preferentemente el 57±10 % en peso, incluso más preferentemente el 57±7,5 % en peso, mucho más preferentemente el 57±5 % en peso, y en particular el 57±2,5 % en peso, del peso total del material obtenido de este modo no pasa un tamiz que tiene un tamaño de malla de 1.000 mm.

5 Preferentemente, cuando una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se trata con un molino de café comercial, preferentemente tipo Bosch MKM6000, 180W, Typ KM13, durante 2 minutos, al menos el 50 % en peso, más preferentemente al menos el 55 % en peso, aún más preferentemente al menos el 60 % en peso, todavía más preferentemente al menos el 65 % en peso, incluso más preferentemente al menos el 70 % en peso, mucho más preferentemente al menos el 75 % en peso, y en particular al menos el 80 % en peso, del peso total del material obtenido de este modo no pasa un tamiz que tiene un tamaño de malla de 1.000 mm.

Las distribuciones de tamaño de partícula de la forma de dosificación farmacéutica molida preferentemente se determinan por análisis de tamiz.

15 En una realización preferida, más del 55 %, más preferentemente más del 60 %, aún más preferentemente más del 65 %, todavía más preferentemente más del 70 %, mucho más preferentemente 75 % y en particular más del 80 % de las partículas de la forma de dosificación farmacéutica molida tienen un tamaño en el intervalo de 0,2 a 3,3 nm, más preferentemente de 0,4 a 3,1 nm, mucho más preferentemente de 0,6 a 2,9 y en particular de 0,7 a 2,8 nm.

20 Las distribuciones de partícula preferidas P₁ a P₆ se resumen en la tabla a continuación:

	cantidad en %					
tamaño de partícula [nm]	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅	P ₆
<0,045	0,5±0,4	0,1±0,09	0,3±0,29	0,3±0,29	0,3±0,29	0,3±0,29
0,045-0,063	0,5±0,4	0,3±0,29	0,3±0,29	0,3±0,29	0,3±0,29	0,3±0,29
0,063-0,090	0,5±0,4	0,3±0,29	0,3±0,29	1,0±0,9	0,3±0,29	0,3±0,29
0,090-0,125	0,5±0,4	0,3±0,29	0,3±0,29	1,0±0,9	0,3±0,29	1,0±0,9
0,125-0,180	0,5±0,4	3,0±2,9	2,0±1,5	2,0±1,5	1,0±0,9	1,0±0,9
0,180-0,250	1,5±1,4	1,0±0,8	2,0±1,5	1,0±0,9	2,0±1,5	1,0±0,9
0,250-0,355	4,0±3,5	5,0±4,0	4,0±3,5	3,5±2,5	5,0±4,0	3,0±2,9
0,355-0,500	7,0±6,0	5,0±4,0	6,0±4,5	7,0±6,0	7,0±6,0	7,0±6,0
0,500-0,710	11,0±8,0	9,0±7,0	11,0±8,0	10,0±7,0	13,0±10,0	9,0±7,0
0,710-1,000	15,0±12,0	10,0±7,0	17,0±14,0	18,0±15,0	18,0±15,0	13,0±10,0
1,000-1,400	20,0±17,0	18,0±15,0	23,0±20,0	28,0±25,0	25,0±22,0	20,0±17,0
1,400-2,000	23,0±20,0	19,0±16,0	12,0±9,0	18,0±15,0	10,0±7,0	22,0±19,0
2,000-2,800	13,0±10,0	16,0±13,0	13,0±10,0	11,0±8,0	14,0±11,0	12,0±9,0
2,800-4,000	1,0±0,8	14,0±11,0	12,0±9,0	0,3±0,29	4,0±3,5	9,0±7,0
>4,00	0,5±0,45	0,3±0,29	0,3±0,29	0,5±0,45	0,3±0,29	0,5±0,45

En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es monolítica y tiene una resistencia a la ruptura de al menos 300 N. En otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es un oligoparticulado o multiparticulado, donde al menos una fracción de las partículas individuales, es decir, al menos un único particulado dentro de la mezcla de particulados, tiene una resistencia a la ruptura de al menos 300 N.

Preferentemente, las propiedades mecánicas, particularmente la resistencia a la ruptura se basa sustancialmente en la presencia y distribución espacial del material de matriz de liberación prolongada, aunque su mera presencia típicamente no es suficiente para lograr dichas propiedades. Las propiedades mecánicas ventajosas pueden no obtenerse automáticamente al procesar solo el principio farmacológicamente activo, el material de matriz de liberación prolongada, opcionalmente el material de matriz de liberación prolongada adicional y opcionalmente excipientes adicionales por medio de procedimientos convencionales para la preparación de formas de dosificación farmacéuticas. De hecho, los aparatos adecuados habitualmente deben seleccionarse para la preparación y se deben ajustar los parámetros de procesamiento críticos, particularmente presión/fuerza, temperatura y tiempo. Por lo tanto, incluso aunque se utilicen aparatos convencionales, los protocolos de procedimiento habitualmente deben adaptarse con el fin de satisfacer los criterios requeridos.

En general, las propiedades deseadas se pueden obtener únicamente si, durante la preparación de la forma de dosificación farmacéutica,

- los componentes adecuados
 - en cantidades adecuadas
- se exponen a

- una presión suficiente
- a una temperatura suficiente
- durante un periodo de tiempo suficiente.

5 Por lo tanto, independientemente del aparato que se utilice, los protocolos de proceso se deben adaptar con el fin de satisfacer los criterios requeridos. Por lo tanto, la resistencia a la ruptura puede separarse de la composición.

La forma de dosificación farmacéutica o, cuando es un oligoparticulado o multiparticulado, los particulados de acuerdo con la invención que contienen el principio farmacológicamente activo tienen una resistencia a la ruptura de
10 al menos 300 N, al menos 400 N, o al menos 500 N, preferentemente al menos 600 N, más preferentemente al menos 700 N, aún más preferentemente al menos 800 N, todavía más preferentemente al menos 1000 N, mucho más preferentemente al menos 1250 N y en particular al menos 1500 N.

15 Cuando la forma de dosificación farmacéutica es un comprimido oblongo, preferentemente las resistencias a la ruptura de la forma de dosificación farmacéutica transversales y longitudinales son cada una al menos 200 N, al menos 300 N, al menos 400 N, al menos 500 N, al menos 600 N, al menos 700 N, al menos 800 N, al menos 1000 N o al menos 1500 N.

20 La «resistencia a la ruptura» (resistencia a la trituración) de una forma de dosificación farmacéutica y de un particulado se conoce por el experto. A este respecto, se puede hacer referencia, por ejemplo, a W.A. Ritschel, Die Tablette, 2. Auflage, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2002; H Liebermann y col., Pharmaceutical dosage forms: Pharmaceutical dosage forms, Vol. 2, Informa Healthcare; 2 edición, 1990; y Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Informa Healthcare; 1 edición.

25 Para el propósito de la memoria descriptiva, la resistencia a la ruptura preferentemente se define como la cantidad de fuerza que se necesita para fracturar una forma de dosificación farmacéutica y un particulado, respectivamente (= fuerza de ruptura). Por lo tanto, para el propósito de la memoria descriptiva, una forma de dosificación farmacéutica y un particulado, respectivamente, preferentemente no presentan resistencia a la ruptura deseada cuando se rompen, es decir, se fracturan en al menos dos partes independientes que se separan entre sí. No obstante, en otra
30 realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica y el particulado, respectivamente, se consideran como rotos si la fuerza disminuye en un 25 % (valor umbral) de la fuerza más alta medida durante la medición (véase más adelante).

Las formas de dosificación farmacéuticas y los particulados, respectivamente, de acuerdo con la invención, se
35 distinguen de las formas de dosificación farmacéuticas convencionales y los particulados, respectivamente en que, debido a su resistencia a la ruptura, no pueden pulverizarse por la aplicación de fuerza con medios convencionales, tales como, por ejemplo, un mortero, un martillo, un mazo u otro medio de pulverización habitual, en particular dispositivos desarrollados para este propósito (tritadores de formas de dosificación farmacéuticas). A este respecto, el término «pulverización» significa descomposición en partículas pequeñas. El evitar la pulverización
40 virtualmente descarta el abuso por vía oral o parenteral, en particular intravenosa o nasal.

Las formas de dosificación farmacéuticas convencionales y los particulados, respectivamente, tienen típicamente una resistencia a la ruptura muy por debajo de 200 N.

45 La resistencia a la ruptura de las formas de dosificación farmacéuticas redondas convencionales/particulados se puede calcular de acuerdo con la siguiente fórmula empírica:

$$\text{Resistencia a la ruptura [en N]} = 10 \times \text{Diámetro de la forma de dosificación farmacéutica/particulado [en mm]}$$

50 Por lo tanto, de acuerdo con dicha fórmula empírica, una forma de dosificación farmacéutica redonda/particulado que tiene una resistencia a la ruptura de al menos 300 N requerirá un diámetro de al menos 30 mm. Sin embargo, tal particulado no puede tragarse, y mucho menos una forma de dosificación farmacéutica que contenga una pluralidad de tales particulados. La fórmula empírica anterior preferentemente no se aplica a la forma de dosificación farmacéutica y el particulado, respectivamente, de acuerdo con la invención, que no son convencionales, más bien
55 son especiales.

Además, la fuerza media de masticado real es de aproximadamente 220 N (véase, por ejemplo, P.A. Proeschel y col., J Dent Res, 2002, 81(7), 464-468). Esto significa que las formas de dosificación farmacéuticas convencionales y los particulados, respectivamente, que tengan una resistencia a la ruptura muy por debajo de 200 N pueden
60 triturarse por masticado espontáneo, mientras que las formas de dosificación farmacéuticas y particulados, respectivamente, de acuerdo con la invención preferentemente no.

Aun adicionalmente, cuando se aplica una aceleración gravitacional de aproximadamente $9,81 \text{ m/s}^2$, 300 N corresponden a una fuerza gravitacional de más de 30 kg, es decir, la forma de dosificación farmacéutica y el

particulado, respectivamente, de acuerdo con la invención pueden resistir preferentemente un peso de más de 30 kg sin pulverizarse.

Los procedimientos para medir la resistencia a la ruptura se conocen por los expertos en el ámbito. Los dispositivos
5 adecuados están disponibles comercialmente.

Por ejemplo, la resistencia a la ruptura (resistencia a la trituración) se puede medir de acuerdo con la Eur. Ph. 5.0, 2.9.8 o 6.0, 2.09.08 «Resistencia a la trituración de las formas de dosificación farmacéuticas». Los particulados se pueden someter a una prueba de resistencia a la ruptura igual o similar que la forma de dosificación farmacéutica.

10 La prueba está diseñada para determinar, en condiciones definidas, la resistencia a la trituración de formas de dosificación farmacéutica y particulados individuales, respectivamente, medidos por la fuerza necesaria para romperlos mediante trituración. El aparato consiste en 2 mordazas orientadas una hacia la otra, una de las cuales se mueve hacia la otra. Las superficies planas de las mordazas son perpendiculares a la dirección de movimiento. Las superficies de trituración de las mordazas son planas y más grandes que la zona de contacto con la forma de
15 dosificación farmacéutica y el particulado individual, respectivamente. El aparato se calibra usando un sistema con una precisión de 1 Newton. La forma de dosificación farmacéutica y el particulado, respectivamente, se colocan entre las mordazas, teniendo en cuenta, cuando sea aplicable, la forma, la marca de ruptura y la inscripción; para cada medición, la forma de dosificación farmacéutica y el particulado, respectivamente, se orientan de la misma manera con respecto a la dirección de la aplicación de la fuerza (y la dirección de extensión donde se va a medir la
20 resistencia a la ruptura). La medición se realiza en 10 formas de dosificación farmacéuticas y particulados, respectivamente, teniendo cuidado de que todos los fragmentos sean retirados antes de cada determinación. El resultado se expresa como la media, valores mínimo y máximo de las fuerzas medidas, todas expresadas en Newton.

25 Una descripción similar de la resistencia a la ruptura (fuerza de ruptura) se puede encontrar en la USP. La resistencia a la ruptura, como alternativa, se puede medir de acuerdo con el procedimiento descrito en la presente donde se indica que la fuerza a la ruptura es la fuerza que se requiere para hacer que una forma de dosificación farmacéutica y un particulado, respectivamente, fallen (es decir, se rompan) en un plano específico. Las formas de dosificación farmacéuticas y los particulados, respectivamente, generalmente se colocan entre dos platinas, una de
30 las cuales se mueve para aplicar fuerza suficiente a la forma de dosificación farmacéutica y particulado, respectivamente, para causar una fractura. Para las formas de dosificación farmacéuticas y particulados redondos convencionales (de sección transversal circular), respectivamente, la carga se produce a través de su diámetro (algunas veces denominado como carga diametral), y la fractura se produce en el plano. La fuerza de ruptura de las formas de dosificación farmacéuticas y particulados, respectivamente, se denominan comúnmente dureza en la
35 bibliografía farmacéutica; no obstante, el uso de este término es erróneo. En la ciencia de materiales, el término dureza se refiere a la resistencia de una superficie a la penetración o ranurado por una sonda pequeña. El término resistencia a la trituración también se utiliza con frecuencia para describir la resistencia de formas de dosificación farmacéuticas y particulado, respectivamente, a la aplicación de una carga compresiva. Aunque este término describe la verdadera naturaleza de la prueba con más precisión que la dureza, implica que las formas de
40 dosificación farmacéuticas y el particulado, respectivamente, en realidad se trituran durante la prueba, lo cual, con frecuencia, no es el caso.

Como alternativa, la resistencia a la ruptura (resistencia a la trituración) se puede medir de acuerdo con el documento WO 2008/107149, que se puede considerar como una modificación del procedimiento descrito en la Eur.

45 Ph. El aparato utilizado para la medición preferentemente es un medidor de materiales «Zwick Z 2.5», $F_{\text{máx}} = 2,5 \text{ kN}$ con una carrera máxima de 1150 mm, que puede ajustarse con una columna y un husillo, un espacio libre inferior a 100 mm y una velocidad de prueba ajustable entre 0,1 y 800 mm/min junto con el software testControl. La medición se realiza utilizando un pistón de presión con insertos atornillados y un cilindro (diámetro 10 mm), un transductor de fuerza, $F_{\text{máx}} = 1 \text{ kN}$, diámetro = 8 mm, clase 0,5 de 10 N, clase 1 de 2 N con respecto a la ISO 7500-1, con certificado
50 de prueba del fabricante M de acuerdo con la norma DIN 55350-18 (fuerza bruta de Zwick $F_{\text{máx}} = 1,45 \text{ kN}$) (todos los aparatos de Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Alemania) con N.º de orden BTC-FR 2,5 TH. D09 para el aparato de medida, N.º de orden BTC-LC 0050N. P01 para el transductor de fuerza, N.º de orden BO 70000 S06 para el dispositivo de centrado.

55 En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica y el particulado, respectivamente, se considera que se rompen si se fracturan en al menos dos piezas separadas.

La forma de dosificación farmacéutica y el particulado, respectivamente, de acuerdo con la invención preferentemente presentan una resistencia mecánica sobre un intervalo de temperatura amplio, además de la
60 resistencia a la ruptura (resistencia a la trituración) opcionalmente también una dureza suficiente, resistencia al impacto, elasticidad al impacto, resistencia a la tracción y/o módulo de elasticidad, opcionalmente también a bajas temperaturas (por ejemplo, por debajo de $-24 \text{ }^\circ\text{C}$, por debajo de $-40 \text{ }^\circ\text{C}$ o posiblemente incluso en nitrógeno líquido), para que sea virtualmente imposible que se pulverice mediante masticado espontáneo, molienda en un mortero, martilleo, etc. Por lo tanto, preferentemente, la resistencia a la ruptura comparativamente alta de la forma de

dosificación farmacéutica y el particulado, respectivamente, de acuerdo con la invención, se mantiene incluso a temperaturas bajas o muy bajas, por ejemplo, cuando la forma de dosificación farmacéutica se enfría inicialmente para aumentar su condición quebradiza, por ejemplo, a temperaturas inferiores a -25 °C, inferiores a -40 °C o incluso en nitrógeno líquido.

5

La forma de dosificación farmacéutica y el particulado, respectivamente, de acuerdo con la invención se caracterizan por cierto grado de resistencia a la ruptura. Esto no significa que también deban presentar cierto grado de dureza. La dureza y la resistencia a la ruptura son propiedades físicas diferentes. Por lo tanto, la resistencia a la manipulación de la forma de dosificación farmacéutica no necesariamente depende de la dureza de la forma de dosificación farmacéutica y el particulado, respectivamente. Por ejemplo, debido a su resistencia a la ruptura, resistencia al impacto, módulo de elasticidad y resistencia a la tracción, respectivamente, la forma de dosificación farmacéutica y el particulado, respectivamente, preferentemente se pueden deformar, por ejemplo, plásticamente cuando se ejerce una fuerza externa, por ejemplo utilizando un martillo, pero no se pueden pulverizar, es decir, triturar en un número alto de fragmentos. En otras palabras, la forma de dosificación farmacéutica y el material particulado, respectivamente, de acuerdo con la invención se caracterizan por cierto grado de resistencia a la ruptura pero no necesariamente también por cierto grado de formas de estabilidad.

Por lo tanto, en el significado de la memoria descriptiva, una forma de dosificación farmacéutica y un particulado, respectivamente, que se deforma cuando se expone a una fuerza en una dirección de extensión particular pero que no se rompe (deformación plástica o flujo plástico) preferentemente se considera que tiene la resistencia a la ruptura deseada en la dirección de extensión.

Las formas de dosificación farmacéuticas y particulados preferidos, son aquellos que tienen una resistencia a la tracción adecuada, de acuerdo con la determinación por el método de prueba aceptado actualmente en la técnica. Las formas de dosificación farmacéuticas y particulados preferidos adicionales, respectivamente son aquellos que tienen un módulo de Young de acuerdo con la determinación por un método de prueba conocido en la técnica. Las formas de dosificación farmacéuticas aun adicionalmente preferidas y los particulados, respectivamente, son aquellos que tienen una elongación en la ruptura aceptable.

La matriz de liberación prolongada de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona resistencia contra la descarga rápida de la dosis en etanol acuoso.

La forma de dosificación farmacéutica se puede ensayar *in vitro* usando etanol/fluido gástrico simulado del 0 %, 20 % y del 40 % para evaluar la capacidad de extracción en alcohol. La prueba preferentemente se realiza utilizando procedimientos estándar, por ejemplo, Aparato 1 de USP (canasta) o aparato 2 de USP (paleta), por ejemplo, a 50 rpm en, por ejemplo, 500 ml de medio a 37 °C, usando un espectrómetro Perkin Elmer UV/VIS Lambda 20, UV a una longitud de onda apropiada para la detección del principio farmacológicamente activo presente en la misma. Los puntos de tiempo de muestra preferentemente incluyen 0,5 y 1 hora.

Preferentemente, cuando se compara con el perfil de liberación *in vitro* a 37 °C en fluido gástrico simulado con este perfil de liberación *in vitro* en etanol/fluido gástrico simulado (40 % en volumen) a 37 °C, la liberación *in vitro* en etanol/fluido gástrico simulado (40 % en volumen) preferentemente no se acelera sustancialmente en comparación con la liberación *in vitro* en fluido gástrico simulado. Preferentemente, a este respecto, «sustancialmente» significa que en cualquier punto de tiempo dado la liberación *in vitro* en etanol/fluido gástrico simulado (40 % en volumen) se desvía relativamente de la liberación *in vitro* en fluido gástrico simulado en no más de +25 %, más preferentemente no más de +20 %, aún más preferentemente no más de +15 %, todavía más preferentemente no más de +10 %, incluso más preferentemente no más de +7,5 %, mucho más preferentemente no más de +5,0 % y en particular no más de +2,5 %.

Una aceleración relativa sustancial de la liberación *in vitro* en etanol/fluido gástrico simulado (40 % en volumen) en comparación con la liberación *in vitro* en fluido gástrico simulado se evita de acuerdo con la invención. No obstante, puede ser posible, e incluso puede ser deseable, una deceleración relativa sustancial de la liberación *in vitro* en etanol/fluido gástrico simulado (40 % en volumen) en comparación con la liberación *in vitro* en fluido gástrico simulado, por ejemplo, una desviación relativa en -25 % o más.

55

El principio farmacológicamente activo no se limita particularmente.

En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica contiene únicamente un principio farmacológicamente activo único. En otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica contiene una combinación de dos o más principios farmacológicamente activos.

Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende un principio farmacológicamente activo que tiene potencial para abuso y potencial para descarga rápida de la dosis en etanol. Los principios activos con potencial para ser susceptibles de abuso se conocen por los expertos en la técnica y

comprenden, por ejemplo, tranquilizantes, estimulantes, barbitúricos, narcóticos, opiáceos o derivados de opiáceos.

Preferentemente, el principio farmacológicamente activo presenta acción psicotrópica.

- 5 Preferentemente, el principio farmacológicamente activo se selecciona del grupo que consiste en opiatos, opiáceos, estimulantes, tranquilizantes y otros narcóticos.

De manera particularmente preferible, el principio farmacológicamente activo es un opiáceo. De acuerdo con el índice ATC, los opiáceos se dividen en alcaloides de opio naturales, derivados de fenilpiperidina, derivados de difenilpropilamina, derivados de benzomorfolano, derivados de oripavina, derivados de morfina y otros.

