

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 938**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2010 E 10734924 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2013 EP 2456424**

54 Título: **Forma de dosificación resistente a la manipulación y estabilizada frente a la oxidación**

30 Prioridad:

22.07.2009 EP 09009480

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

12.11.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BARNSCHEID, LUTZ;
GALIA, ERIC;
SCHWIER, SEBASTIAN;
BERTRAM, ULRIKE;
GEISLER, ANJA;
GRIESSMANN, KORNELIA y
BARTHOLOMÄUS, JOHANNES**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 428 938 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 resistente a la manipulación y estabilizada frente a la oxidación

La invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica estabilizada frente a la oxidación.

5 Muchos compuestos farmacológicamente activos son potencialmente susceptibles de abuso y, por consiguiente, ventajosamente, se proporcionan como formas de dosificación resistentes a la manipulación. Los opioides son ejemplos destacados de estos compuestos farmacológicamente activos.

Como es sabido, los abusadores trituran las pastillas convencionales que contienen opioides para anular la "microencapsulación" de liberación retardada y después ingerir el polvo resultante vía oral, intranasal, rectal o por inyección.

10 Ya se han desarrollado diversos modos de evitar el abuso de fármacos. Uno de ellos se basa en las propiedades mecánicas de las formas de dosificación farmacéuticas, en particular en una alta resistencia a la rotura (resistencia a la trituración). La ventaja principal de estas formas de dosificación farmacéuticas es que imposibilitan o al menos impiden esencialmente la trituración, en particular la pulverización, por medios convencionales tales como molienda en mortero o fractura con un martillo.

15 Estas formas de dosificación farmacéuticas son útiles para evitar el abuso del compuesto farmacológicamente activo contenido, ya que no pueden pulverizarse por medios convencionales y, en consecuencia, no pueden administrarse en forma de polvo, por ejemplo vía nasal. Las propiedades mecánicas, en particular la alta resistencia a la rotura, de estas formas de dosificación farmacéuticas las convierten en resistentes a la manipulación. En referencia a estas formas de dosificación farmacéuticas resistentes a la manipulación se puede remitir, por ejemplo, a los documentos
20 WO 2005/016313, WO 2005/016314, WO 2005/ 063214, WO 2005/102286, WO 2006/002883, WO 2006/002884, WO 2006/002886, WO 2006/082097, WO 2006/082099 y WO 2008/107149.

Tales formas de dosificación farmacéuticas resistentes a la manipulación contienen, como material de matriz, polímeros sintéticos o naturales, en la mayoría de los casos un óxido de polietileno de alto peso molecular.

25 Los óxidos de polietileno, así como otros éteres alifáticos, pueden experimentar autooxidación en presencia de oxígeno, formando hidroperóxidos (véase, por ejemplo, C.W. McGary Jr., J. Polymer Sci., 2003, 46, 51-57). Las reacciones radicalarias posteriores de los peróxidos resultantes conducen a una escisión de la cadena. Estos procesos de envejecimiento naturales son catalizados por otros agentes oxidantes y se aceleran además con la luz UV y/o a temperaturas elevadas. El proceso de degradación oxidativo depende en gran medida del peso molecular. Los óxidos de polietileno de alto peso molecular son especialmente tendentes a autooxidarse y se degradan con
30 mayor rapidez que los óxidos de polietileno de menor peso molecular.

Otros ingredientes farmacológicamente activos sensibles a la oxidación, por ejemplo opioides como oximorfona, hidromorfona y oxicodona, son sensibles con respecto a procesos de degradación y descomposición por oxidación.

35 Como resultado del proceso de degradación, puede verse seriamente afectadas las propiedades de una forma de dosificación que contiene un material de matriz degradable por oxidación y/o ingredientes farmacológicamente activos sensibles a la oxidación. Por ejemplo, es probable que se produzcan pérdidas de contenido del ingrediente farmacológicamente activo, así como decoloraciones, disminución de la resistencia mecánica y liberación acelerada del fármaco debido al acortamiento de las cadenas poliméricas. Especialmente la resistencia a la rotura depende en gran medida del peso molecular del óxido de polialquileno contenido en la forma de dosificación y, por ello, está influida directamente por los procesos de división de cadena.

40 La oxidación puede estar causada por oxígeno molecular o por radicales o peróxidos generados por compuestos que entran en la proximidad de estos materiales de matriz y/o de los ingredientes farmacológicamente activos sensibles a la oxidación.

45 Excipientes farmacéuticos tales como los polietilenglicoles pueden provocar o catalizar la degradación por oxidación, por ejemplo durante los procesos de producción de las formas de dosificación farmacéuticas. Además, el oxígeno molecular puede generar dichos radicales o peróxidos.