Los siguientes opiatos, opiáceos, tranquilizantes u otros narcóticos son sustancias con una acción psicotrópica, es decir, tienen un potencial de abuso y, por lo tanto, preferentemente están contenidos en la forma de dosificación farmacéutica y los particulados, respectivamente: alfentanilo, alobarbitol, alilprodina, alfaprodina, alprazolam, anfepramona, anfetamina, anfetaminilo, amobarbitol, anileridina, apocodeína, axomadol, barbital, bemidona, bencilmorfina, becitramida, bromazepam, brotizolam, buprenorfina, butobarbitol, butorfanol, camazepam, carfentanilo, catina/D-norpseudoefedrina, clordiazepóxido, clobazam, clodofanol, clonazepam, clonitazeno, clorazepato, clotiazepam, cloxazolam, cocaína, codeína, codeína, ciclobarbitol, ciclofano, ciprofenorina, delozepam, desomorfinina, dextromorfolano, dextropropoxifeno, dezocina, diampromida, diamorfolano, diazepam, dihidrocodeína, dihidromorfina, dihidromorfolano, dimenoxadol, dimefetamol, dimetiltiambuteno, dioxafetilbutirato, dipipanona, dronabinol, eptazocina, estazolam, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, loflazepato de etilo, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, faxeladol, fencamfamina, fenetilina, fempipramida, fenproporex, fentanilo, fludiazepam, flunitrazepam, fluxazepam, halazepam, haloxazolam, heroína, hidrocodona, hidromorfolano, hidroxipetidina, isometadona, hidroximetilmorfina, ketazolam, ketobemidona, levacetilmetadol (LAAM), levometadona, levorfanol, levofenacilmorfano, levoxemacina, dimesilato de lisdexamfetamina, lofentanilo, loprazolam, lorazepam, lormetazepam, mazindol, medazepam, mefenorex, meperidina, meprobamato, matapona, meptazinol, metazocina, metilmorfina, metamfetamina, metadona, metacualona, 3-metilfentanilo, 4-metilfentanilo, metilfenidato, metilfenobarbitol, metilprilon, metopona, midazolam, modafinilo, morfina, mirofina, nabilona, nalbufeno, nalorfina, narceína, nicomorfina, nimetazepam, nitrazepam, nordazepam, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, opio, oxazepam, oxazolam, oxicodona, oximorfona, Papaver somniferum, papaveretum, pernolina, pentazocina, pentobarbitol, petidina, fenadoxona, fenomorfolano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, folcodeína, fenmetrazina, fenobarbitol, fentermina, pinazepam, pipradol, piritramida, prazepam, profadol, proheptazina, promedol, properidina, propoxifeno, remifentanilo, secbutabarbitol, secobarbitol, sufentanilo, tapentadol, temazepam, tetrazepam, tilidina (cis y trans), tramadol, triazolam, vinilbital, N-(1-metil-2-piperidinoetil)-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-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol, (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-ciclohexano-1,3-diol, preferentemente como racemato, 2-(4-isobutilfenil)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)fenilo, 2-(6-metoxi-naftalen-2-il)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohex-1-enil)fenilo, 2-(6-metoxi-naftalen-2-il)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)fenilo, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-trifluorometil-benzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-trifluorometil-benzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-4-cloro-2-hidroxi-benzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metil-benzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metoxi-benzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-2'-4'-difluoro-3-hidroxi-bifenil-4-carboxílico y los compuestos estereoisoméricos correspondientes, en cada caso los derivados correspondientes de los mismos, enantiómeros fisiológicamente aceptables, estereoisómeros, diastereoisómeros y racematos y los derivados fisiológicamente aceptables de los mismos, por ejemplo, éteres, ésteres o amidas, y en cada caso los compuestos fisiológicamente aceptables de los mismos, en particular las sales de adición de ácidos o bases de los mismos y solvatos, por ejemplo, clorhidratos.

En una realización preferida, el principio farmacológicamente activo se selecciona del grupo que consiste en DPI-125, M6G (CE-04-410), ADL-5859, CR-665, NRP290 y sebacoil dinalbufina éster.

En una realización preferida, el principio farmacológicamente activo se selecciona del grupo que consiste en oximorfona, hidromorfolano y morfina.

60 En otra realización preferida, el principio farmacológicamente activo se selecciona del grupo que consiste en tramadol, tapentadol, faxeladol y axomadol.

En aún otra realización preferida, el principio farmacológicamente activo se selecciona del grupo que consiste en 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-6-fluoro-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol, particularmente su hemicitrato;

1,1-[3-dimetilamino-3-(2-tienil)-pentametil]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol, particularmente su citrato; y 1,1-[3-dimetilamino-3-(2-tienil)-pentametil]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]-6-fluoroindol, particularmente su hemicitrato. Estos compuestos se conocen, por ejemplo, a partir de los documentos WO 2004/043967, WO 2005/066183.

- 5 El principio farmacológicamente activo puede estar presente en forma de una sal fisiológicamente aceptable, por ejemplo, una sal de adición de ácidos fisiológicamente aceptable.

Las sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables comprenden las formas de sal de adición de ácidos que se pueden obtener convenientemente por tratamiento de la forma de base del principio activo con ácidos orgánicos e inorgánicos apropiados. Los principios activos que contienen un protón ácido se pueden convertir en sus formas de sal de adición de metal no tóxico o amina por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. El término sal de adición también comprende los hidratos y formas de adición de disolvente que son capaces de formar los principios activos. Los ejemplos de dichas formas son, por ejemplo, hidratos y alcoholatos.

- 15 Se ha encontrado sorprendentemente que el contenido del principio farmacológicamente activo en la forma de dosificación farmacéutica y en los particulados, respectivamente, se puede optimizar con el fin de proporcionar el mejor equilibrio entre resistencia a la manipulación, tiempo de desintegración y liberación de fármaco, carga de fármaco, procesabilidad (especialmente conformabilidad de dosificación farmacéutica) y cumplimiento por parte del paciente.

20 El principio farmacológicamente activo está presente en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad terapéuticamente eficaz. La cantidad que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz de acuerdo con los principios activos que se usan, la afección que se trata, la gravedad de dicha afección, el paciente que se trata, y la frecuencia de administración.

25 El contenido del principio farmacológicamente activo en la forma de dosificación farmacéutica no está limitado. La dosis del principio farmacológicamente activo que está adaptada para la administración está preferentemente en el intervalo de 0,1 mg a 500 mg, más preferentemente en el intervalo de 1,0 mg a 400 mg, incluso más preferentemente en el intervalo de 5,0 mg a 300 mg, y mucho más preferentemente en el intervalo de 10 mg a 250 mg. En una realización preferida, la cantidad total del principio farmacológicamente activo que está contenida en la forma de dosificación farmacéutica está dentro del intervalo de 0,01 a 200 mg, más preferentemente 0,1 a 190 mg, aún más preferentemente 1,0 a 180 mg, todavía más preferentemente 1,5 a 160 mg, mucho más preferentemente 2,0 a 100 mg y en particular 2,5 a 80 mg.

- 35 Preferentemente, el contenido del principio farmacológicamente activo está dentro del intervalo del 0,01 al 80 % en peso, más preferentemente del 0,1 al 50 % en peso, aún más preferentemente del 1 al 25 % en peso o el 35 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

En una realización preferida, el contenido del principio farmacológicamente activo está dentro del intervalo del 40 5,0±4,5 % en peso, o el 7,5±7,0 % en peso, o el 10±9,0 % en peso, o el 12,5±12,0 % en peso, o el 15±14 % en peso, o el 17,5±17,0 % en peso, o el 20±19 % en peso, o el 22,5±22,0 % en peso, o el 25±24 % en peso, o el 35±30 % en peso; más preferentemente 5,0±4,0 % en peso, o el 7,5±6,0 % en peso, o el 10±8,0 % en peso, o el 12,5±12,0 % en peso, o el 15±12 % en peso, o el 17,5±15,0 % en peso, o el 20±19 % en peso, o el 22,5±22,0 % en peso, o el 25±24 % en peso, o el 30±20 % en peso; aún más preferentemente 5,0±3,5 % en peso, o el 7,5±5,0 % en peso, o el 45 10±7,0 % en peso, o el 12,5±10,0 % en peso, o el 15±10 % en peso, o el 17,5±13,0 % en peso, o el 20±17 % en peso, o el 22,5±19,0 % en peso, o el 25±21 % en peso, o el 30±18 % en peso; todavía más preferentemente 5,0±3,0 % en peso, o el 7,5±4,0 % en peso, o el 10±6,0 % en peso, o el 12,5±8,0 % en peso, o el 15±8,0 % en peso, o el 17,5±11,0 % en peso, o el 20±15 % en peso, o el 22,5±16,0 % en peso, o el 25±18 % en peso, o el 30±15 % en peso; incluso más preferentemente 5,0±2,5 % en peso, o el 7,5±3,0 % en peso, o el 10±5,0 % en peso, o el 12,5±6,0 50 % en peso, o el 15±6,0 % en peso, o el 17,5±9,0 % en peso, o el 20±13 % en peso, o el 22,5±13,0 % en peso, o el 25±15 % en peso, o el 30±13 % en peso; mucho más preferentemente 5,0±2,0 % en peso, o el 7,5±2,0 % en peso, o el 10±4,0 % en peso, o el 12,5±4,0 % en peso, o el 15±4,0 % en peso, o el 17,5±7,0 % en peso, o el 20±11 % en peso, o el 22,5±10,0 % en peso, o el 25±12 % en peso, o el 30±10 % en peso; y en particular 5,0±1,5 % en peso, o el 7,5±1,0 % en peso, o el 10±3,0 % en peso, o el 12,5±2,0 % en peso, o el 15±2,0 % en peso, o el 17,5±5,0 % en peso, 55 o el 20±9 % en peso, o el 22,5±7,0 % en peso, o el 25±9 % en peso, o el 30±8 % en peso; en cada caso con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica o, cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, con base en el peso total de los particulados que contienen el principio farmacológicamente activo.

- 60 En una realización adicionalmente preferida, el contenido del principio farmacológicamente activo está dentro del intervalo del 20±6 % en peso, más preferentemente 20±5 % en peso, aún más preferentemente 20±4 % en peso, mucho más preferentemente 20±3 % en peso, y en particular el 20±2 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica o, cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, con base en el peso total de los particulados que contienen el principio farmacológicamente activo.

En otra realización preferida, el contenido del principio farmacológicamente activo está dentro del intervalo del 25±6 % en peso, más preferentemente el 25±5 % en peso, aún más preferentemente el 25±4 % en peso, mucho más preferentemente el 25±3 % en peso, y en particular el 25±2 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica o, cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, con base en el peso total de los particulados que contienen el principio farmacológicamente activo.

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

En una realización preferida, el principio farmacológicamente activo está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 7,5±5 mg, 10±5 mg, 20±5 mg, 30±5 mg, 40±5 mg, 50±5 mg, 60±5 mg, 70±5 mg, 80±5 mg, 90±5 mg, 100±5 mg, 110±5 mg, 120±5 mg, 130±5, 140±5 mg, 150±5 mg, 160±5 mg, 170±5 mg, 180±5 mg, 190±5 mg, 200±5 mg, 210±5 mg, 220±5 mg, 230±5 mg, 240±5 mg, 250±5 mg, 260±5 mg, 270±5 mg, 280±5 mg, 290±5 mg, o 300±5 mg. En otra realización preferida, el principio farmacológicamente activo está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 5±2,5 mg, 7,5±2,5 mg, 10±2,5 mg, 15±2,5 mg, 20±2,5 mg, 25±2,5 mg, 30±2,5 mg, 35±2,5 mg, 40±2,5 mg, 45±2,5 mg, 50±2,5 mg, 55±2,5 mg, 60±2,5 mg, 65±2,5 mg, 70±2,5 mg, 75±2,5 mg, 80±2,5 mg, 85±2,5 mg, 90±2,5 mg, 95±2,5 mg, 100±2,5 mg, 105±2,5 mg, 110±2,5 mg, 115±2,5 mg, 120±2,5 mg, 125±2,5 mg, 130±2,5 mg, 135±2,5 mg, 140±2,5 mg, 145±2,5 mg, 150±2,5 mg, 155±2,5 mg, 160±2,5 mg, 165±2,5 mg, 170±2,5 mg, 175±2,5 mg, 180±2,5 mg, 185±2,5 mg, 190±2,5 mg, 195±2,5 mg, 200±2,5 mg, 205±2,5 mg, 210±2,5 mg, 215±2,5 mg, 220±2,5 mg, 225±2,5 mg, 230±2,5 mg, 235±2,5 mg, 240±2,5 mg, 245±2,5 mg, 250±2,5 mg, 255±2,5 mg, 260±2,5 mg, o 265±2,5 mg.

En una realización particularmente preferida, el principio farmacológicamente activo es tapentadol, preferentemente su sal HCl, y la forma de dosificación farmacéutica está adaptada para su administración una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o más frecuentemente. En esta realización, el principio farmacológicamente activo preferentemente está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 25 a 100 mg.

En otra realización particularmente preferida, el principio farmacológicamente activo es tramadol, preferentemente su sal HCl, y la forma de dosificación farmacéutica está adaptada para su administración una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o más frecuentemente. En esta realización, el principio farmacológicamente activo preferentemente está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 25 a 300 mg, más preferentemente de 80 a 140 mg.

En una realización particularmente preferida, el principio farmacológicamente activo es oximorfona, preferentemente su sal HCl, y la forma de dosificación farmacéutica está adaptada para su administración una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o más frecuentemente. En esta realización, el principio farmacológicamente activo preferentemente está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 5 a 40 mg. En otra realización particularmente preferida, el principio farmacológicamente activo es oximorfona, preferentemente su sal HCl, y la forma de dosificación farmacéutica está adaptada para administración una vez al día. En esta realización, el principio farmacológicamente activo preferentemente está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 10 a 80 mg.

En otra realización particularmente preferida, el principio farmacológicamente activo es oxicodona, preferentemente su sal HCl, y la forma de dosificación farmacéutica está adaptada para su administración una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o más frecuentemente. En esta realización, el principio farmacológicamente activo preferentemente está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 5 a 80 mg.

En aún otra realización particularmente preferida, el principio farmacológicamente activo es hidromorfona, preferentemente su HCl, y la forma de dosificación farmacéutica está adaptada para administración una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o con mayor frecuencia. En esta realización, el principio farmacológicamente activo preferentemente está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 2 a 52 mg. En otra realización particularmente preferida, el principio farmacológicamente activo es hidromorfona, preferentemente su HCl, y la forma de dosificación farmacéutica está adaptada para administración una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o con mayor frecuencia. En esta realización, el principio farmacológicamente activo preferentemente está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 4 a 104 mg.

Cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, los particulados presentes en las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención preferentemente comprenden del 3 al 75 % en peso de principio farmacológicamente activo, más preferentemente del 5 al 70 % en peso de principio farmacológicamente activo, aún más preferentemente del 7,5 al 65 % en peso de principio farmacológicamente

activo, con base en el peso total de un particulado.

- Cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, el contenido del principio farmacológicamente activo es preferentemente al menos del 5,0 % en peso o al menos el 10 % en peso, más preferentemente al menos el 15 % en peso, aún más preferentemente al menos el 20 % en peso, todavía más preferentemente al menos el 25 % en peso, incluso más preferentemente al menos el 30 % en peso, mucho más preferentemente al menos el 35 % en peso, y en particular al menos el 40 % en peso, con base en el peso total de un particulado.
- 10 Cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, el contenido del principio farmacológicamente activo es preferentemente como mucho del 70 % en peso, más preferentemente como mucho el 65 % en peso, aún más preferentemente como mucho el 60 % en peso, todavía más preferentemente como mucho el 55 % en peso, mucho más preferentemente como mucho el 50 % en peso, con base en el peso total de un particulado.
- 15 En una realización preferida, cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, el contenido del principio farmacológicamente activo está dentro del intervalo del 35 ± 30 % en peso, más preferentemente el 35 ± 25 % en peso, aún más preferentemente el 35 ± 20 % en peso, todavía más preferentemente el 35 ± 15 % en peso, mucho más preferentemente el 35 ± 10 % en peso, y en particular el 35 ± 5 % en peso, con base en el peso total de un particulado.
- 20 En otra realización preferida, cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, el contenido del principio farmacológicamente activo está dentro del intervalo del 45 ± 30 % en peso, más preferentemente el 45 ± 25 % en peso, aún más preferentemente el 45 ± 20 % en peso, todavía más preferentemente el 45 ± 15 % en peso, mucho más preferentemente el 45 ± 10 % en peso, y en particular el 45 ± 5 % en peso, con base en el peso total de un particulado.
- 25 En aún otra realización preferida, cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, el contenido del principio farmacológicamente activo está dentro del intervalo del 55 ± 30 % en peso, más preferentemente el 55 ± 25 % en peso, aún más preferentemente el 55 ± 20 % en peso, todavía más preferentemente el 55 ± 15 % en peso, mucho más preferentemente el 55 ± 10 % en peso, y en particular el 55 ± 5 % en peso, con base en el peso total de un particulado.
- 30 El principio farmacológicamente activo que se incluye en la preparación de las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención tiene preferentemente un tamaño de partícula promedio de menos de 500 micrómetros, aún más preferentemente menos de 300 micrómetros, todavía más preferentemente menos de 200 o 100 micrómetros. No hay límite inferior respecto al tamaño de partícula promedio y puede ser, por ejemplo, de 50 micrómetros. El tamaño de partícula de los principios farmacológicamente activos se puede determinar por cualquier
- 35 técnica convencional en la técnica, por ejemplo dispersión de luz láser, análisis de tamiz, microscopía óptica o análisis de imagen. Generalmente hablando, es preferible que la dimensión más grande del principio farmacológicamente activo sea menor que el tamaño de los particulados (por ejemplo, menor que la dimensión más pequeña de los particulados).
- 40 En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, preferentemente los particulados, comprenden un opiáceo (agonista), así como un antagonista de opiáceo.
- Cualquier antagonista de opiáceo convencional puede estar presente, por ejemplo, naltrexona o naloxona o sus sales farmacéuticamente aceptables. Se prefiere particularmente naloxona, incluyendo sus sales. El antagonista
- 45 opiáceo puede estar presente dentro de los particulados o dentro de la matriz. Como alternativa, el antagonista opiáceo se puede proporcionar en particulados separados a los principios farmacológicamente activos. La composición preferida de dichos particulados es la misma que la descrita para los particulados que contienen principio farmacológicamente activo.
- 50 La relación de agonista opiáceo con respecto a antagonista opiáceo en las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es preferentemente de 1:1 a 3:1 en peso, por ejemplo aproximadamente 2:1 en peso.
- En otra realización preferida, ni los particulados ni la forma de dosificación farmacéutica comprenden un antagonista opiáceo.
- 55 En una realización preferida, además del principio farmacológicamente activo puede tener cualquier solubilidad en etanol acuoso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene preferentemente como mucho el 25 % en peso, más preferentemente como mucho el 20 % en peso, aún más preferentemente como mucho el 15 % en peso, todavía
- 60 más preferentemente como mucho el 10 % en peso, incluso más preferentemente como mucho el 5,0 % en peso, mucho más preferentemente como mucho el 2,5 % en peso, y en particular como mucho el 1,0 % en peso de ingredientes (material de matriz de liberación prolongada, material de matriz de liberación prolongada adicional, y excipientes) que tienen a temperatura ambiente en etanol acuoso (40 % en vol.) una solubilidad de al menos 100 mg/ml, más preferentemente una solubilidad de al menos 75 mg/ml, aún más preferentemente una solubilidad de al

menos 50 mg/ml, todavía más preferentemente una solubilidad de al menos 25 mg/ml, incluso más preferentemente una solubilidad de al menos 10 mg/ml, mucho más preferentemente una solubilidad de al menos 5,0 mg/ml, y en particular una solubilidad de al menos 1,0 mg/ml.

5 Cuando la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado, el contenido preferido del principio farmacológicamente activo, el material de matriz de liberación prolongada, el material de matriz de liberación prolongada adicional, y excipientes de los particulados, con respecto al peso total de los particulados, se resume como las realizaciones B¹ a B³² en las tablas aquí a continuación:

10	% en peso	B ¹	B ²	B ³	B ⁴
	principio farmacológicamente activo	40±30	40±20	40±10	40±5
	polímero de acrilato no iónico	40±30	40±20	40±10	40±5
	material de matriz de liberación prolongada adicional	10±10	10±10	10±10	10±10
	excipientes adicionales	10±10	10±10	10±10	10±10
15	% en peso	B ⁵	B ⁶	B ⁷	B ⁸
	principio farmacológicamente activo	30±25	30±20	30±10	30±5
	polímero de acrilato no iónico	50±30	50±20	50±10	50±5
	material de matriz de liberación prolongada adicional	10±10	10±10	10±10	10±10
	excipientes adicionales	10±10	10±10	10±10	10±10
20	% en peso	B ⁹	B ¹⁰	B ¹¹	B ¹²
	principio farmacológicamente activo	50±30	50±20	50±10	50±5
	polímero de acrilato no iónico	30±25	30±20	30±10	30±5
	material de matriz de liberación prolongada adicional	10±10	10±10	10±10	10±10
	excipientes adicionales	10±10	10±10	10±10	10±10
25	% en peso	B ¹³	B ¹⁴	B ¹⁵	B ¹⁶
	principio farmacológicamente activo	35±30	35±20	35±10	35±5
	polímero de acrilato no iónico	35±30	35±20	35±10	35±5
	material de matriz de liberación prolongada adicional	20±10	20±10	20±10	20±10
	excipientes adicionales	10±10	10±10	10±10	10±10
30	% en peso	B ¹⁷	B ¹⁸	B ¹⁹	B ²⁰
	principio farmacológicamente activo	20±15	20±12,5	20±10	20±5
	polímero de acrilato no iónico	40±30	40±20	40±10	40±5
	material de matriz de liberación prolongada adicional	30±20	30±15	30±10	30±10
	excipientes adicionales	10±10	10±10	10±10	10±10
35	% en peso	B ²¹	B ²²	B ²³	B ²⁴
	principio farmacológicamente activo	40±30	40±20	40±10	40±5
	polímero de acrilato no iónico	20±15	20±12,5	20±10	20±5
	material de matriz de liberación prolongada adicional	30±20	30±15	30±10	30±10
	excipientes adicionales	10±10	10±10	10±10	10±10
40	% en peso	B ²⁵	B ²⁶	B ²⁷	B ²⁸
	principio farmacológicamente activo	30±25	30±20	30±10	30±5
	polímero de acrilato no iónico	30±25	30±20	30±10	30±5
	material de matriz de liberación prolongada adicional	20±20	20±15	20±10	20±10
	excipientes adicionales	20±20	20±15	20±10	20±10
45	% en peso	B ²⁹	B ³⁰	B ³¹	B ³²
	principio farmacológicamente activo	10±7,5	10±7,5	10±5	10±5
	polímero de acrilato no iónico	40±30	40±20	40±10	40±5
50	material de matriz de liberación prolongada adicional	40±10	40±10	40±10	40±10
	excipientes adicionales	10±10	10±10	10±5	10±5

Los sujetos a los que pueden administrarse las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención no están particularmente limitados. Preferentemente, los sujetos son animales, más preferentemente seres humanos.

55

En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención

- es monolítica; y/o
- está formada o constituida por un material sin juntas o costuras o consiste en o constituye una unidad individual;

60 y/o

- tiene una resistencia a la ruptura de al menos 300 N; y/o
- tiene un peso de al menos 200 mg; y/o

contiene el principio farmacológicamente activo distribuido homogéneamente sobre toda la forma de dosificación farmacéutica (sin importar si hay un recubrimiento, en caso de que exista).

En otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención

- 5 • contiene una pluralidad de oligoparticulados que contienen el principio farmacológicamente activo incorporado en la matriz de liberación prolongada; y/o
- tiene una resistencia a la ruptura de preferentemente menos de 300 N, mientras que los oligoparticulados tienen una resistencia a la ruptura de al menos 300 N; y/o
- contiene oligoparticulados que contienen el principio farmacológicamente activo y que tienen un peso de al menos 20 mg; y/o
- 10 • contiene oligoparticulados que como tal, proporcionan resistencia contra la extracción por disolventes y contra la descarga rápida de la dosis en etanol acuoso; y/o

como tales pueden triturarse por medios convencionales tales como molienda en un mortero o trituración por medio de un martillo. Sin embargo, los particulados que contienen el principio farmacológicamente activo presentan
15 propiedades mecánicas de manera que no pueden pulverizarse por medios convencionales de modo adicional.

En aún otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención

- 20 • contiene una pluralidad de multiparticulados que contienen el principio farmacológicamente activo incorporado en la matriz de liberación prolongada; y/o
- tiene una resistencia a la ruptura de preferentemente menos de 300 N, mientras que los multiparticulados tienen una resistencia a la ruptura de al menos 300 N; y/o
- contiene multiparticulados, donde los multiparticulados como tal proporcionan resistencia contra la extracción por disolventes y contra la descarga rápida de la dosis en etanol acuoso; y/o

25 como tales pueden triturarse por medios convencionales tales como molienda en un mortero o trituración por medio de un martillo. Sin embargo, los particulados que contienen el principio farmacológicamente activo presentan propiedades mecánicas de manera que no pueden pulverizarse por medios convencionales de modo adicional.

30 La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención o, cuando es un oligoparticulado o multiparticulado, los particulados que contienen el principio farmacológicamente activo preferentemente son termoconformadas, preferentemente por exclusión por fusión, aunque también pueden ser útiles otros procedimientos de termoconformación, tal como moldeo por prensado a temperatura elevada o calentamiento de compactos que se fabricaron por compresión convencional en una primera etapa y después se calentaron por
35 encima de la temperatura de reblandecimiento del material de matriz de liberación prolongada en una segunda etapa para formar materiales compactos endurecidos resistentes a la ruptura, es decir, formas de dosificación monolíticas o particulados, respectivamente. A este respecto, la termoconformación preferentemente significa la conformación, o moldeo de una masa antes, después o durante la aplicación de calor. En una realización preferida, la termoconformación se realiza por exclusión por fusión en caliente.

40 En una realización preferida, la extrusión por fusión en caliente se realiza por medio de un extrusor de husillo doble. La extrusión por fusión preferentemente proporciona una cadena extruida por fusión que preferentemente se corta en monolitos los cuales después se comprimen opcionalmente y se forman. Preferentemente, la compresión se logra por medio de un troquel y un punzón, preferentemente a partir de una masa monolítica obtenida por extrusión por
45 fusión. Si se obtiene a través de la extrusión por fusión, la etapa de compresión preferentemente se realiza con una masa monolítica que presenta temperatura ambiente, es decir, una temperatura en el intervalo de 20 a 25 °C.

Las hebras obtenidas por medio de extrusión se pueden someter a la etapa de compresión como tales o se pueden cortar antes de la etapa de compresión. Este corte se puede realizar por técnicas habituales, por ejemplo, utilizando
50 cuchillas giratorias o aire comprimido, a temperatura elevada, por ejemplo cuando la hebra extruida aún está caliente debido a la extrusión por fusión en caliente o a temperatura ambiente, es decir, después de permitir que la hebra extruida se enfríe. Cuando la hebra extruida aún está caliente, la separación de la hebra extruida en formas de dosificación farmacéuticas monolíticas extruidas y particulados, respectivamente, se realiza preferentemente por corte de la hebra extruida inmediatamente después de que ha salido del troquel de extrusión.

55 Sin embargo, cuando la hebra extruida se corta en el estado enfriado, la separación posterior de la hebra extruida preferentemente se realiza transportando opcionalmente la hebra extruida aún caliente por medio de cintas transportadoras, lo que permite que se enfríe y que se congele y posteriormente que se corte. De manera alternativa, la conformación se puede realizar como se describe en el documento EP-A 240 906 mediante extruido
60 que se hace pasar entre dos rodillos de calandrado de rotación contraria y que están conformados directamente con respecto a las formas de dosificación farmacéuticas y particulados, respectivamente. Por supuesto, también es posible someter las hebras extruidas a la etapa de compresión o a la etapa de corte cuando aún están calientes, que es más o menos inmediatamente después de la etapa de extrusión. La extrusión preferentemente se realiza por medio de un extrusor de doble husillo.

Las formas de dosificación farmacéutica y particulados, respectivamente, de acuerdo con la invención, se pueden producir por procesos diferentes, particularmente el preferido de los cuales se explica con mayor detalle a continuación. Varios procesos adecuados ya se han descrito en la técnica anterior. A este respecto, se puede hacer referencia, por ejemplo, a los documentos WO 2005/016313, WO 2005/016314, WO 2005/063214, WO 2005/102286, WO 2006/002883, WO 2006/002884, WO 2006/002886, WO 2006/082097, y WO 2006/082099.

En general, el proceso para la producción de las formas de dosificación farmacéutica y particulados, respectivamente, de acuerdo con la invención, comprende preferentemente las siguientes etapas:

- 10 (a) mezclar todos los ingredientes;
- (b) opcionalmente preformar la mezcla obtenida de la etapa (a), preferentemente aplicando calor y/o fuerza a la mezcla obtenida a partir de la etapa (a), no siendo la cantidad de calor suministrada preferentemente suficiente para calentar el material de matriz de liberación prolongada hasta su punto de reblandecimiento;
- 15 (c) endurecer la mezcla aplicando calor y fuerza, siendo posible suministrar el calor durante y/o antes de la aplicación de la fuerza, y la cantidad de calor suministrada es suficiente para calentar el material de la matriz de liberación prolongada al menos hasta su punto de reblandecimiento; y posteriormente dejar que el material se enfríe y eliminando la fuerza.
- (d) opcionalmente, aislar la mezcla endurecida;
- 20 (e) dar forma opcional a las partículas; y
- (f) proporcionar opcionalmente un recubrimiento de película.

Se puede suministrar calor directamente, por ejemplo, por contacto o por medio de gas caliente tal como aire caliente o con la asistencia de ultrasonido; o se suministra indirectamente por fricción y/o cizallamiento. Se puede aplicar fuerza y/o los particulados se pueden conformar, por ejemplo, mediante conformación de dosificación farmacéutica directa o con la asistencia de un extrusor adecuado, particularmente por medio de una extrusora de husillo equipada con uno o dos husillos (extrusora monohusillo o extrusora de doble husillo, respectivamente) o por medio de una extrusora de engranaje planetario.

30 La forma final de las formas de dosificación farmacéuticas y particulados, respectivamente, pueden proporcionarse durante el endurecimiento de la mezcla mediante aplicación de calor y fuerza (etapa (c)) o en una etapa posterior (etapa (e)). En ambos casos, la mezcla de todos los componentes preferentemente está en estado plastificado, es decir, preferentemente la conformación se realiza a una temperatura al menos por encima del punto de reblandecimiento del material de matriz de liberación prolongada. No obstante, también es posible y puede preferirse la extrusión a temperaturas más bajas, por ejemplo, a temperatura ambiente.

La conformación se puede realizar, por ejemplo, por medio de una prensa de conformación de dosificación farmacéutica que comprende un troquel y punzones de forma apropiada.

40 Un proceso preferido particularmente para la fabricación de las formas de dosificación farmacéutica y los particulados, respectivamente, de acuerdo con la invención implica la extrusión de fusión en caliente. En este proceso, las formas de dosificación farmacéutica y los particulados, respectivamente, de acuerdo con la invención se producen por termoconformado, con la asistencia de una extrusora, preferentemente sin que exista un cambio de color consecuente observable del material extruido.

45 Este proceso está caracterizado por que

- a) todos los componentes se mezclan,
- b) la mezcla resultante se calienta en la extrusora al menos hasta la temperatura del punto de reblandecimiento del material de matriz de liberación prolongada y se extruye a través del orificio de salida de la extrusora por aplicación de fuerza,
- 50 c) el material extruido de plástico todavía se separa y se conforma en formas de dosificación farmacéuticas y particulados, respectivamente, o
- d) el producto extruido separado enfriado y opcionalmente recalentado se conforma en las formas de dosificación farmacéuticas y los particulados, respectivamente.

La mezcla de los componentes de acuerdo con el proceso de la etapa a) también se puede llevar a cabo en la extrusora.

60 Los componentes también se pueden mezclar en una mezcladora que es conocida por el experto en la técnica. La mezcladora puede ser, por ejemplo, una mezcladora de rodillo, una mezcladora de agitación, una mezcladora de cizallamiento o una mezcladora de circulación forzada.

La mezcla, preferentemente fundida, que se ha calentado en la extrusora al menos hasta la temperatura del punto

de reblandecimiento del material de matriz de liberación prolongada se extruye de la extrusora a través de un troquel con al menos una perforación.

5 El proceso de acuerdo con la invención requiere el uso de extrusoras adecuadas, preferentemente extrusoras de husillo. Se prefieren particularmente las extrusoras de husillo que están equipadas con dos husillos (extrusoras de doble husillo).

10 En una realización preferida, la extrusión se realiza en ausencia de agua, es decir, sin que se añada agua. No obstante pueden estar presentes trazas de agua (por ejemplo, causada por humedad atmosférica).

15 En otra realización preferida, particularmente cuando el material de matriz de liberación prolongada y/o el material de matriz de liberación prolongada adicional se emplean en forma de dispersiones acuosas, la extrusión se realiza en presencia de agua y el agua se evapora del material extruido en el transcurso del proceso de extrusión, es decir, preferentemente antes de que el material extruido salga del orificio de salida del extrusor. Por lo tanto, se utiliza un mecanismo de bomba de vacío para extraer el agua (evaporada) del material extruido. Por lo tanto, la hebra extruida preferentemente está libre de agua, lo que preferentemente significa que el contenido de agua de la hebra extruida preferentemente es de como el 10 % en peso, o como mucho el 7,5 % en peso, o como mucho el 5,0 % en peso, o como mucho el 4,0 % en peso, o como mucho el 3,0 % en peso, o como mucho el 2,0 % en peso, más preferentemente como mucho el 1,7 % en peso, aún más preferentemente como mucho el 1,5 % en peso, todavía más preferentemente como mucho el 1,3 % en peso, incluso más preferentemente como mucho el 1,0 % en peso, mucho más preferentemente como mucho el 0,7 % en peso, y en particular como mucho el 0,5 % en peso. Para ese propósito, la extrusión preferentemente se realiza a una temperatura por encima del punto de ebullición del agua en las condiciones dadas; cuando la extrusión se realiza al vacío, el punto de ebullición del agua puede ser sustancialmente inferior a 100 °C. No obstante, incluso si la extrusión se realiza al vacío, la temperatura de extrusión preferida es superior a 100 °C.

20 La extrusora preferentemente comprende al menos dos zonas de temperatura, con calentamiento de la mezcla al menos hasta la temperatura de reblandecimiento del material de matriz de liberación prolongada procediendo en la primera zona, que está aguas abajo de la zona de alimentación y opcionalmente la zona de mezcla. El rendimiento de la mezcla es preferentemente es de 1,0 kg a 15 kg/hora. En una realización preferida, el rendimiento es de 0,2 kg/hora a 3,5 kg/hora. En otra realización preferida, el rendimiento es de 4 a 15 kg/hora.

25 En una realización preferida, la presión de cabeza de troquel está dentro del intervalo de 0,5 a 200 bar. La presión de cabeza de troquel se puede ajustar, entre otros, por geometría de troquel, perfil de temperatura, velocidad de extrusión, número de perforaciones en los troqueles, configuración de husillo, y primeras etapas de alimentación en la extrusora.

30 En una realización preferida, la presión de cabeza de troquel está dentro del intervalo de 20±19 bar, más preferentemente 20±15 bar, y en particular 20±10 bar; o la presión de cabeza de troquel está dentro del intervalo de 30±20 bar, más preferentemente 30±15 bar, y en particular 30±10 bar; o la presión de cabeza de troquel está dentro del intervalo de 40±20 bar, más preferentemente 40±15 bar, y en particular 40±10 bar; o la presión de cabeza de troquel está dentro del intervalo de 50±20 bar, más preferentemente 50±15 bar, y en particular 50±10 bar; o la presión de cabeza de troquel está dentro del intervalo de 60±20 bar, más preferentemente 60±15 bar, y en particular 60±10 bar; o la presión de cabeza de troquel está dentro del intervalo de 70±20 bar, más preferentemente 70±15 bar, y en particular 70±10 bar; o la presión de cabeza de troquel está dentro del intervalo de 80±20 bar, más preferentemente 80±15 bar, y en particular 80±10 bar; o la presión de cabeza de troquel está dentro del intervalo de 90±20 bar, más preferentemente 90±15 bar, y en particular 90±10 bar; o la presión de cabeza de troquel está dentro del intervalo de 100±20 bar, más preferentemente 100±15 bar, y en particular 100±10 bar.

35 La geometría del troquel o la geometría de las perforaciones puede seleccionarse libremente. Por consiguiente, el troquel o las perforaciones pueden presentar una sección transversal plana (película) redonda, oblonga u ovalada, donde la sección transversal redonda tiene preferentemente un diámetro de 0,1 mm a 2 mm para partículas extruidas y un diámetro más grande para formas de dosificación farmacéuticas monolíticas extruidas. Preferentemente, el troquel o las perforaciones tienen una sección transversal redonda. El recubrimiento de la extrusora utilizada de acuerdo con la invención se puede calentar o enfriar. El control de temperatura correspondiente, es decir, el calentamiento o el enfriamiento se distribuye de manera que la mezcla que se va a extruir presenta al menos una temperatura promedio (temperatura de producto) que corresponde a la temperatura de reblandecimiento de la matriz de liberación prolongada y no se aumenta por encima de una temperatura a la que pueda dañarse el principio farmacológicamente activo que va a procesarse. Preferentemente, la temperatura de la mezcla a extruir se ajusta por debajo de 180 °C, preferentemente debajo de 150 °C, pero al menos a la temperatura de reblandecimiento del material de matriz de liberación prolongada. Las temperaturas de extrusión típicas son 120 °C y 150 °C.

40 En una realización preferida, el par de la extrusora está dentro del intervalo del 30 al 95 %. El par de la extrusora se

puede ajustar, por ejemplo, por geometría de troquel, perfil de temperatura, velocidad de extrusión, número de perforaciones en los troqueles, configuración de husillo, y primeras etapas de alimentación en la extrusora.

Después de la extrusión de la mezcla fundida y el enfriamiento opcional de la hebra extruida o hebras extruidas, los productos extruidos se separan preferentemente. Esta separación preferentemente se puede realizar al cortar los productos extruidos por medio de cuchillas giratorias o rotatorias, alambres, hojas o con la asistencia de cortadoras láser.

Preferentemente, el intermediario o almacenamiento final del producto extruido opcionalmente separado o la forma final de las formas de dosificación farmacéuticas y los particulados, respectivamente, de acuerdo con la invención, se realizan en una atmósfera libre de oxígeno que se puede lograr, por ejemplo, por medio de eliminadores de oxígeno.

El extruido separado puede conformarse por prensado en formas de dosificación farmacéuticas y particulados, respectivamente, con el fin de impartir la forma final a las formas de dosificación farmacéuticas y particulados, respectivamente.

La aplicación de fuerza en la extrusora sobre al menos la mezcla plastificada se ajusta al controlar la velocidad rotacional del dispositivo transportador en la extrusora y la geometría del mismo y al dimensionar el orificio de salida de tal manera que la presión necesaria para extruir la mezcla plastificada se acumule en la extrusora, preferentemente de inmediato antes de la extrusión. Los parámetros de extrusión que, para cada composición particular, son necesarios para generar una forma de dosificación farmacéutica con las propiedades mecánicas deseadas se pueden establecer por pruebas preliminares sencillas.

Por ejemplo, pero no de manera limitante, la extrusión se puede realizar por medio de un extrusor de tornillo doble tipo ZSE 18 o ZSE27 (Leistritz, Núremberg, Alemania), diámetros de husillo de 18 o 27 mm. Se pueden utilizar husillos que tienen extremos excéntricos o rombos. Puede usarse un troquel que puede calentarse con una perforación redonda o con una multitud de perforaciones, cada una con un diámetro de 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0 o 0,6 mm. Los parámetros de extrusión se pueden ajustar, por ejemplo, a los siguientes valores: velocidad de rotación de los husillos: 120 Upm; velocidad de suministro 2 kg/h para ZSE 18 u 8 kg/h para ZSE27; temperatura del producto: en la parte frontal del troquel: 125 °C y detrás del troquel 135 °C, y temperatura de la camisa: 110 °C. Otra extrusora adecuada que está equipada con una bomba de vacío es una extrusora de doble husillo con fusión en caliente Thermo Scientific* Pharma 16 HME.

Preferentemente, la extrusión se realiza por medio de extrusoras de doble husillo extrusoras de engranaje planetario, extrusores de tornillo doble (corrotatorios o contra rotatorios) se prefieren particularmente.

Las formas de dosificación farmacéutica y los particulados, respectivamente, de acuerdo con la invención se producen preferentemente por termoconformado, con la asistencia de una extrusora sin ningún cambio de color consecuente observable de los materiales extruidos.

El proceso para la preparación de las formas de dosificación farmacéuticas y particulados, respectivamente, de acuerdo con la invención preferentemente se realiza de manera continua. Preferentemente, el proceso implica la extrusión de una mezcla homogénea de todos los componentes. Es particularmente ventajoso si el intermediario obtenido de esta manera, por ejemplo la hebra obtenida por extrusión presenta propiedades uniformes. Son particularmente deseables la densidad uniforme, distribución uniforme del compuesto activo, propiedades mecánicas uniformes, porosidad uniforme, apariencia uniforme de la superficie, etc. Únicamente bajo estas circunstancias la uniformidad de las propiedades farmacológicas, tales como la estabilidad del perfil de liberación, se puede asegurar y la cantidad de rechazos se puede mantener baja.

Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica es un oligoparticulado o multiparticulado y los particulados de acuerdo con la invención pueden considerarse como «gránulos extruidos». El término «gránulos extruidos» tiene implicaciones estructurales que se entenderán por los expertos en la técnica. Un experto en la técnica sabe que las formas de dosificación farmacéuticas en forma de gránulos pueden prepararse por numerosas técnicas incluyendo:

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

Por consiguiente, los «gránulos extruidos» se pueden obtener ya sea por extrusión por fusión en caliente o por

extrusión-esferonización.

- Las «gránulos extruidos» se pueden distinguir de otros tipos de gránulos debido a que son estructuralmente diferentes. Por ejemplo, la estratificación del fármaco en glóbulos sin igual produce gránulos multiestratificados que tienen un núcleo mientras que la extrusión típicamente produce una masa monolítica que comprende una mezcla homogénea de todos los ingredientes. De modo similar, el secado por pulverización y la congelación por pulverización típicamente producen esferas, mientras que la extrusión típicamente produce extruidos cilíndricos que posteriormente pueden esferonizarse.
- 10 Las diferencias estructurales entre «gránulos extruidos» y «gránulos aglomerados» son significativas debido a que pueden afectar a la liberación de las sustancias activas de los gránulos y, en consecuencia, dan como resultado perfiles farmacológicos diferentes. Por lo tanto, un experto en la técnica de las formulaciones farmacéuticas no considerará a los «gránulos extruidos» como equivalentes a los «gránulos aglomerados».
- 15 Las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se pueden preparar por cualquier procedimiento convencional. No obstante, preferentemente, las formas de dosificación farmacéutica se preparan por compresión. Por lo tanto, los particulados como se definen anteriormente en el presente documento se mezclan preferentemente, por ejemplo, se combinan y/o se granulan (por ejemplo, granulados en húmedo) con un material de matriz exterior y la mezcla resultante (por ejemplo, combinación o granulado) después se comprime,
- 20 preferentemente en moldes, para conformar las formas de dosificación farmacéuticas. También se prevé que los particulados descritos en el presente documento se pueden incorporar en una matriz utilizando otros procesos, por ejemplo mediante granulación por fusión (por ejemplo, utilizando alcoholes grasos y/o ceras hidrosolubles y/o ceras insolubles en agua) o granulación de alto cizallamiento, seguido por compresión.
- 25 Cuando las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se fabrican por medio de una prensa excéntrica, la fuerza de compresión preferentemente está dentro del intervalo de 5 a 15 kN. Cuando las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención se fabrican por medio de presión giratoria, la fuerza de compresión está preferentemente dentro del intervalo de 5 a 40 kN, en ciertas realizaciones >25 kN, en otras realizaciones aproximadamente 13 kN.
- 30 Otro aspecto de la invención se refiere a una dosificación farmacéutica que se puede obtener por cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente.
- La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se caracteriza por excelente estabilidad al almacenamiento. Preferentemente, después del almacenamiento durante 4 semanas a 40 °C y el 75 % de humedad rel., el contenido del principio farmacológicamente activo asciende a al menos el 98,0 %, más preferentemente al menos el 98,5 %, aún más preferentemente al menos el 99,0 %, todavía más preferentemente al menos el 99,2 %, mucho más preferentemente al menos el 99,4 % y en particular al menos el 99,6 %, de su contenido original antes del almacenamiento. Se conocen procedimientos adecuados para medir el contenido del principio farmacológicamente activo en la forma de dosificación farmacéutica por el experto en la técnica. A este respecto, se hace referencia a la Eur. Ph. o la USP, especialmente para el análisis por HPLC en fase inversa. Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica se almacena en recipientes cerrados, preferentemente sellados.
- 40 Los particulados y formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden usarse en medicina, por ejemplo, como un analgésico. Los particulados y formas de dosificación farmacéutica son, por lo tanto, particularmente adecuados para el tratamiento o manejo del dolor. En dichas formas de dosificación farmacéutica, el principio farmacológicamente activo preferentemente es un analgésico.
- 45 Un aspecto adicional de acuerdo con la invención se refiere a la forma de dosificación farmacéutica como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento del dolor.
- 50 Un aspecto adicional de acuerdo con la invención se refiere a la forma de dosificación farmacéutica como se describe en lo anterior para su uso en el tratamiento de dolor.
- 55 Un aspecto adicional de acuerdo con la invención se refiere al uso de una forma de dosificación farmacéutica como se describe anteriormente para evitar o impedir el abuso del principio farmacológicamente activo contenido en la misma.
- A este respecto, la invención también se refiere al uso de un principio farmacológicamente activo como se describe anteriormente y/o un material de matriz de liberación prolongada como se describe anteriormente para la fabricación de las formas de dosificación farmacéuticas y particulados, respectivamente, de acuerdo con la invención, para la profilaxis y/o tratamiento de un trastorno, evitando de este modo una sobredosis del principio farmacológicamente activo, particularmente debido a la trituración de la forma de dosificación farmacéutica por acción mecánica.
- 60

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran además la invención, pero no han de considerarse como limitantes de su alcance.

5	Eudragit® NE 40 D	poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo) 2:1; dispersión acuosa (40 %)
	Eudragit® RS PO	poli(acrilato de etilo-co-metilato de metilo-co-cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo) 1:2:0,1
10	Eudragit® RL PO	poli(acrilato de etilo-co-metilato de metilo-co-cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo) 1:2:0,2
	Tri Ca Fosfato	Fosfato tricálcico
	MCC PH101	celulosa microcristalina

Ejemplo comparativo 1 (Ejemplos 2 y 3 del documento WO2010/140007):

15

a) Ejemplo 2 del documento WO 2010/140007

Los particulados extruidos por fusión con la composición como se resumen en la Tabla 1 a continuación se produjeron preparando primero (por granulación en lecho fluido) gránulos placebo con la composición como se resume en la Tabla 2 a continuación, en segundo lugar moliendo los gránulos placebo (utilizando un molino Retsch con una criba de 0,5 mm), en tercer lugar mezclando los gránulos de placebo molidos con clorhidrato de hidromorfona, clorhidrato de naloxona y estereato de magnesio en una mezcladora en cono de tamaño adecuado para producir gránulos combinados y finalmente extrusión por fusión de los gránulos combinados en una extrusora de fusión Leistritz Micro 27 para obtener un extruido que se estira y se corta finalmente con un granulador para obtener los particulados extruidos por fusión. Los particulados obtenidos tienen un diámetro promedio de 0,80 mm y una longitud promedio de 0,84 mm.

Tabla 1 - particulados:

	particulados extruidos por fusión [mg/unidad]	
30	Hidromorfona HCl	4
	Naloxona HCl	8
	Eudragit® NE 40 D	40 (contenido sólido)
	Etilcelulosa (N10)	25,8
35	Hidroxipropiletilcelulosa (Methocel E5)	0,15
	Monostearato de glicerilo	2
	Talco	20
	Lactosa (anhidra)	4
	Alcohol estearílico	5
40	Dibehenato de glicerol	3
	Estearato de magnesio	1
	Total	113

Tabla 2 - particulados:

	gránulos de placebo [mg/unidad]	
45	Eudragit® NE 40 D	40 (contenido sólido)
	Etilcelulosa (N10)	25,8
	Hidroxipropiletilcelulosa (Methocel E5)	0,15
50	Monostearato de glicerilo	2
	Talco	20
	Lactosa (anhidra)	4
	Alcohol estearílico	5
	Dibehenato de glicerol	3
55	Estearato de magnesio	1
	Total	113

Los comprimidos en la composición como se resumen en Tabla 3 a continuación se fabricaron mediante combinando los particulados con hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K4M) y estearato de magnesio, seguido de compresión directa (usando Manesty F3 Betapress) de la combinación resultante.

Tabla 3 - Particulados en material de matriz exterior:

		comprimidos [mg/unidad]
	Particulados de hidromorfona/Naloxona (4 mg/8 mg por unidad)	113
	Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K4M)	56,5
5	Estearato de magnesio	1,7
	Total	171

b) Ejemplo 3 del documento WO 2010/140007

Un lote a escala de laboratorio de comprimidos con la composición como se resume en la tabla 4 a continuación se fabricó mediante granulación en húmedo de los particulados descritos en a) anteriormente (véase la Tabla 1) con los diversos excipientes (se utilizó agua como un aglutinante líquido e hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K4M) como un aglutinante) en un procesador Kenwood seguido de compresión del granulado resultante utilizando Manesty F3 Betapress.

15 Tabla 4 - Particulados en material de matriz exterior:

		comprimidos [mg/unidad]
	Particulados de hidromorfona/Naloxona (4 mg/8 mg por unidad)	113
	Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K4M)	113
20	Lactosa	57
	Estearato de magnesio	2,26
	Agua purificada	c.s.p
	Total	285

25 Los particulados y comprimidos se ensayaron para determina la disolución usando el aparato de disolución de paletas de la Ph. Eur a 37 °C, 75 rpm por separado en 500 ml de fluido gástrico simulado sin enzima (SGF) a pH 1,2 y en 500 ml de etanol al 40 %. Se utilizaron los procedimientos UV/VIS estándar para el análisis para medir las velocidades de liberación *in vitro* y los resultados obtenidos (promedio de tres mediciones) se representan en la figura 1 adjunta (Ejemplos 2 y 3 en la leyenda de la Figura 1 se refieren a los Ejemplos comparativos 1a) y 1b) anteriores.

Es evidente que la etilcelulosa y el alcohol estearílico son altamente solubles en etanol acuoso. Adicionalmente, el clorhidrato de hidromorfona, clorhidrato de naloxona y la lactosa también son solubles en etanol acuoso.

35 Resulta evidente a partir de la Figura 1 que la matriz de liberación prolongada de los particulados de la Tabla 1 no proporciona resistencia contra la descarga rápida de la dosis o en la extracción por disolventes por medio de etanol acuoso. Únicamente si los particulados son coformulados con un material de matriz exterior, se puede evitar la descarga rápida de la dosis en etanol acuoso de acuerdo con el documento WO 2010/140007.

40 **Ejemplo 1:**

Los comprimidos con la composición que se resume en la Tabla 5 aquí a continuación se producen por extrusión por fusión en una extrusora por fusión Leistritz ZSE 18 (extrusora de doble husillo corrotatoria MICRO 18 GL-40D Pharma). Durante el proceso se evapora agua.

45

Tabla 5:

por comprimido [mg]	sustancia	cantidad [%]
116,48	Tramadol HCl	33,28
52,50	MCC PH101	15,00
23,52	PEG 6000	6,72
157,50	Eudragit® NE 40 D	45,00
350,00	-	100,00




55 Se produjeron comprimidos que tienen los siguientes formatos: varilla de corte (diámetro de troquel, 5,0 mm) y comprimidos oblongos (7 x 17 mm y 7 x 17 mm H9).

Análisis de tamizado

60 Los comprimidos se trataron con un molino de café comercial (Bosch MKM6000, 180W, Typ KM13) durante 2 minutos.




La Figura 2 muestra el análisis de tamizado (100 mg de comprimidos molidos) de comprimidos oblongos (7 x 17 mm). El histograma se resume en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6:

	tamaño de partícula [mm]	fracción [%]		
				
5	1 <0,045	0,585	0	0,301
	2 0,045-0,063	0,585	0,288	-0,301
	3 0,063-0,090	0,292	0,288	-0,602
	4 0,090-0,125	0	0,288	-0,602
10	5 0,125-0,180	0,585	2,882	1,807
	6 0,180-0,250	1,754	0,855	2,108
	7 0,250-0,355	4,094	4,611	3,916
	8 0,355-0,500	7,018	4,899	6,024
15	9 0,500-0,710	11,696	8,934	11,145
	10 0,710-1,000	15,497	9,798	16,556
	11 1,000-1,400	20,468	18,444	22,892
	12 1,400-2,000	23,392	19,308	11,747
	13 2,000-2,800	12,855	15,562	13,253
20	14 2,800-4,000	0,877	13,833	12,048
	15 >4,00	0,292	0	-0,301

La Figura 3 muestra el análisis de tamizado (100 mg de comprimidos molidos) de comprimidos oblongos (7 x 17 mm H9). El histograma se resume en la Tabla 7 a continuación.

25 Tabla 7:

	tamaño de partícula [mm]	fracción [%]		
				
30	1 <0,045	0	-0,631	-0,583
	2 0,045-0,063	-0,296	0,315	0
	3 0,063-0,090	0,798	0	0,274
	4 0,090-0,125	1,33	-0,631	1,096
	5 0,125-0,180	1,595	1,262	1,095
35	6 0,180-0,250	0,798	2,208	1,096
	7 0,250-0,355	3,457	5,047	3,014
	8 0,355-0,500	7,181	6,94	7,397
	9 0,500-0,710	10,372	13,249	9,041
40	10 0,710-1,000	18,351	18,927	13,973
	11 1,000-1,400	27,926	25,237	20,274
	12 1,400-2,000	17,553	9,779	21,918
	13 2,000-2,800	10,638	14,196	12,056
	14 2,800-4,000	-0,296	4,101	8,767
45	15 >4,00	0,532	0	0,548

Resistencia a la ruptura

Se mide la resistencia a la ruptura de acuerdo con un procedimiento descrito en la USP, donde la resistencia a la ruptura es la fuerza que se requiere para hacer que una forma de dosificación farmacéutica y un particulado, respectivamente, fallen (es decir, se rompan) en un plano específico. Los comprimidos se colocaron entre dos platinas, una de las cuales se mueve para aplicar fuerza suficiente al comprimido para causar la fractura.

Las resistencias a la ruptura de comprimidos oblongos se resumen en la Tabla 8 a continuación.

55

Tabla 8:

	resistencia de la ruptura en Newton		
	transversal (7 x 17 mm H9)	longitudinal (7 x 17 mm H9)	longitudinal (7 x 17 mm)
60	1 1000	1000	1000
	2 1000	1000	1000
	3 1000	260*	1000

4	1000	306*	1000
5	1000	439*	1000
6	1000	405*	1000
7	1000	_*	1000
8	1000	_*	488*
9	1000	_*	506*
10	1000	_*	476*
* error de medición: tras la medición, los comprimidos se doblaron hacia arriba			
** error de medición: la medición se detuvo debido a que los comprimidos se doblaron hacia arriba			

Disolución

15 Se probaron comprimidos de varilla de corte (diámetro de troquel, 5,0 mm) para determinar la disolución utilizando el aparato de disolución de paletas de la Ph. Eur. (USP II) a 37 °C, 50 rpm por separado en 900 ml de fluido intestinal simulado (SIF) y tampón a pH 6,8; y en 900 ml de ácido clorhídrico acuoso 0,1 N; y en 900 ml de etanol al 40 %. Se utilizaron los procedimientos UV/VIS estándar para el análisis para medir las velocidades de liberación *in vitro* y los resultados obtenidos (promedio de tres mediciones) se representan en las Figuras 4 y 5.

20 La Figura 4 muestra el perfil de disolución de comprimidos de varilla de corte (diámetro de troquel 5,0 mm) en SIF (n = 3). La Figura 5 muestra el perfil de disolución de comprimidos oblongos (7 x 17 mm) en SIF, etanol y HCl (n = 3; DS <2 %).

iv-Extracción

25 La extracción se prueba al suministrar en 5 ml de etanol (40 %) una forma de dosificación farmacéutica intacta y una forma de dosificación que se ha triturado manualmente por medio de dos cucharas, respectivamente. Después se permite que las dispersiones reposen durante 10 min a temperatura ambiente, el líquido se extrae en una jeringa (aguja 21G equipada con un filtro de cigarro), y la cantidad del principio farmacológicamente activo contenido en el líquido dentro de la jeringa se determinó a través de HPLC.

Tabla 9:

	contenido [mg]	contenido [%]	media [%]	desviación estándar [%]	RSD [%]
intacto	12,57	10,79	10,94	0,13	1,21
	12,78	10,97			
	12,87	11,05			
manipulado	53,26	45,72	41,56	3,90	9,39
	47,74	40,99			
	44,24	37,98			

Ejemplo 2:

45 Los comprimidos con la composición que se resume en la Tabla 10 aquí a continuación se producen por extrusión por fusión en una extrusora por fusión Leistritz ZSE 18 (extrusora de doble husillo corrotatoria MICRO 18 GL-40D Pharma). Durante el proceso se evapora agua.

Tabla 10:

sustancia	cantidad [%]
Tramadol HCl	33,28
MCC PH101	15,00
PEG 6000	6,72
Eudragit® NE 40 D	45,00
-	100,00

60 Cuando se extruye en forma de una hebra, los comprimidos presentan un comportamiento que es similar al de los comprimidos del **Ejemplo 1**; es decir, los comprimidos muestran un perfil de liberación prolongada que no es alterado por alcohol.

Disolución

5 Cuando la composición de la Tabla 10 se extruyó en forma de gránulos, el comportamiento de disolución en SIF y etanol (40 %) cambió. Los gránulos se prueban para determinar la disolución usando un aparato de disolución de paletas de la Ph. Eur (USP II) a 37°C, 50 rpm por separado en 900 ml de fluido intestinal simulado (SIF); y en 900 ml de etanol al 40 %. Se utilizaron procedimientos UV/VIS estándar para análisis con el fin de medir las velocidades de liberación *in vitro*. La Figura 6 muestra el perfil de disolución de los gránulos (promedio de tres mediciones).

Ejemplo 3:

10 Los comprimidos con la composición que se resume en la Tabla 11 aquí a continuación se producen por extrusión por fusión en una extrusora por fusión Leistritz ZSE 18 (extrusora de doble husillo corrotatoria MICRO 18 GL-40D Pharma). Durante el proceso se evapora agua.

Tabla 11:

	por comprimido [mg]	sustancia	cantidad [%]
15	116,48	Tramadol HCl	33,28
	44,52	MCC PH101	12,72
	15,75	Alcohol estearílico	4,50
	15,75	Ácido esteárico	4,50
20	157,50	Eudragit® NE 40 D	45,00
	350,00	-	100,00

Disolución

25 Los gránulos se prueban para determinar la disolución usando un aparato de disolución de paletas de la Ph. Eur (USP II) a 37 °C, 50 rpm por separado en 900 ml de fluido intestinal simulado (SIF) y tampón a pH 6,8; y en 900 ml de etanol al 40 %. Se utilizaron procedimientos UV/VIS estándar para análisis con el fin de medir las velocidades de liberación *in vitro*. La Figura 7 muestra el perfil de disolución de los comprimidos (promedio de tres mediciones).

30 La liberación del principio farmacológicamente activo a partir de la forma de dosificación se puede frenar por adición de un plastificante. Sin desear quedar ligado a la teoría, se considera que la velocidad desacelerada es causada por la reducción de porosidad.

Ejemplo 4:

35 Los comprimidos con la composición que se resume en la Tabla 12 aquí a continuación se producen por extrusión por fusión en una extrusora por fusión Leistritz ZSE 18 (extrusora de doble husillo corrotatoria MICRO 18 GL-40D Pharma). Durante el proceso se evapora agua.

40 Tabla 12:

	por comprimido [mg]	sustancia	cantidad [%]
	116,48	Tramadol HCl	25,00
	97,84	Tri Ca Fosfato	21,00
45	20,97	Alcohol estearílico	4,50
	20,97	Ácido esteárico	4,50
	209,66	Eudragit® NE 40 D	45,00
	465,92	-	100,00

Disolución

50 Los gránulos se prueban para determinar la disolución usando un aparato de disolución de paletas de la Ph. Eur (USP II) a 37 °C, 50 rpm por separado en 900 ml de fluido intestinal simulado (SIF) y tampón a pH 6,8; y en 900 ml de etanol al 40 %. Se utilizaron procedimientos UV/VIS estándar para análisis con el fin de medir las velocidades de liberación *in vitro*. La Figura 7 muestra el perfil de disolución de los comprimidos (promedio de tres mediciones).

55 Por la reducción de la cantidad de principio farmacológicamente activo del 33,28 % (**Ejemplo 3**) al 25 % (**Ejemplo 4**), la liberación del principio farmacológicamente activo a partir de la forma de dosificación puede ralentizarse aún más.

60

Ejemplo comparativo 2:

Los comprimidos con la composición que se resume en la Tabla 13 aquí a continuación se producen por extrusión por fusión en una extrusora por fusión Leistritz ZSE 18 (extrusora de doble husillo corrotatoria MICRO 18 GL-40D

Pharma). Durante el proceso se evapora agua.

Tabla 13:

5	por comprimido [mg]	sustancia	cantidad [%]
	116,48	Tramadol HCl	33,28
	116,76	Eudragit® RL PO	33,36
	116,76	Eudragit® RS PO	33,36
	350,00	-	100,00

10

Disolución

Los gránulos se prueban para determinar la disolución usando un aparato de disolución de paletas de la Ph. Eur (USP II) a 37 °C, 50 rpm por separado en 900 ml de fluido intestinal simulado (SIF) y tampón a pH 6,8. Se utilizaron procedimientos UV/VIS estándar para análisis con el fin de medir las velocidades de liberación *in vitro*.

Después de 30 minutos, se ha liberado más del 80 % del principio farmacológicamente activo (promedio de tres mediciones). Por consiguiente, estos comprimidos presentaron un perfil de liberación inmediata.

20 Ejemplo comparativo 3:

Los comprimidos con la composición que se resume en la Tabla 14 aquí a continuación se producen por extrusión por fusión en una extrusora por fusión Leistritz ZSE 18 (extrusora de doble husillo corrotatoria MICRO 18 GL-40D Pharma). Durante el proceso se evapora agua.

25

Tabla 14:

30	por comprimido [mg]	sustancia	cantidad [%]
	116,48	Tramadol HCl	33,28
	233,52	Eudragit® RS PO	66,72
	350,00	-	100,00

Disolución

35 Los gránulos se prueban para determinar la disolución usando un aparato de disolución de paletas de la Ph. Eur (USP II) a 37 °C, 50 rpm por separado en 900 ml de fluido intestinal simulado (SIF) y tampón a pH 6,8. Se utilizaron procedimientos UV/VIS estándar para análisis con el fin de medir las velocidades de liberación *in vitro*.

Después de 60 minutos, se ha liberado más del 80 % del principio farmacológicamente activo (promedio de tres mediciones). Por consiguiente, estos comprimidos presentaron un perfil de liberación inmediata.

Ejemplo comparativo 4:

Los comprimidos con la composición que se resume en la Tabla 15 aquí a continuación se producen por extrusión por fusión en una extrusora por fusión Leistritz ZSE 18 (extrusora de doble husillo corrotatoria MICRO 18 GL-40D Pharma). Durante el proceso se evapora agua.

Tabla 15:

50	por comprimido [mg]	sustancia	cantidad [%]
	116,48	Tramadol HCl	33,28
	52,50	MCC Avicel 101	15,00
	23,52	PEG 6000	6,72
	157,50	Eudragit® FS en forma de polvo	45,00
55	350,00	-	100,00

Disolución

Los gránulos se prueban para determinar la disolución usando un aparato de disolución de paletas de la Ph. Eur (USP II) a 37 °C, 50 rpm por separado en 900 ml de fluido intestinal simulado (SIF) y tampón a pH 6,8; y en 900 ml de etanol al 40 %. Se utilizaron procedimientos UV/VIS estándar para análisis con el fin de medir las velocidades de liberación *in vitro*.

En SIF, después de 3 horas, se ha liberado el 40 % y después de 5,5 horas, el 60 % del principio

farmacológicamente activo (promedio a partir de tres mediciones).

En etanol, los comprimidos presentaron un perfil de liberación inmediata (promedio de tres mediciones). Por consiguiente, estas formas de dosificación demostraron no ser resistentes al alcohol.

5

Ejemplo comparativo 5:

Los comprimidos con la composición que se resume en la Tabla 16 aquí a continuación se producen por extrusión por fusión en una extrusora por fusión Leistritz ZSE 18 (extrusora de doble husillo corrotatoria MICRO 18 GL-40D Pharma). Durante el proceso se evapora agua.

10

Tabla 16:

	por comprimido [mg]	sustancia	cantidad [%]
15	116,48	Tramadol HCl	33,28
	116,76	Eudragit® FS en forma de polvo	33,36
	116,76	Eudragit® RS PO	33,36
	350,00	-	100,00

20 La composición del **Ejemplo comparativo 5** es una combinación de los Ejemplos comparativos 3 y 4.

Disolución

Los gránulos se prueban para determinar la disolución usando un aparato de disolución de paletas de la Ph. Eur (USP II) a 37 °C, 50 rpm por separado en 900 ml de fluido intestinal simulado (SIF) y tampón a pH 6,8; y en 900 ml de etanol al 40 %. Se utilizaron procedimientos UV/VIS estándar para análisis con el fin de medir las velocidades de liberación *in vitro*.

25

En SIF, el principio farmacológicamente activo se liberó a una velocidad media (promedio a partir de tres mediciones), es decir, el perfil de liberación estaba entre los de los Ejemplos comparativos 3 y 4.

30

En etanol, los comprimidos presentaron un perfil de liberación inmediata (promedio de tres mediciones). Por consiguiente, estas formas de dosificación demostraron no ser resistentes al alcohol.

35 **Ejemplo 5:**

Los comprimidos con la composición que se resume en la Tabla 17 aquí a continuación se producen por extrusión por fusión en una extrusora por fusión Leistritz ZSE 18 (extrusora de doble husillo corrotatoria MICRO 18 GL-40D Pharma). Durante el proceso se evapora agua.

40

Tabla 17:

	por comprimido [mg]	sustancia	cantidad [%]
45	116,48	Tramadol HCl	33,28
	12,25	Alcohol estearílico	3,5
	51,52	Tri Ca Fosfato	14,72
	12,25	Ácido esteárico	3,5
	157,5	Eudragit® NE 40 D	45

50 Se produjeron comprimidos que tienen los siguientes formatos: varilla de corte (diámetro de troquel, 5,0 mm) y comprimidos oblongos (7 x 17 mm).

Análisis de tamizado

55 Los comprimidos se trataron con un molino de café comercial (Bosch MKM6000, 180W, Typ KM13) durante 2 minutos.

La Figura 8 muestra el análisis de tamizado (100 mg de comprimidos molidos) de comprimidos oblongos (7 x 17 mm).

60

Resistencia a la ruptura

Se mide la resistencia a la ruptura de acuerdo con un procedimiento descrito en la USP, donde la resistencia a la ruptura es la fuerza que se requiere para hacer que una forma de dosificación farmacéutica y un particulado,

respectivamente, fallen (es decir, se rompan) en un plano específico. Los comprimidos se colocaron entre dos platinas, una de las cuales se mueve para aplicar fuerza suficiente al comprimido para causar la fractura.

Las resistencias a la ruptura de comprimidos oblongos se resumen en la Tabla 18 a continuación.

5

Tabla 18:

	resistencia de la ruptura en Newton
1	1000
2	1000
3	1000
4	1000
5	1000
6	1000
7	1000
8	287*
9	1000
10	1000

10

15

20

* error de medición: tras la medición, los comprimidos se doblaron hacia arriba

Disolución

Los comprimidos oblongos (7 x 17 mm) se probaron para determinar la disolución usando un aparato de disolución de paletas de la Ph. Eur. (USP II), inmersor tipo 1, a 37 °C, 50 rpm por separado en 900 ml de fluido intestinal simulado (SIF) y tampón a pH 6,8; y en 900 ml de medio ácido de etanol al 40 % (ácido clorhídrico acuoso 0,1 N). Se utilizaron los procedimientos UV/VIS estándar para el análisis para medir las velocidades de liberación *in vitro* y los resultados obtenidos (promedio de tres mediciones) se representan en la Figura 9.

La Figura 9 muestra el perfil de disolución de los comprimidos oblongos (7 x 17 mm) en SIF (n = 3) y medio de etanol ácido (n = 3).

30

iv-Extracción

La extracción se prueba al suministrar en 5 ml de etanol (40 %) una forma de dosificación farmacéutica intacta y una forma de dosificación que se ha triturado manualmente por medio de dos cucharas, respectivamente. Después se permite que las dispersiones reposen durante 10 min a temperatura ambiente, el líquido se extrae en una jeringa (aguja 21G equipada con un filtro de cigarro), y la cantidad del principio farmacológicamente activo contenido en el líquido dentro de la jeringa se determinó a través de HPLC. Los resultados se resumen en la Tabla 19 a continuación.

40 Tabla 19:

	contenido [mg]	contenido [%]	media [%]	desviación estándar [%]	RSD [%]
intacto	20,81	17,86	19,07	2,55	13,35
	25,62	22,00			
	20,22	17,36			
manipulado	70,67	60,67	66,16	5,02	7,58
	78,37	67,29			
	82,13	70,51			

45

50

Ejemplo 6: (Verificación del Ejemplo 1)

Los comprimidos con la composición que se resume en la Tabla 20 aquí a continuación se producen por extrusión por fusión en una extrusora por fusión Leistritz ZSE 18 (extrusora de doble husillo corrotatoria MICRO 18 GL-40D Pharma). Durante el proceso se evapora agua.

55

Tabla 20:

por comprimido [mg]	sustancia	cantidad [%]
116,48	Tramadol HCl	33,28
52,50	MCC PH 101	15,00
23,52	PEG 6000	6,72
157,5	Eudragit® NE 40 D	45

60

Se produjeron comprimidos que tienen los siguientes formatos: varilla de corte (diámetro de troquel, 5,0 mm) y

comprimidos oblongos (7 x 17 mm).

Análisis de tamizado

5 Los comprimidos se trataron con un molino de café comercial (Bosch MKM6000, 180W, Typ KM13) durante 2 minutos.

La Figura 10 muestra el análisis de tamizado (100 mg de comprimidos molidos) de comprimidos oblongos (7 x 17 mm).

10

Resistencia a la ruptura

Se mide la resistencia a la ruptura de acuerdo con un procedimiento descrito en la USP, donde la resistencia a la ruptura es la fuerza que se requiere para hacer que una forma de dosificación farmacéutica y un particulado, respectivamente, fallen (es decir, se rompan) en un plano específico. Las comprimidos se colocaron entre dos
15 platinas, una de las cuales se mueve para aplicar fuerza suficiente al comprimido para causar la fractura.

Las resistencias a la ruptura de comprimidos oblongos se resumen en la Tabla 21 a continuación.

20 Tabla 21:

	resistencia de la ruptura en Newton
1	1000
2	1000
25	1000
3	1000
4	262*
5	1000
6	1000
7	1000
30	1000
8	1000
9	1000
10	243*
* error de medición: tras la medición, los comprimidos se doblaron hacia arriba	

35 **Disolución**

Los comprimidos oblongos (7 x 17 mm) se probaron para determinar la disolución usando un aparato de disolución de paletas de la Ph. Eur. (USP II), inmersor tipo 1, a 37 °C, 50 rpm por separado en 900 ml de fluido intestinal simulado (SIF) y tampón a pH 6,8; y en 900 ml de medio ácido de etanol al 40 % (ácido clorhídrico acuoso 0,1 N). Se
40 utilizaron los procedimientos UV/VIS estándar para el análisis para medir las velocidades de liberación *in vitro* y los resultados obtenidos (promedio de tres mediciones) se representan en la Figura 11.

La Figura 11 muestra el perfil de disolución de los comprimidos oblongos (7 x 17 mm) en SIF (n = 3) y medio de etanol ácido (n = 3).

45

iv-Extracción

La extracción se prueba al suministrar en 5 ml de etanol (40 %) una forma de dosificación farmacéutica intacta y una forma de dosificación que se ha triturado manualmente por medio de dos cucharas, respectivamente. Después se
50 permite que las dispersiones reposen durante 10 min a temperatura ambiente, el líquido se extrae en una jeringa (aguja 21G equipada con un filtro de cigarro), y la cantidad del principio farmacológicamente activo contenido en el líquido dentro de la jeringa se determinó a través de HPLC. Los resultados se resumen en la Tabla 22 a continuación.

Tabla 22:

55

	contenido [mg]	contenido [%]	media [%]	desviación estándar [%]	RSD [%]	
intacto	13,94	11,96	11,21	2,00	17,84	
	14,82	12,72				
	10,42	8,94				
60	manipulado	82,99	71,25	65,47	5,25	8,01

	71,07	61,01			
	74,72	64,15			

Ejemplo 7:

Los comprimidos con la composición que se resume en la Tabla 23 aquí a continuación se producen por extrusión por fusión en una extrusora por fusión Leistritz ZSE 18 (extrusora de doble husillo corrotatoria MICRO 18 GL-40D Pharma). Durante el proceso se evapora agua.

Tabla 23:

por comprimido [mg]	sustancia	cantidad [%]
116,48	Tramadol HCl	33,28
7	Alcohol estearílico	2
7	Ácido esteárico	2
34,02	Tri Ca Fosfato	9,72
14	Xantana	4
14	Goma guar	4
1575	Eudragit® NE 40 D	45

Se produjeron comprimidos que tienen los siguientes formatos: varilla de corte (diámetro de troquel, 5,0 mm) y comprimidos oblongos (7 x 17 mm).

Análisis de tamizado

Los comprimidos se trataron con un molino de café comercial (Bosch MKM6000, 180W, Typ KM13) durante 25 minutos.

La Figura 12 muestra el análisis de tamizado (100 mg de comprimidos molidos) de comprimidos oblongos (7 x 17 mm).

30 Resistencia a la ruptura

Se mide la resistencia a la ruptura de acuerdo con un procedimiento descrito en la USP, donde la resistencia a la ruptura es la fuerza que se requiere para hacer que una forma de dosificación farmacéutica y un particulado, respectivamente, fallen (es decir, se rompan) en un plano específico. Los comprimidos se colocaron entre dos 35 platinas, una de las cuales se mueve para aplicar fuerza suficiente al comprimido para causar la fractura.

Las resistencias a la ruptura de comprimidos oblongos se resumen en la Tabla 24 a continuación.

Tabla 24:

	resistencia de la ruptura en Newton
1	1000
2	379*
3	1000
4	1000
5	1000
6	1000
7	426*
8	456*
9	1000
10	1000

* error de medición: tras la medición, los comprimidos se doblaron hacia arriba

Disolución

Los comprimidos oblongos (7 x 17 mm) se probaron para determinar la disolución usando un aparato de disolución de paletas de la Ph. Eur. (USP II), inmersor tipo 1, a 37 °C, 50 rpm por separado en 900 ml de fluido intestinal simulado (SIF) y tampón a pH 6,8; y en 900 ml de medio ácido de etanol al 40 % (ácido clorhídrico acuoso 0,1 N). Se utilizaron los procedimientos UV/VIS estándar para el análisis para medir las velocidades de liberación *in vitro* y los 60 resultados obtenidos (promedio de tres mediciones) se representan en la Figura 13.

La Figura 13 muestra el perfil de disolución de los comprimidos oblongos (7 x 17 mm) en SIF (n = 3) y medio de etanol ácido (n = 3).

iv-Extracción

La extracción se prueba al suministrar en 5 ml de etanol (40 %) una forma de dosificación farmacéutica intacta y una forma de dosificación que se ha triturado manualmente por medio de dos cucharas, respectivamente. Después se permite que las dispersiones reposen durante 10 min a temperatura ambiente, el líquido se extrae en una jeringa (aguja 21G equipada con un filtro de cigarro), y la cantidad del principio farmacológicamente activo contenido en el líquido dentro de la jeringa se determinó a través de HPLC. Los resultados se resumen en la Tabla 25 a continuación.

Tabla 25:

	contenido [mg]	contenido [%]	media [%]	desviación estándar [%]	RSD [%]
intacto	17,56	15,07	13,78	1,79	12,97
	16,93	14,53			
	13,68	11,74			
manipulado	69,32	59,51	46,13	12,02	26,05
	49,65	42,62			
	42,24	36,26			

20 Ejemplo 8:

Los comprimidos con la composición que se resume en la Tabla 26 aquí a continuación se producen por extrusión por fusión en una extrusora por fusión Leistritz ZSE 18 (extrusora de doble husillo corrotatoria MICRO 18 GL-40D Pharma). Durante el proceso se evapora agua.

Tabla 26:

por comprimido [mg]	sustancia	cantidad [%]
116,48	Tramadol HCl	33,28
21	PEG 6000	6
41,02	MCC PH 101	11,72
7	Xantana	2
7	Goma guar	2
157,5	Eudragit® NE 40 D	45

Se produjeron comprimidos que tienen los siguientes formatos: varilla de corte (diámetro de troquel, 5,0 mm) y comprimidos oblongos (7 x 17 mm).

Análisis de tamizado

Los comprimidos se trataron con un molino de café comercial (Bosch MKM6000, 180W, Typ KM13) durante 2 minutos.

La Figura 14 muestra el análisis de tamizado (100 mg de comprimidos molidos) de comprimidos oblongos (7 x 17 mm).

Resistencia a la ruptura

Se mide la resistencia a la ruptura de acuerdo con un procedimiento descrito en la USP, donde la resistencia a la ruptura es la fuerza que se requiere para hacer que una forma de dosificación farmacéutica y un particulado, respectivamente, fallen (es decir, se rompan) en un plano específico. Los comprimidos se colocaron entre dos platinas, una de las cuales se mueve para aplicar fuerza suficiente al comprimido para causar la fractura.

Las resistencias a la ruptura de comprimidos oblongos se resumen en la Tabla 27 a continuación.

Tabla 27:

	resistencia de la ruptura en Newton	
5	1	1000
	2	408*
	3	1000
	4	1000
	5	448*
10	6	1000
	7	382*
	8	1000
	9	1000
	10	425*
15	* error de medición: tras la medición, los comprimidos se doblaron hacia arriba	

Disolución

Los comprimidos oblongos (7 x 17 mm) se probaron para determinar la disolución usando un aparato de disolución de paletas de la Ph. Eur. (USP II), inmersor tipo 1, a 37 °C, 50 rpm por separado en 900 ml de fluido intestinal simulado (SIF) y tampón a pH 6,8; y en 900 ml de medio ácido de etanol al 40 % (ácido clorhídrico acuoso 0,1 N). Se utilizaron los procedimientos UV/VIS estándar para el análisis para medir las velocidades de liberación *in vitro* y los resultados obtenidos (promedio de tres mediciones) se representan en la Figura 15.

La Figura 15 muestra el perfil de disolución de los comprimidos oblongos (7 x 17 mm) en SIF (n = 3) y medio de etanol ácido (n = 3).

iv-Extracción

La extracción se prueba al suministrar en 5 ml de etanol (40 %) una forma de dosificación farmacéutica intacta y una forma de dosificación que se ha triturado manualmente por medio de dos cucharas, respectivamente. Después se permite que las dispersiones reposen durante 10 min a temperatura ambiente, el líquido se extrae en una jeringa (aguja 21G equipada con un filtro de cigarro), y la cantidad del principio farmacológicamente activo contenido en el líquido dentro de la jeringa se determinó a través de HPLC. Los resultados se resumen en la Tabla 28 a continuación.

Tabla 28:

	contenido [mg]	contenido [%]	media [%]	desviación estándar [%]	RSD [%]	
40	intacto	12,33	10,59	10,50	0,13	1,27
		12,31	10,57			
		12,06	10,35			
	manipulado	68,69	58,97	57,00	4,52	7,93
		70,13	60,21			
45		60,37	51,83			

Ejemplo 9:

Los comprimidos con la composición que se resume en la Tabla 29 aquí a continuación se producen por extrusión por fusión en una extrusora por fusión Leistritz ZSE 18 (extrusora de doble husillo corrotatoria MICRO 18 GL-40D Pharma). Durante el proceso se evapora agua.

Tabla 29:

	por comprimido [mg]	sustancia	cantidad [%]
55	116,48	Tramadol HCl	33,28
	8,75	Alcohol estearílico	2,5
	23,52	Tri Ca Fosfato	6,72
	8,75	Ácido esteárico	2,5
60	35	Estearato cálcico	10
	157,5	Eudragit® NE 40 D	45

Se produjeron comprimidos que tienen los siguientes formatos: varilla de corte (diámetro de troquel, 5,0 mm) y comprimidos oblongos (7 x 17 mm).

Análisis de tamizado

Los comprimidos se trataron con un molino de café comercial (Bosch MKM6000, 180W, Typ KM13) durante 2 5 minutos.

La Figura 16 muestra el análisis de tamizado (100 mg de comprimidos molidos) de comprimidos oblongos (7 x 17 mm).

10 Resistencia a la ruptura

Se mide la resistencia a la ruptura de acuerdo con un procedimiento descrito en la USP, donde la resistencia a la ruptura es la fuerza que se requiere para hacer que una forma de dosificación farmacéutica y un particulado, respectivamente, fallen (es decir, se rompan) en un plano específico. Los comprimidos se colocaron entre dos 15 platinas, una de las cuales se mueve para aplicar fuerza suficiente al comprimido para causar la fractura.

Las resistencias a la ruptura de comprimidos oblongos se resumen en la Tabla 30 a continuación.

Tabla 30:

20

	resistencia de la ruptura en Newton
1	1000
2	1000
3	1000
4	1000
5	1000
6	1000
7	1000
8	1000
9	1000
10	1000

25

30

Disolución

35 Los comprimidos oblongos (7 x 17 mm) se probaron para determinar la disolución usando un aparato de disolución de paletas de la Ph. Eur. (USP II), inmersor tipo 1, a 37 °C, 50 rpm por separado en 900 ml de fluido intestinal simulado (SIF) y tampón a pH 6,8; y en 900 ml de medio ácido de etanol al 40 % (ácido clorhídrico acuoso 0,1 N). Se utilizaron los procedimientos UV/VIS estándar para el análisis para medir las velocidades de liberación *in vitro* y los resultados obtenidos (promedio de tres mediciones) se representan en la Figura 17.

40

La Figura 17 muestra el perfil de disolución de los comprimidos oblongos (7 x 17 mm) en SIF (n = 3) y medio de etanol ácido (n = 3).

iv-Extracción

45

La extracción se prueba al suministrar en 5 ml de etanol (40 %) una forma de dosificación farmacéutica intacta y una forma de dosificación que se ha triturado manualmente por medio de dos cucharas, respectivamente. Después se permite que las dispersiones reposen durante 10 min a temperatura ambiente, el líquido se extrae en una jeringa (aguja 21G equipada con un filtro de cigarro), y la cantidad del principio farmacológicamente activo contenido en el 50 líquido dentro de la jeringa se determinó a través de HPLC. Los resultados se resumen en la Tabla 31 a continuación.

Tabla 31:

55

	contenido [mg]	contenido [%]	media [%]	desviación estándar [%]	RSD [%]
intacto	28,57	24,53	24,23	0,76	3,12
	27,22	23,37			
	28,88	24,79			
manipulado	71,27	61,19	60,54	2,80	4,62
	73,32	62,95			
	66,94	57,47			

60

Ejemplo 10:

Los comprimidos con la composición que se resume en la Tabla 32 aquí a continuación se producen por extrusión por fusión en una extrusora por fusión Leistritz ZSE 18 (extrusora de doble husillo corrotatoria MICRO 18 GL-40D Pharma). Durante el proceso se evapora agua.

5 Tabla 32:

por comprimido [mg]	sustancia	cantidad [%]
116,48	Tramadol HCl	33,28
62,02	MCC PH 101 + TEC (2:1)	17,72
7	Xantana	2
7	Goma guar	2
157,5	Eudragit® NE 40 D	45

Se produjeron comprimidos que tienen los siguientes formatos: varilla de corte (diámetro de troquel, 5,0 mm) y comprimidos oblongos (7 x 17 mm).

Análisis de tamizado

Los comprimidos se trataron con un molino de café comercial (Bosch MKM6000, 180W, Typ KM13) durante 2 minutos.

La Figura 18 muestra el análisis de tamizado (100 mg de comprimidos molidos) de comprimidos oblongos (7 x 17 mm).

Resistencia a la ruptura

Se mide la resistencia a la ruptura de acuerdo con un procedimiento descrito en la USP, donde la resistencia a la ruptura es la fuerza que se requiere para hacer que una forma de dosificación farmacéutica y un particulado, respectivamente, fallen (es decir, se rompan) en un plano específico. Los comprimidos se colocaron entre dos platinas, una de las cuales se mueve para aplicar fuerza suficiente al comprimido para causar la fractura.

Las resistencias a la ruptura de comprimidos oblongos se resumen en la Tabla 33 a continuación.

Tabla 33:

	resistencia de la ruptura en Newton
1	1000
2	1000
3	1000
4	1000
5	1000
6	74*
7	146*
8	1000
9	24*
10	1000
* error de medición: tras la medición, los comprimidos se doblaron hacia arriba	

Los comprimidos oblongos se expandieron de nuevo después de probar la resistencia a la ruptura.

Disolución

Los comprimidos oblongos (7 x 17 mm) se probaron para determinar la disolución usando un aparato de disolución de paletas de la Ph. Eur. (USP II), inmersor tipo 1, a 37 °C, 50 rpm por separado en 900 ml de fluido intestinal simulado (SIF) y tampón a pH 6,8; y en 900 ml de medio ácido de etanol al 40 % (ácido clorhídrico acuoso 0,1 N). Se utilizaron los procedimientos UV/VIS estándar para el análisis para medir las velocidades de liberación *in vitro* y los resultados obtenidos (promedio de tres mediciones) se representan en la Figura 19.

La Figura 19 muestra el perfil de disolución de los comprimidos oblongos (7 x 17 mm) en SIF (n = 3) y medio de etanol ácido (n = 3).

iv-Extracción

La extracción se prueba al suministrar en 5 ml de etanol (40 %) una forma de dosificación farmacéutica intacta y una forma de dosificación que se ha triturado manualmente por medio de dos cucharas, respectivamente. Después se permite que las dispersiones reposen durante 10 min a temperatura ambiente, el líquido se extrae en una jeringa

(aguja 21G equipada con un filtro de cigarro), y la cantidad del principio farmacológicamente activo contenido en el líquido dentro de la jeringa se determinó a través de HPLC. Los resultados se resumen en la Tabla 34 a continuación.

Tabla 34:

5

	contenido [mg]	contenido [%]	media [%]	desviación estándar [%]	RSD [%]
intacto	9,50	8,16	8,67	0,47	5,47
	10,61	9,10			
	10,18	8,74			
manipulado	64,26	55,17	48,04	13,70	28,53
	66,06	56,71			
	37,55	32,24			

10

15

20

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación farmacéutica resistente a la manipulación que comprende un principio farmacológicamente activo incorporado en una matriz de liberación prolongada,
5
- que comprende un material de matriz de liberación prolongada seleccionado de polímeros acrílicos no iónicos derivados de una mezcla monomérica que comprende un primer (met)acrilato de alquilo C₁₋₄ y un segundo (met)acrilato de alquilo C₁₋₄ que difiere de dicho primer (met)acrilato de alquilo C₁₋₄ y
10 que proporciona liberación prolongada del principio farmacológicamente activo, resistencia contra la extracción por disolventes, resistencia contra la molienda, y resistencia contra la descarga rápida de la dosis en etanol acuoso; donde la forma de dosificación farmacéutica es monolítica, tiene una resistencia a la ruptura de al menos 300 N, y una extensión en cualquier dirección de al menos 2,0 mm;
o
- 15 es un oligoparticulado o multiparticulado, donde al menos una fracción de los particulados individuales tienen una resistencia a la ruptura de al menos 300 N, y donde los particulados que contienen fármacos individuales tienen una extensión en cualquier dirección de al menos 2,0 mm.
2. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde el primer (met)acrilato de alquilo C₁₋₄ es acrilato de etilo, y el segundo (met)acrilato de alquilo C₁₋₄ es metacrilato de metilo.
20
3. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, donde el contenido molar relativo del acrilato de etilo dentro del polímero acrílico no iónico es mayor que el contenido molar relativo del metacrilato de metilo dentro del polímero acrílico no iónico.
25
4. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el polímero acrílico no iónico tiene un peso molecular promedio en peso dentro del intervalo de 100.000 g/mol a 2.000.000 g/mol.
- 30 5. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la matriz de liberación prolongada comprende un material de matriz de liberación prolongada adicional.
6. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, donde el material de matriz de liberación prolongada adicional es una grasa dura de acuerdo con la Ph. Eur. o un polímero que se selecciona del
35 grupo que consiste en polímeros de polímero acrílico iónico, polialquilenglicoles, óxidos de polialquileno, celulosas y derivados de celulosa.
7. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el contenido total del material de matriz de liberación prolongada y el material de matriz de liberación prolongada adicional opcionalmente presente está dentro del intervalo del 5,0 al 95 % en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.
40
8. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el principio farmacológicamente activo tiene potencial para abuso y potencial para descarga rápida de la dosis en etanol.
45
9. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el principio farmacológicamente activo es un opiáceo o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.
- 50 10. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la matriz de liberación prolongada no comprende óxido de polialquileno que tiene un peso molecular promedio en peso de al menos 200.000 g/mol.
11. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores,
55 que está extruida por fusión.
12. Un proceso para la producción de una forma de dosificación farmacéutica resistente a la manipulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que comprende un principio farmacológicamente activo incorporado en una matriz de liberación prolongada,
60 que comprende un material de matriz de liberación prolongada seleccionado de polímeros acrílicos no iónicos derivados de una mezcla monomérica que comprende un primer (met)acrilato de alquilo C₁₋₄ y un segundo (met)acrilato de alquilo C₁₋₄ que difiere de dicho primer (met)acrilato de alquilo C₁₋₄, y que proporciona una liberación prolongada del principio farmacológicamente activo, donde el material de matriz de

liberación prolongada se emplea en forma de una dispersión acuosa, y donde una mezcla que comprende el principio farmacológicamente activo y el material de matriz de liberación prolongada se extruye en presencia de agua, y donde el agua se evapora del material extruido en el transcurso del proceso de extrusión.

5

Figura 1
 (= Figura 2 del documento WO 2010/140007)

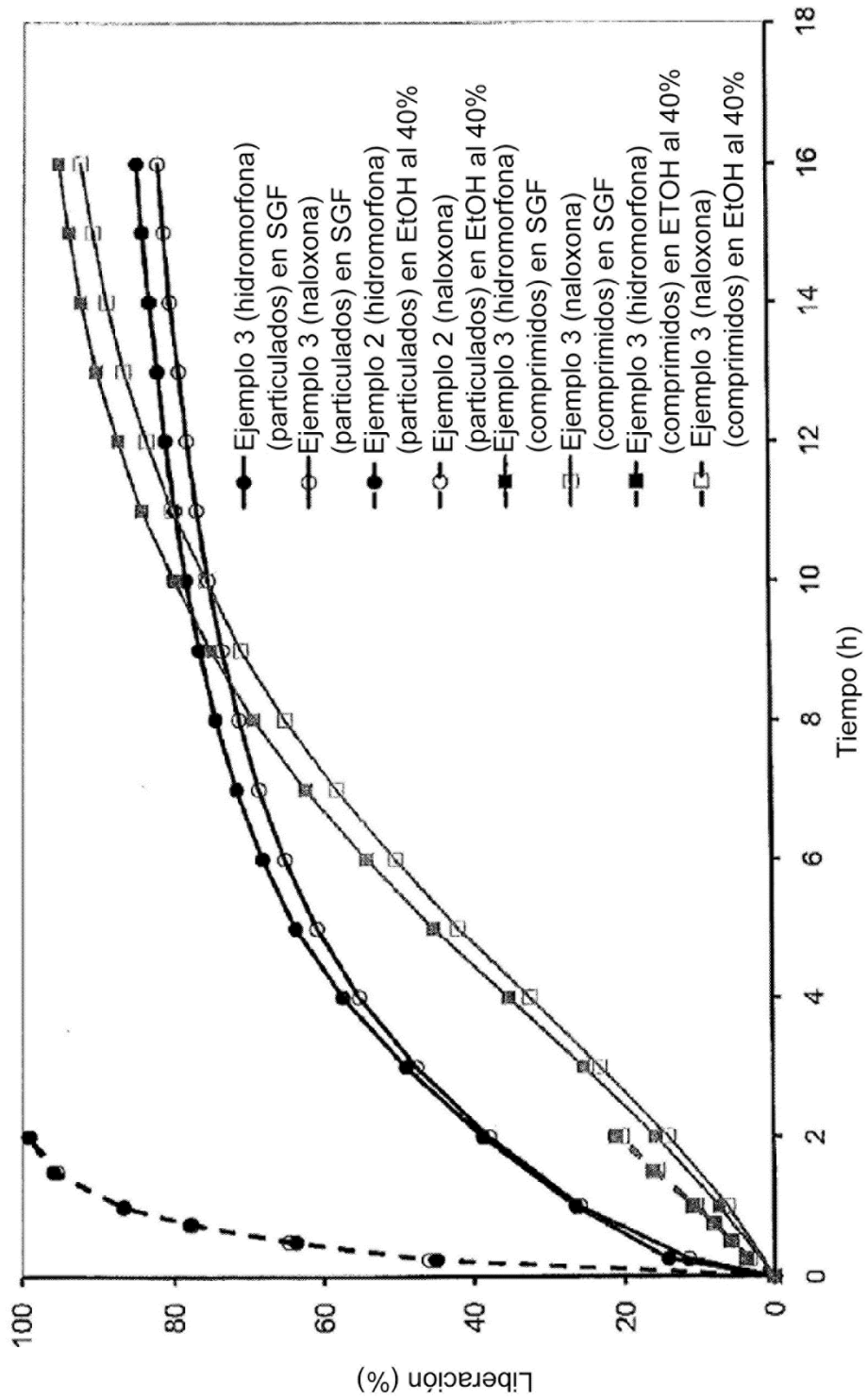


Figura 2

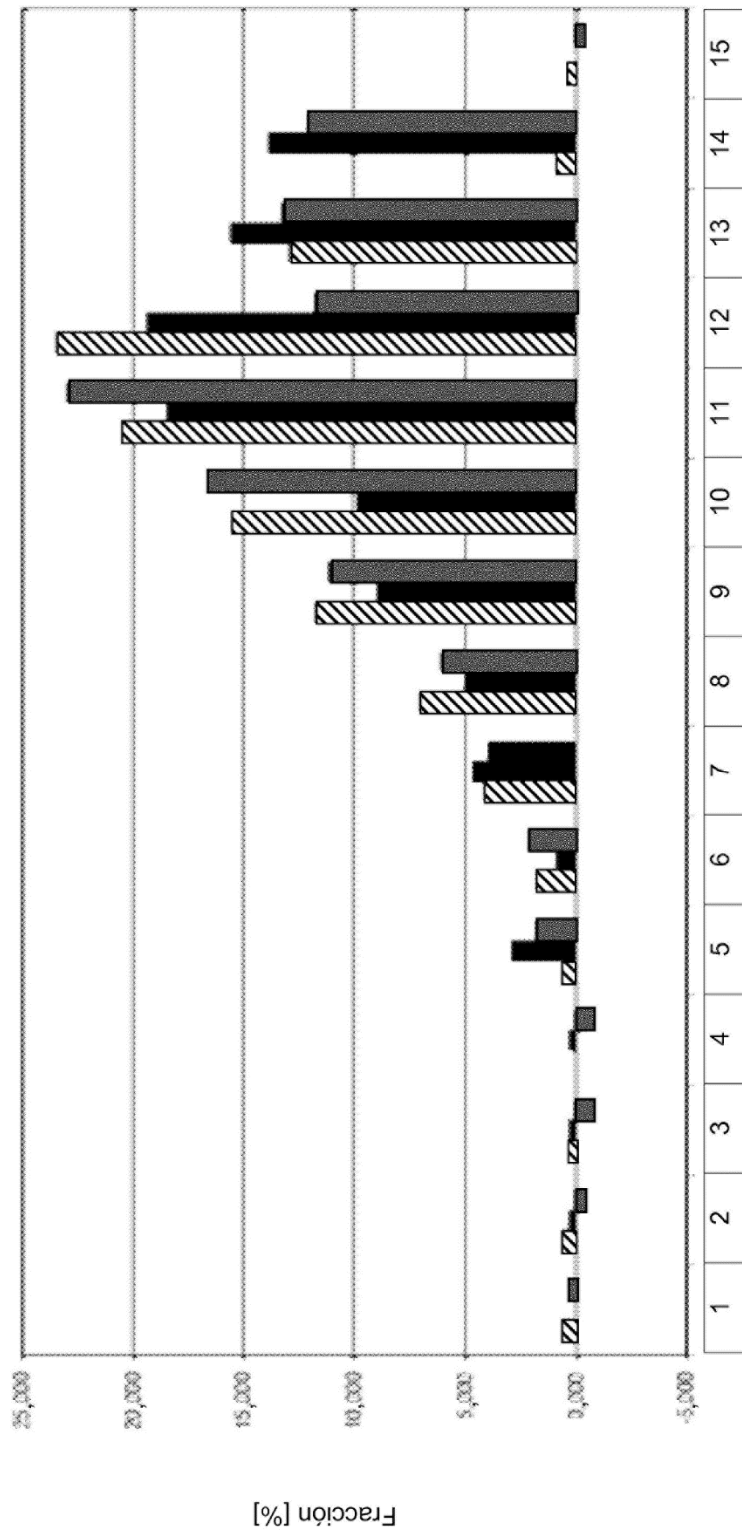


Figura 3

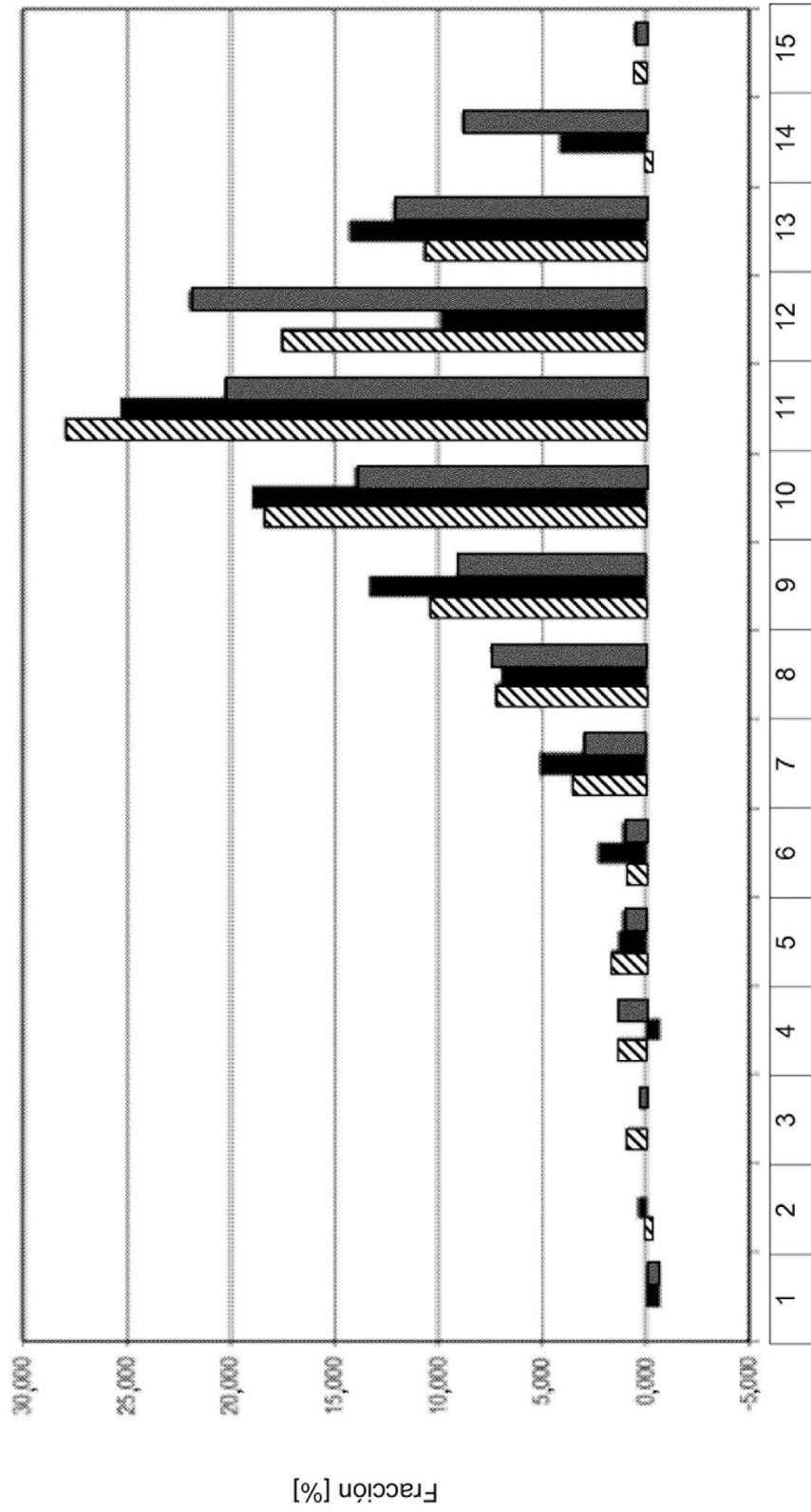


Figura 4

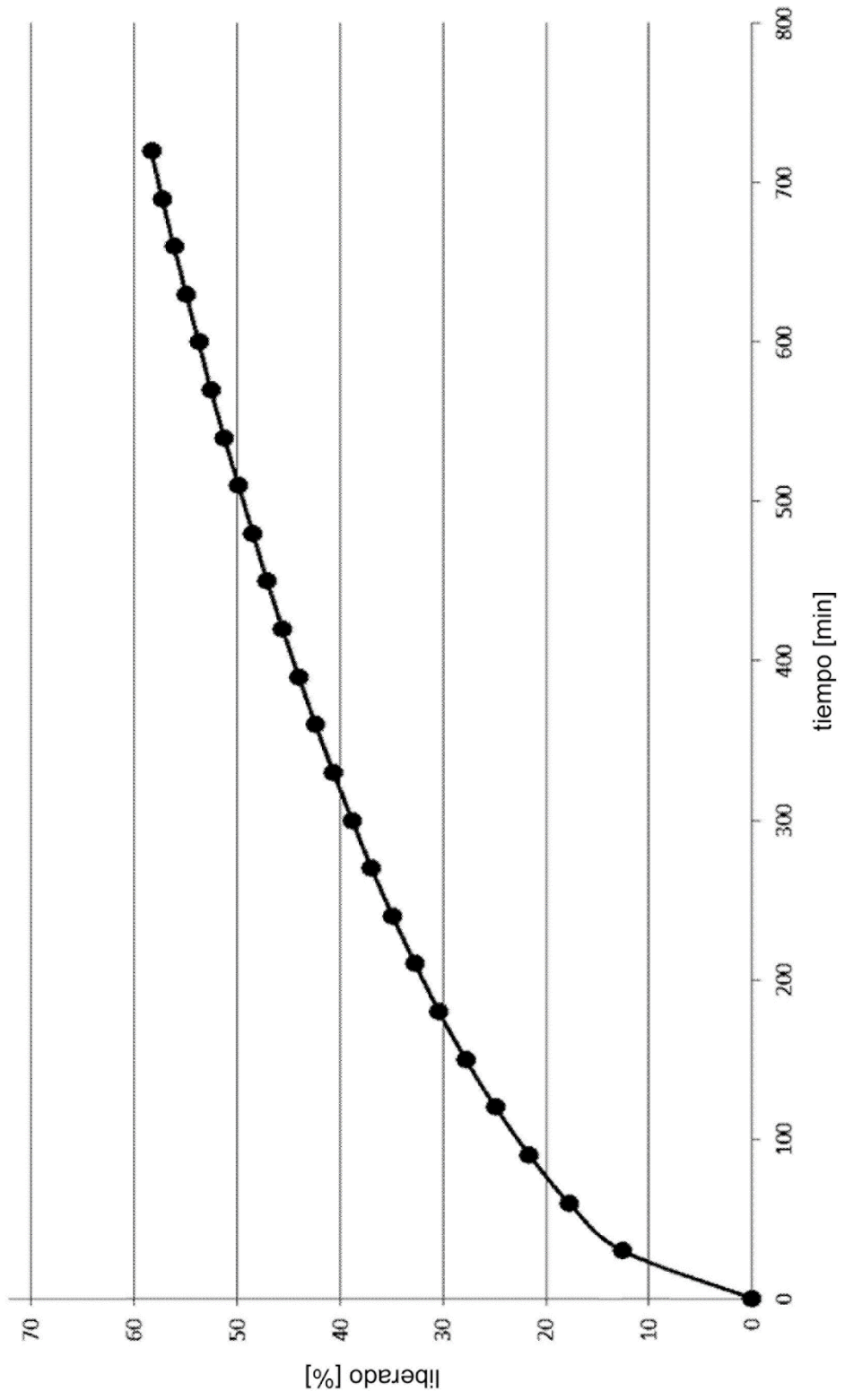


Figura 5

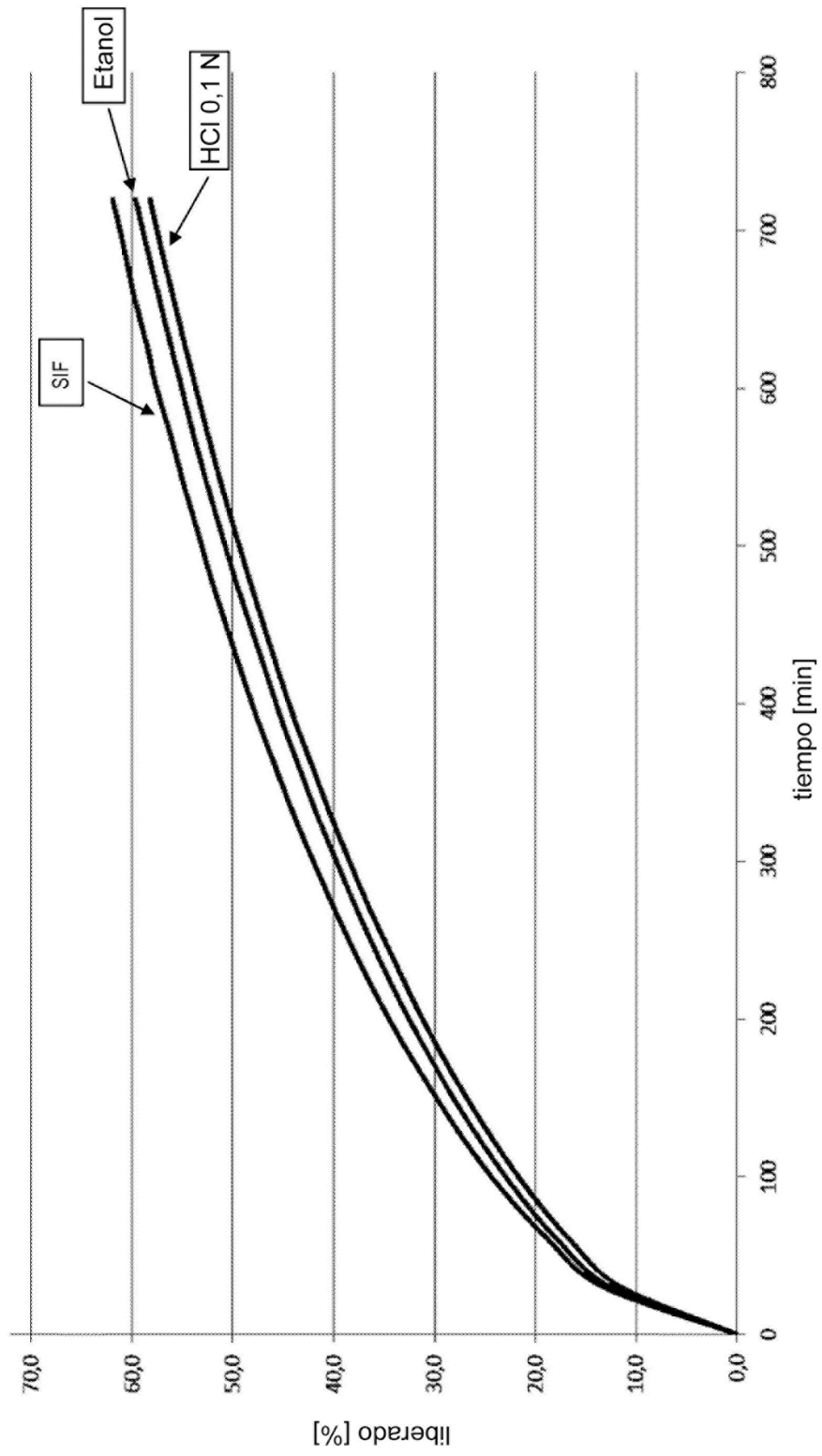


Figura 6

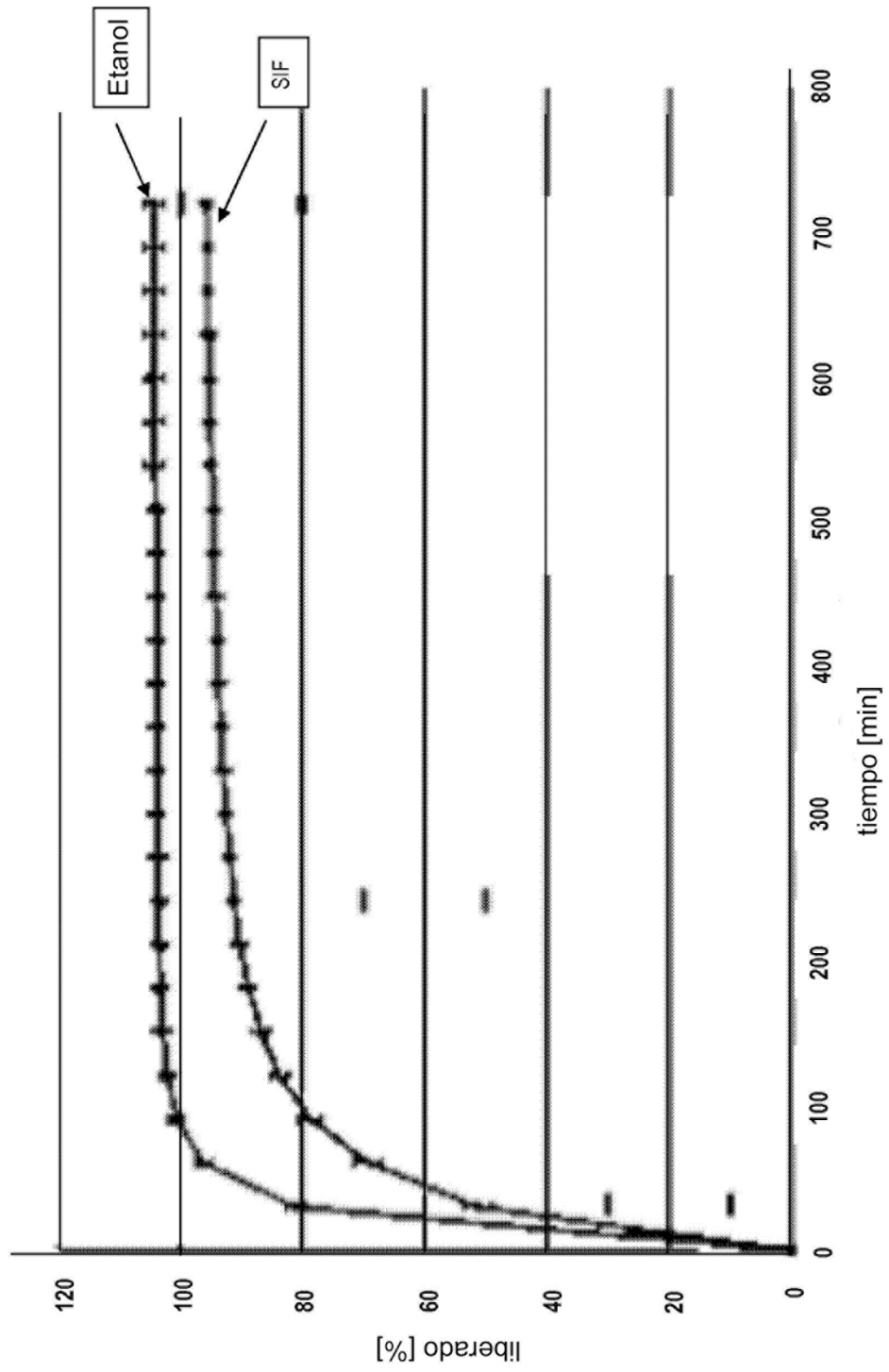


Figura 7

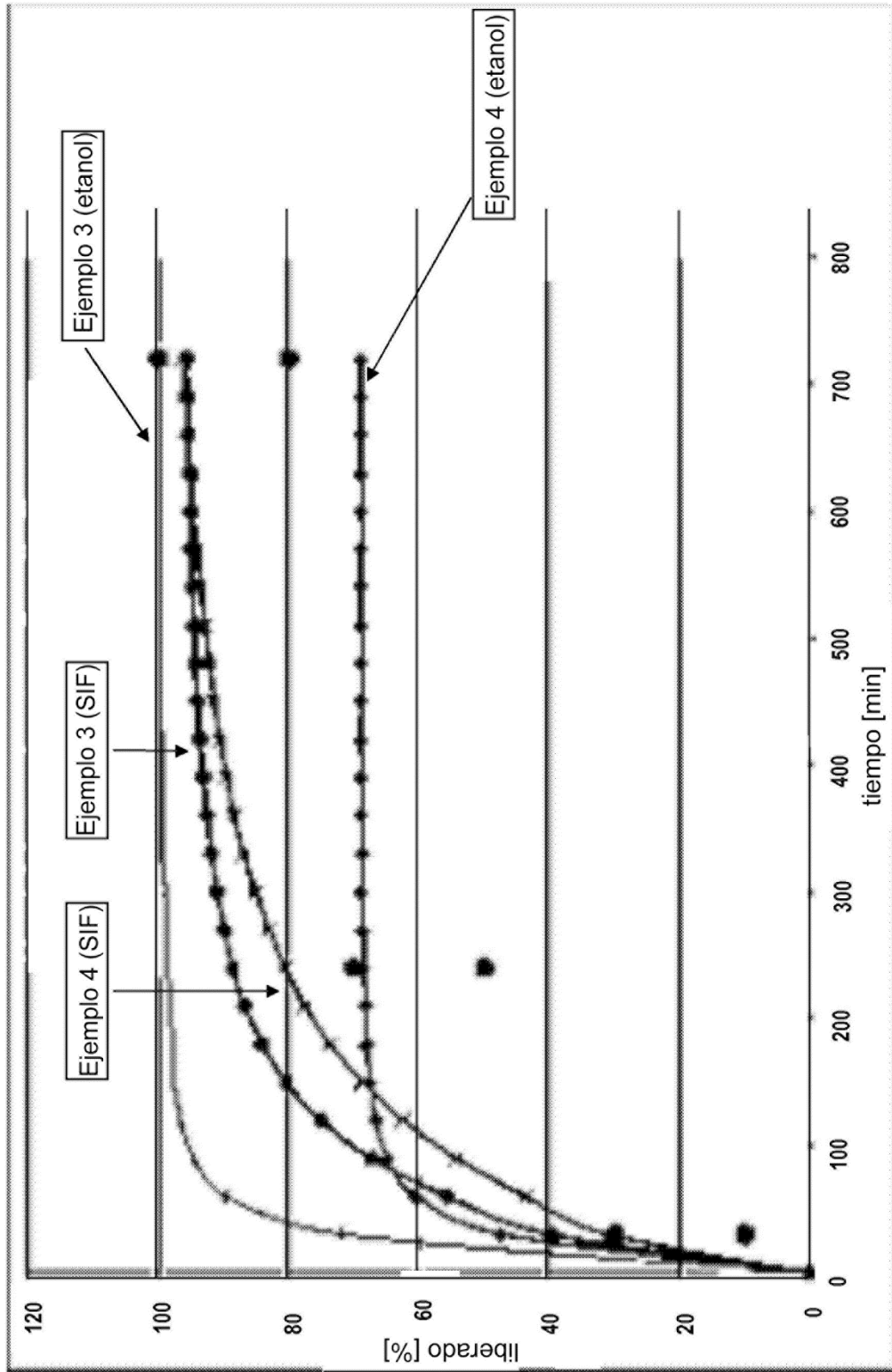


Figura 8

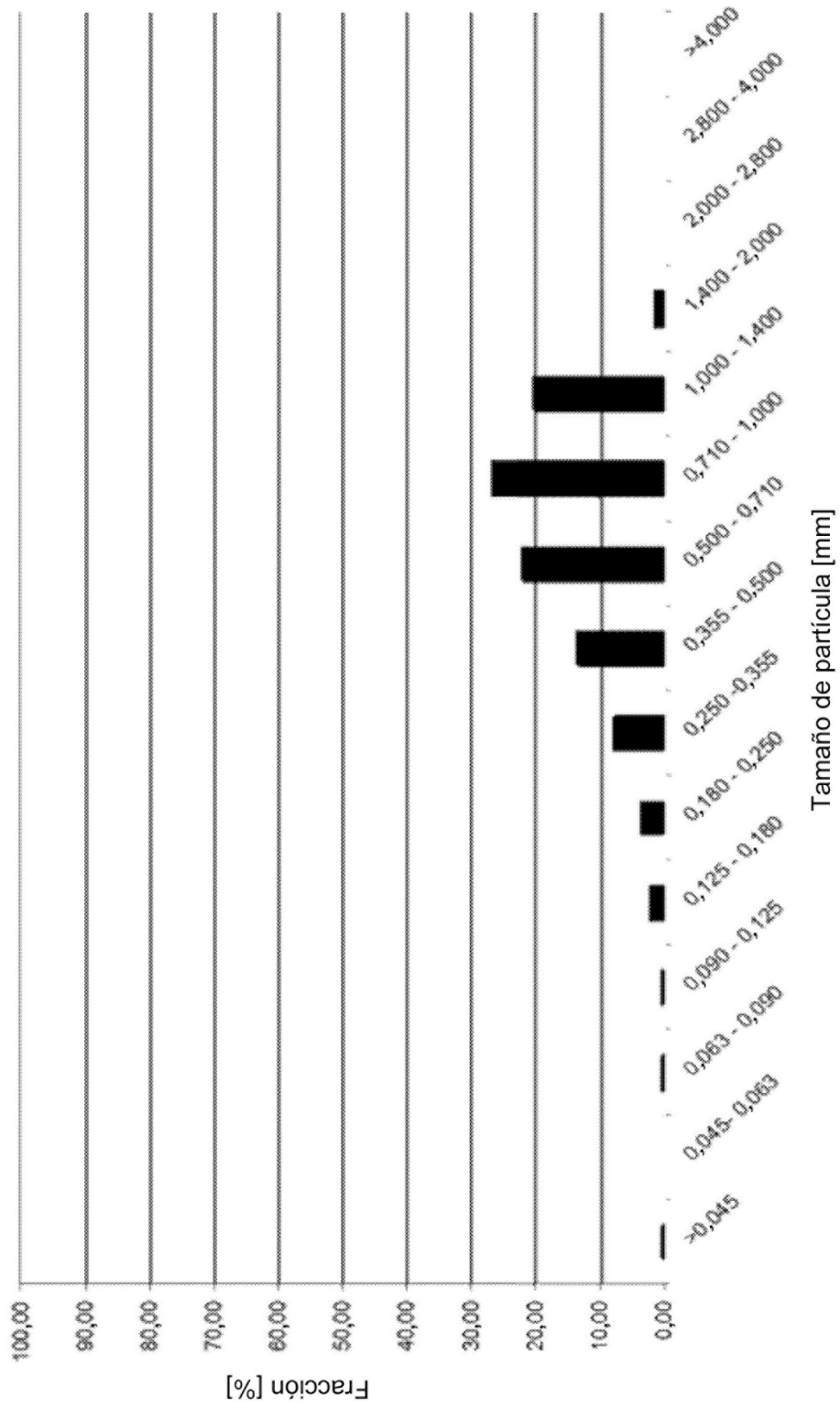


Figura 9

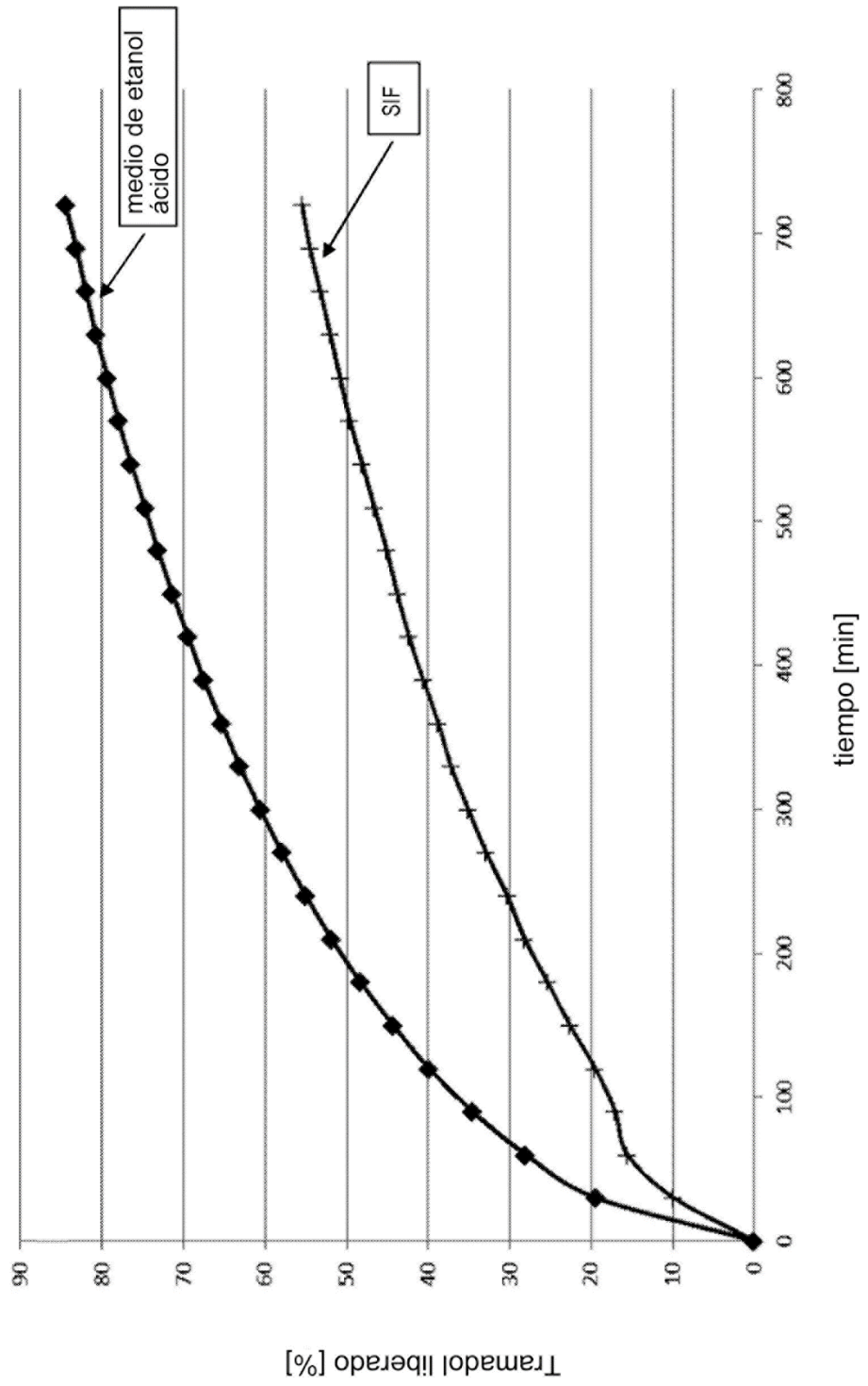


Figura 10

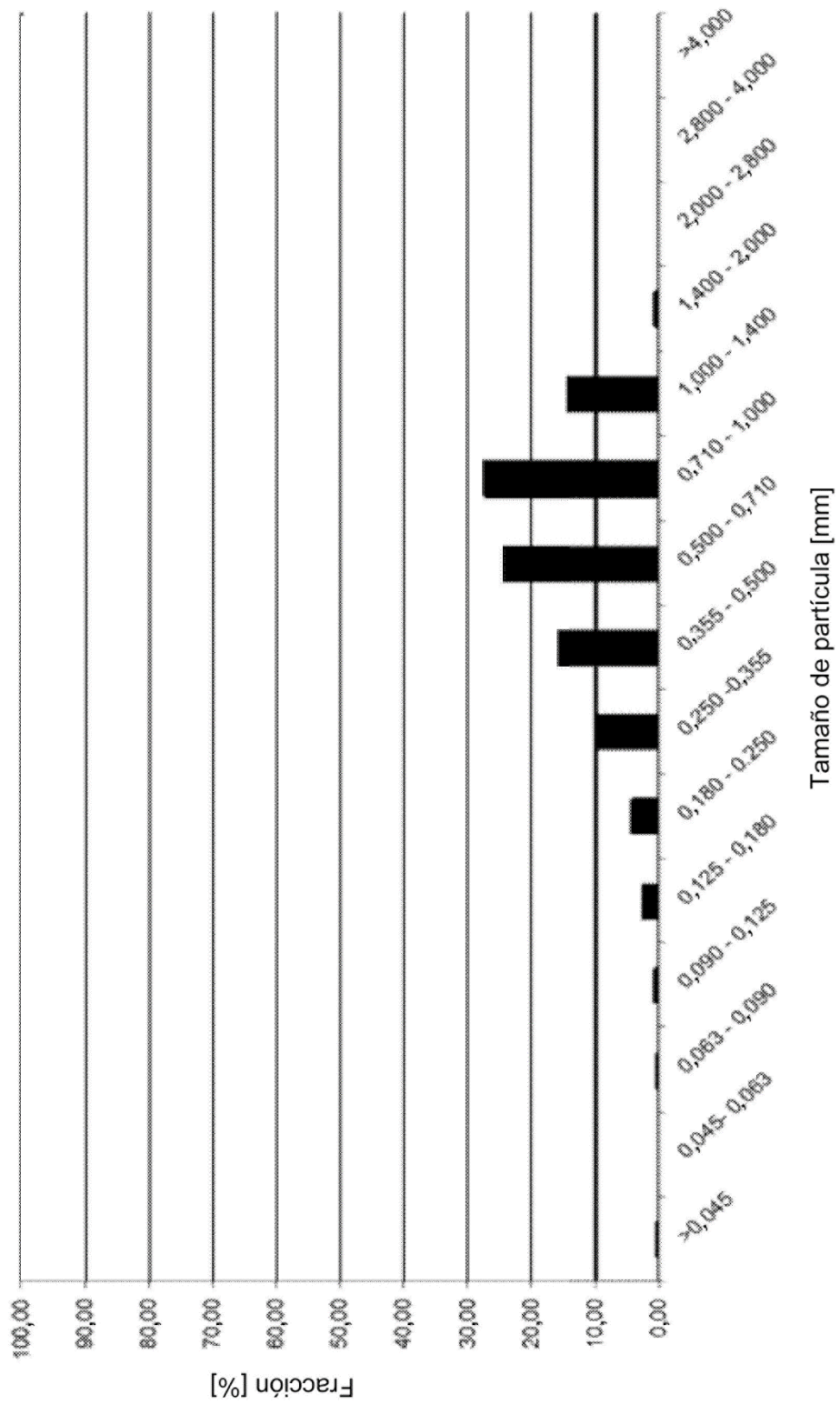


Figura 11

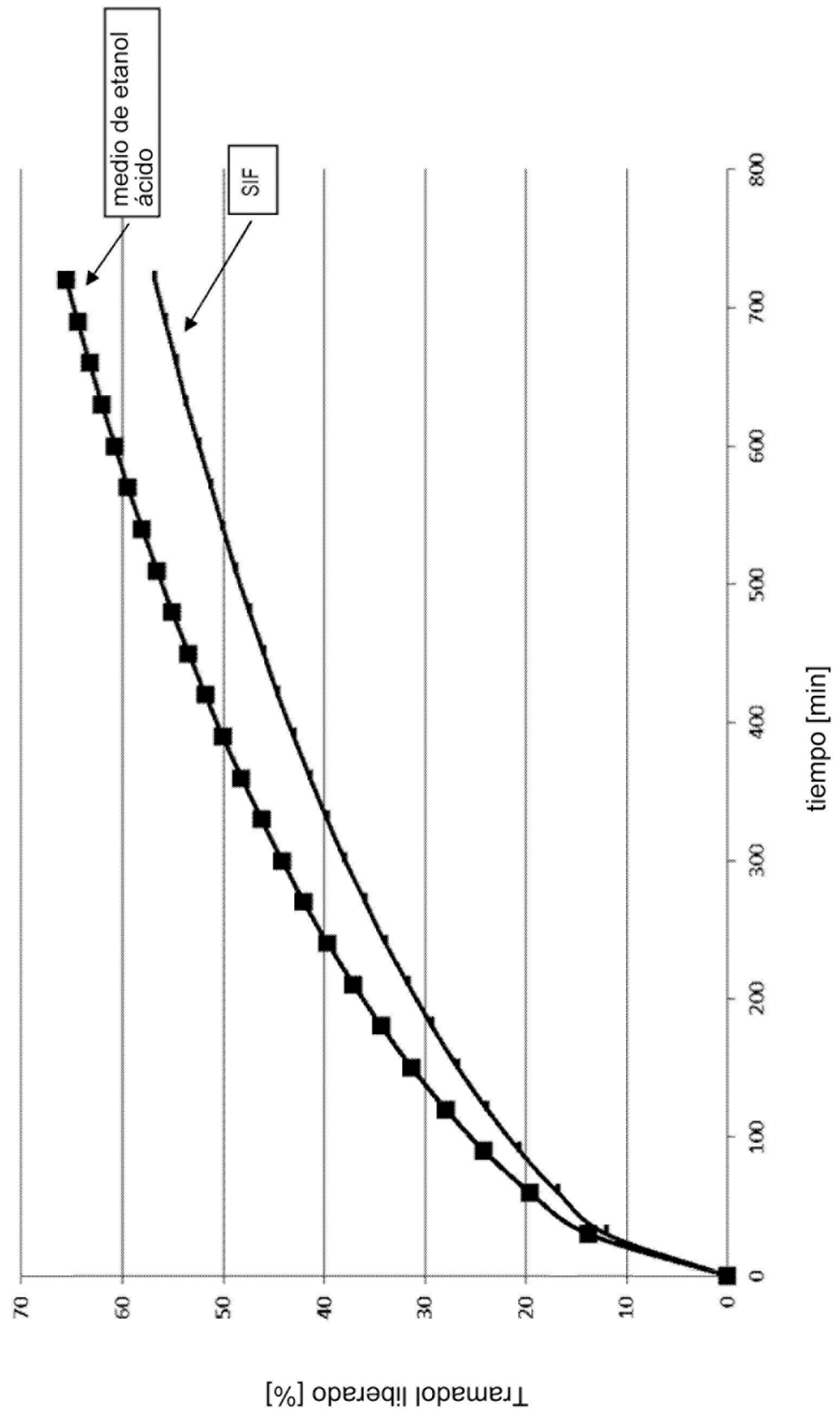


Figura 12

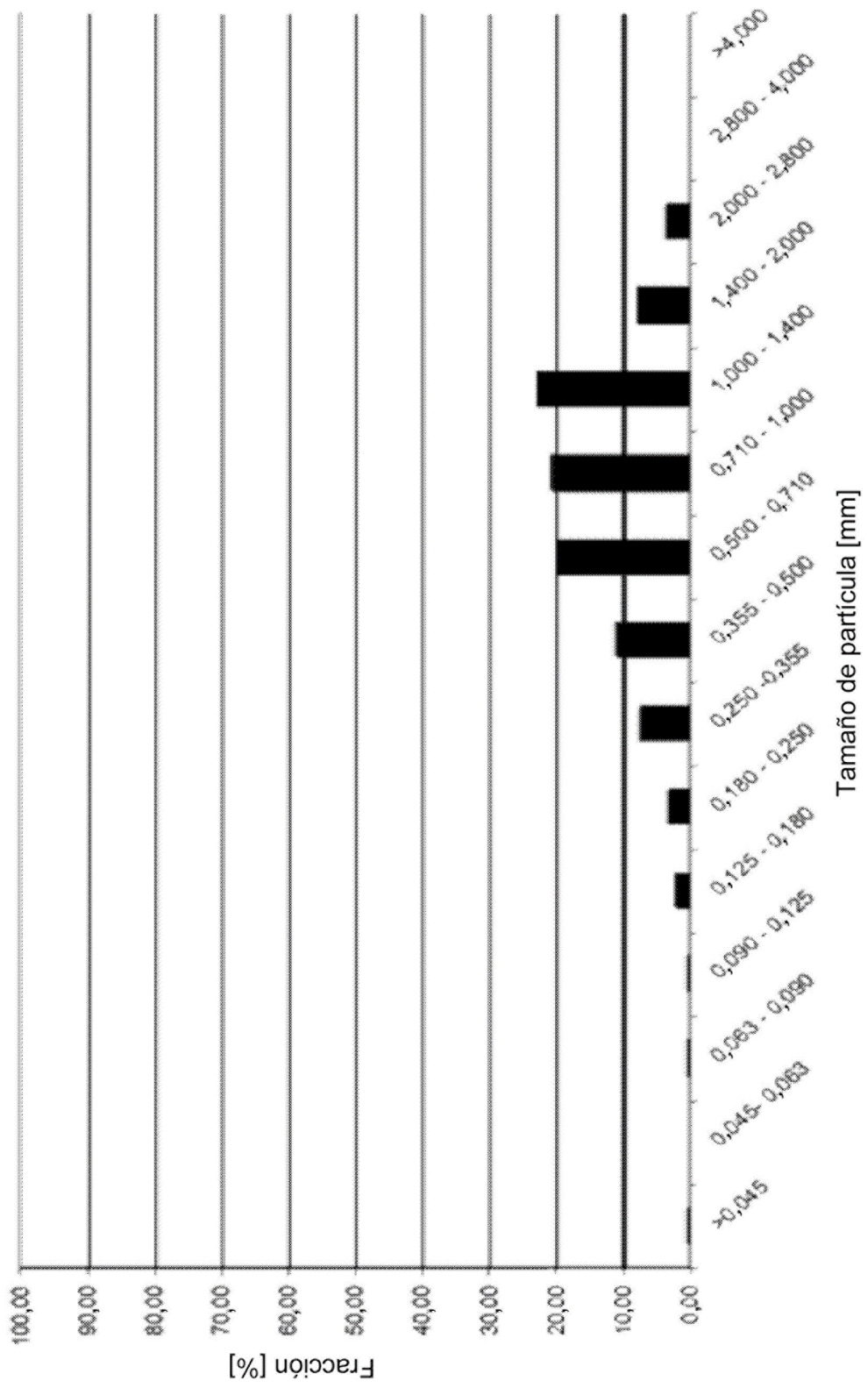


Figura 13

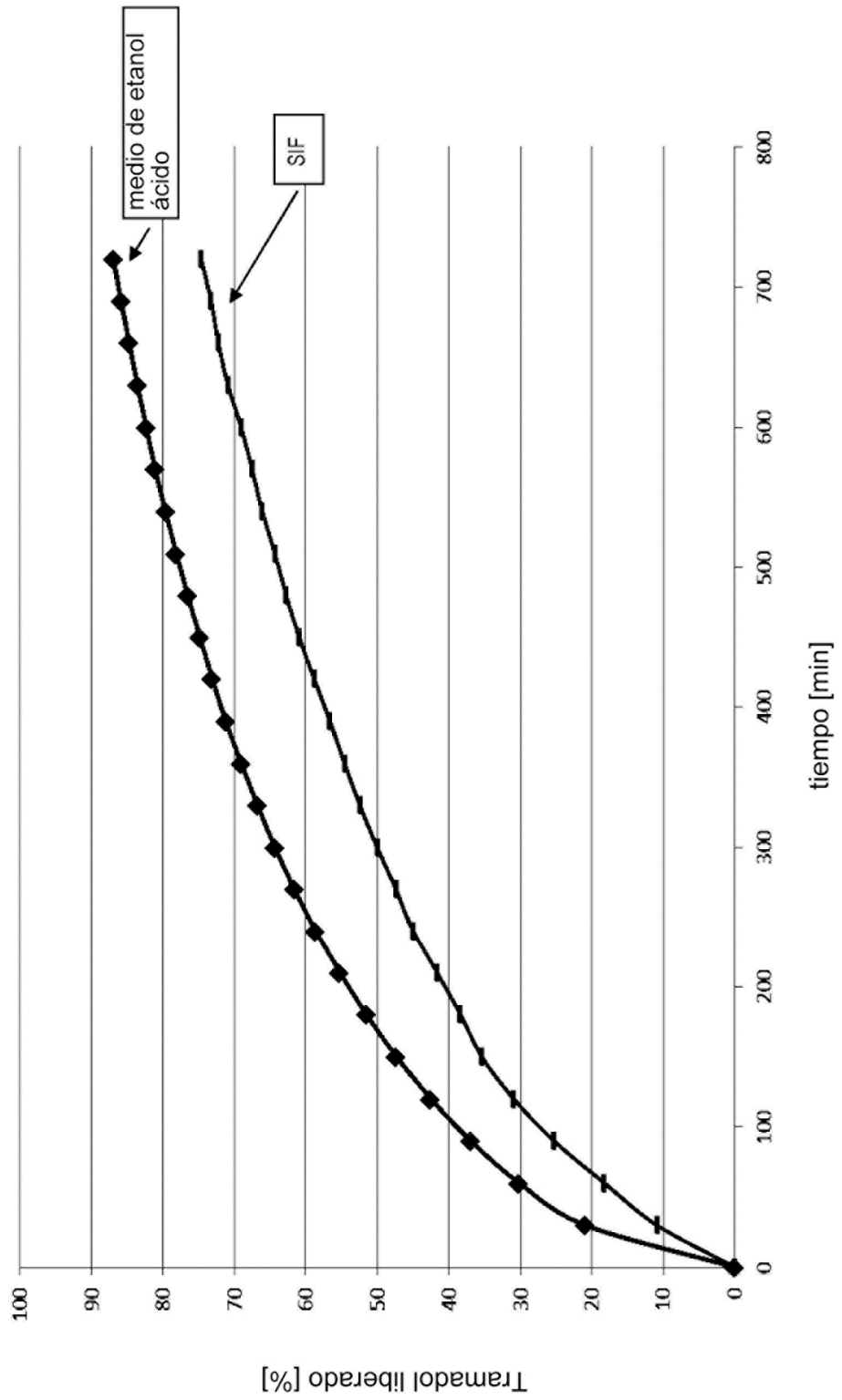


Figura 14

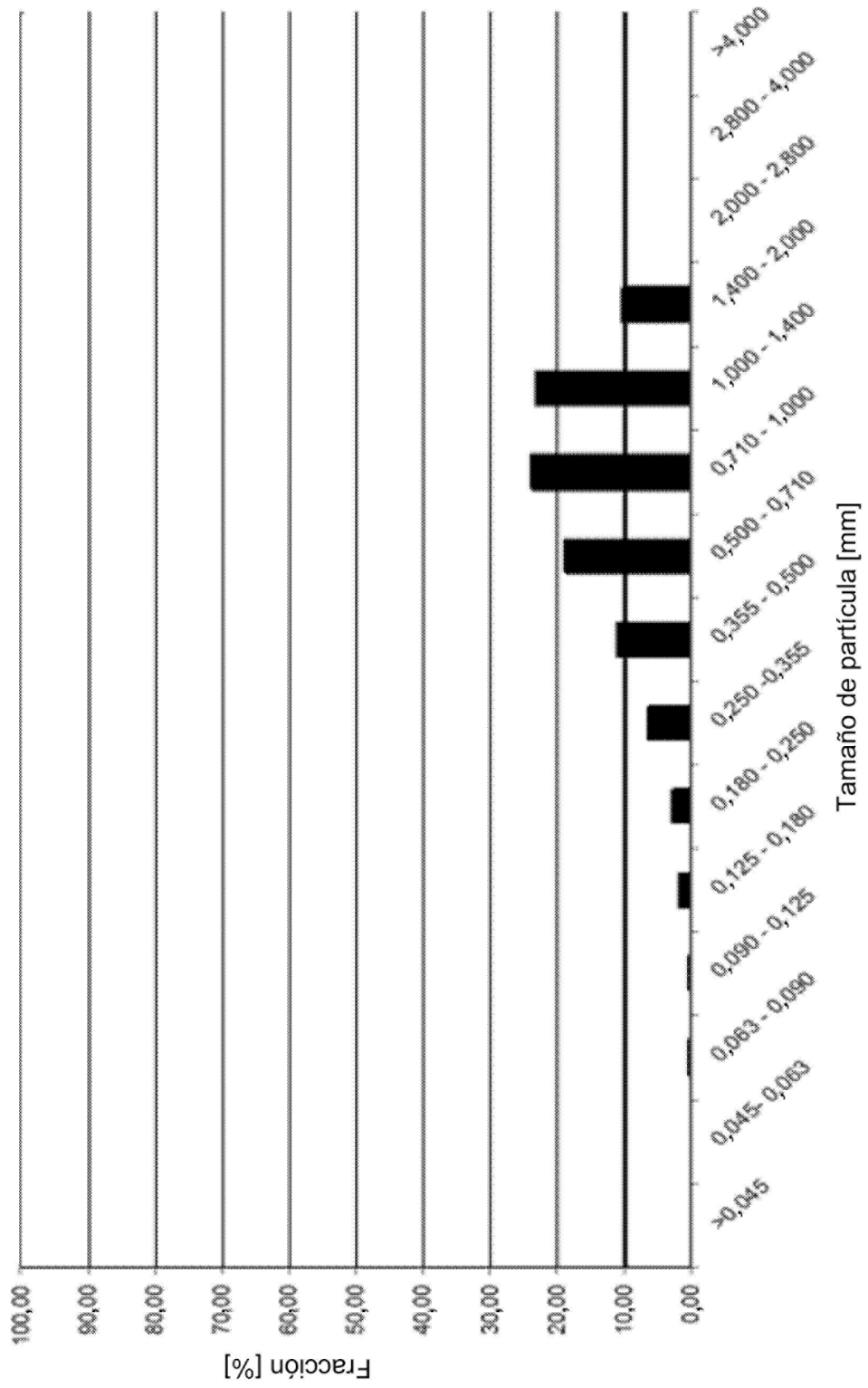


Figura 15

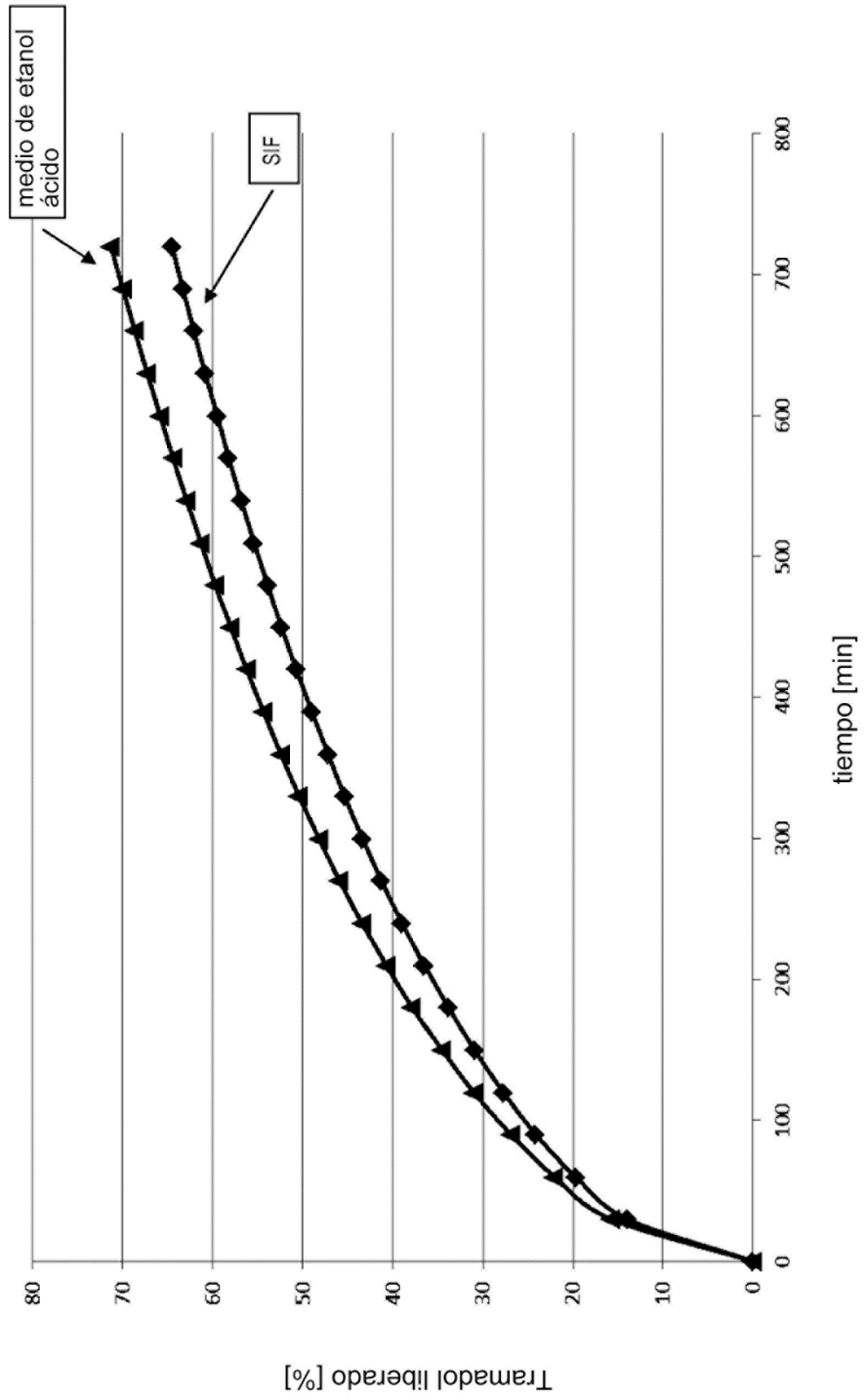
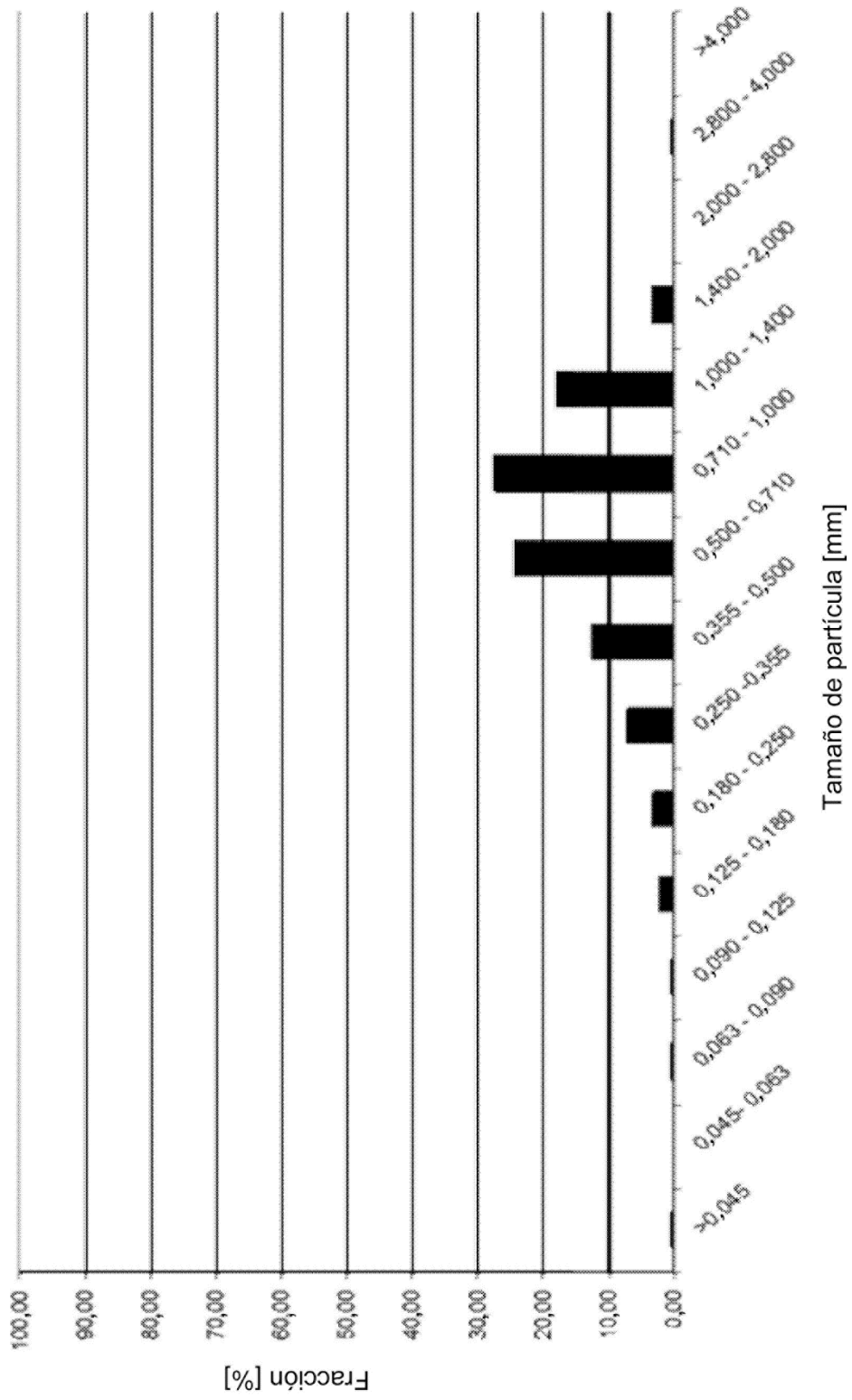


Figura 16



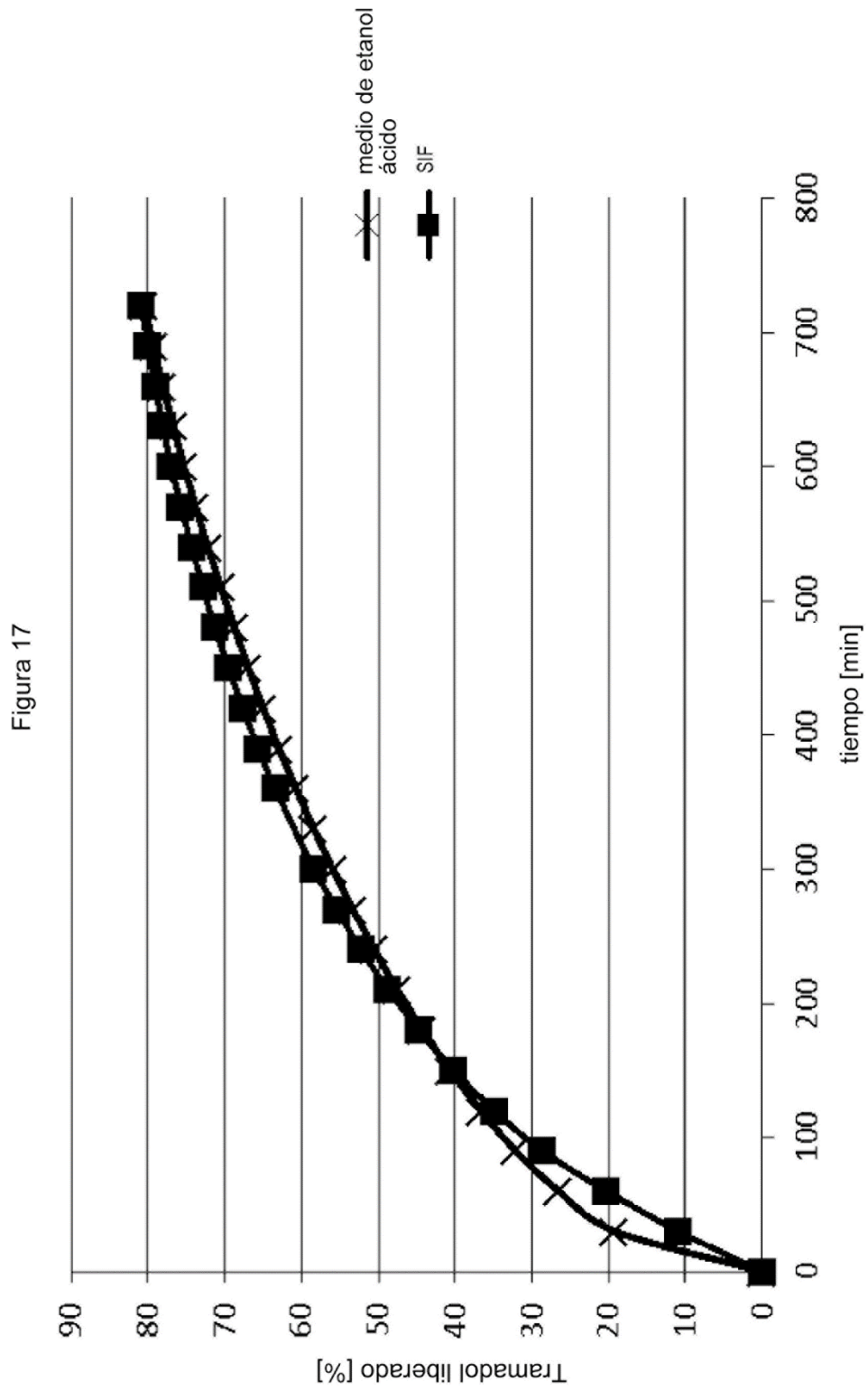


Figura 18

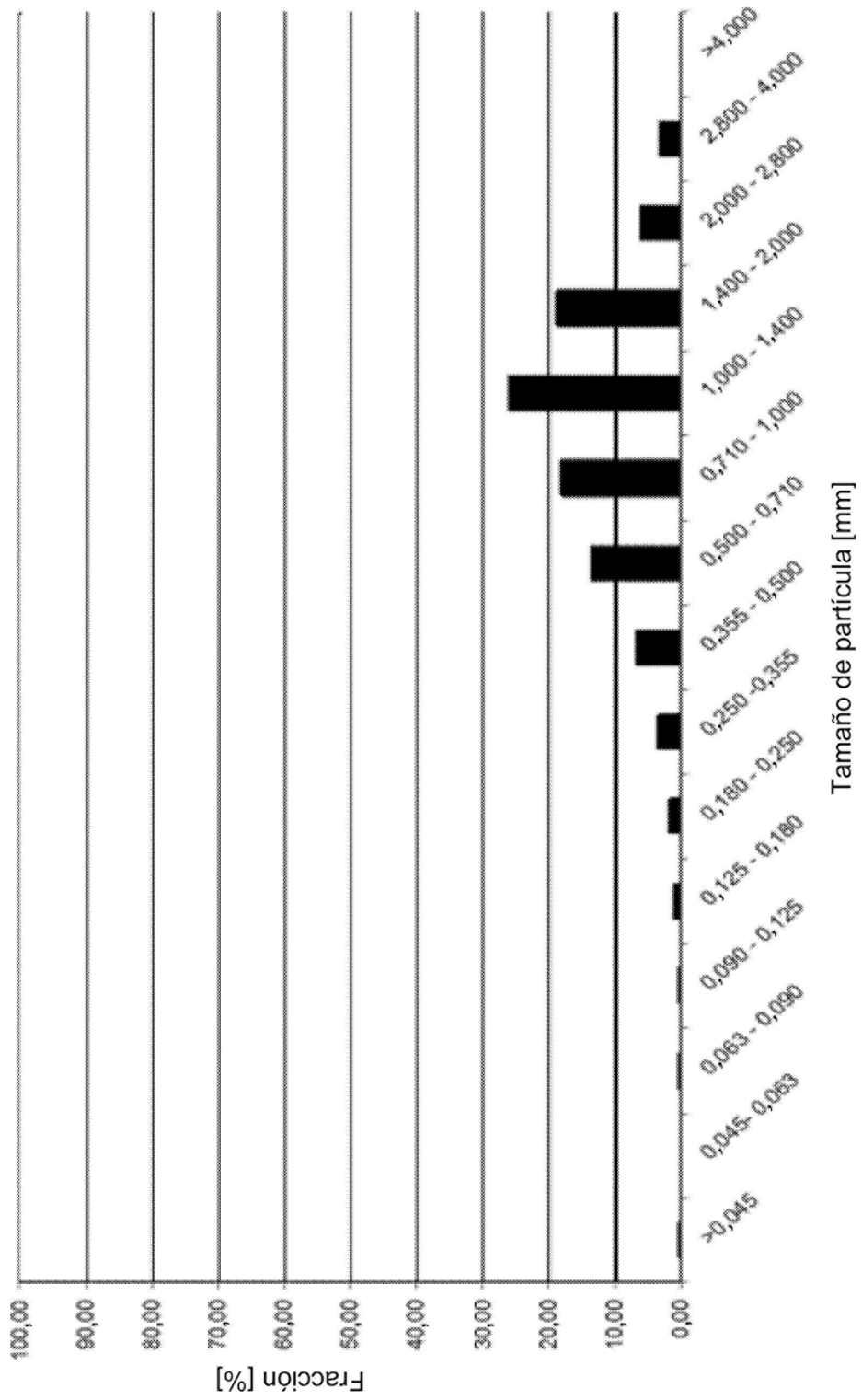


Figura 19