Típicamente, la descomposición se controla mediante ensayos de estabilidad de almacenamiento estándares, por ejemplo bajo condiciones de almacenamiento acelerado como 40°C/humedad relativa del 75%. Normalmente, la degradación y descomposición bajo estas condiciones se desarrolla más rápidamente que bajo condiciones ambientales. Las autoridades responsables de la aprobación de fármacos, como el CHMP y la FDA, y las asociaciones de armonización internacionales, como la ICH, han establecido unos umbrales de estabilidad de
50 almacenamiento estándares que deben ser respetados para obtener la aprobación de una forma de dosificación farmacéutica.

Surgen problemas específicos cuando estas formas de dosificación farmacéuticas que comprenden materiales de matriz degradables por oxidación y/o ingredientes farmacológicamente activos sensibles a la oxidación deben exponerse a temperaturas elevadas durante el proceso de producción, por ejemplo extrusión de masa fundida en caliente, revestimiento con película y similares. Bajo estas condiciones, dichos compuestos son incluso más sensibles a la oxidación. Por ejemplo, diversos procedimientos conocidos para producir formas de dosificación farmacéuticas de alta resistencia a la rotura requieren someter una composición farmacéutica que contiene el ingrediente farmacológicamente activo a una presión específica a alta temperatura durante un tiempo determinado. La temperatura, la presión y el tiempo pueden variar dentro de determinados límites, dependiendo de los constituyentes de la composición farmacéutica y sus cantidades. Sin embargo, si no se satisfacen los requisitos mínimos, la resistencia a la rotura de la forma de dosificación farmacéutica resultante es muy baja.

En consecuencia, diversos procesos convencionales para producir formas de dosificación farmacéuticas, en particular formas de dosificación farmacéuticas de alta resistencia a la rotura, requieren condiciones de proceso relativamente rigurosas y, por consiguiente, no son aplicables para materiales de matriz y/o ingredientes farmacológicamente activos sensibles a la oxidación, por ejemplo opioides. En particular, la rotura de cadena de excipientes farmacéuticos tales como óxido de polietileno durante la extrusión de masa fundida en caliente implica un riesgo de formación de radicales libres, lo que aumenta el estrés oxidativo.

Con frecuencia, dosis menores de los ingredientes farmacológicamente activos sensibles a la oxidación presentan un mayor porcentaje de degradación y descomposición por oxidación que dosis más altas. Así, en lo que respecta a la estabilidad de almacenamiento, las formas de dosificación farmacéuticas que contienen dosis menores de ingredientes farmacológicamente activos sensibles a la oxidación requieren particular atención.

En M. Munjal y col., J. Pharm. Sciences, 95(11), 2006, 2473-85, se describe el efecto de los mecanismos de oxidación y de las interacciones químicas en la estabilidad de sistemas poliméricos para Δ^9 -tetrahidrocannabinol (un no opioide) amorfo producido por un método de masa fundida en caliente. El estudio demostró en relación con este fármaco altamente inestable una naturaleza compleja de interacciones, incluyendo la compatibilidad fármaco-excipientes, el uso de antioxidantes, la reticulación en matrices poliméricas, el pH microambiental y el efecto de la humedad.

K.C. Waterman y col., Pharm. Develop. Tech. 7(1), 2002, 1-32, estudian la estabilización de productos farmacéuticos con respecto a la degradación por oxidación. Se recomiendan diversos métodos para reducir la oxidación. Los autores concluyen que, finalmente, cada fármaco determina una situación única.

El documento WO 2008/107149 describe formas de dosificación orales de alta resistencia a la rotura que pueden contener estabilizadores redox, tales como agentes formadores de complejos, por ejemplo EDTA.

El documento WO 2008/086804 se refiere a composiciones de liberación controlada que contienen una composición de matriz que comprende a) un polímero o una mezcla de polímeros, b) un principio activo y opcionalmente c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que no presentan descarga de dosis inducida por alcohol y tienen excelentes propiedades con respecto a evitar el abuso. Preferentemente, la composición es resistente al aislamiento y/o la disolución del principio activo de la composición por trituración, fusión y/o extracción con etanol, por lo que la composición es resistente al abuso del fármaco. Se puede incluir ácido cítrico como agente aromatizante. El ejemplo 2 se refiere a una composición que contiene un 7% en peso de ácido cítrico.

El documento WO 2008/148798 proporciona una composición de liberación prolongada en capas para proporcionar un efecto prolongado y un método para asegurar tal efecto prolongado, por ejemplo en una administración diaria, que consiste en asegurar una absorción óptima de la sustancia activa a través del tracto gastrointestinal, es decir desde el estómago hasta el recto.

No existe ningún concepto general para eliminar con éxito la degradación por oxidación de los materiales de matriz degradables por oxidación, como el óxido de polietileno, y de los fármacos sensibles a la oxidación en las formas de dosificación farmacéuticas. Los complejos mecanismos de oxidación individual que son relevantes para un material de matriz o un fármaco particular así como los múltiples factores posibles que influyen en los procesos de oxidación requieren extensas investigaciones en cada caso particular teniendo en cuenta las circunstancias específicas. Posibles métodos para proteger una forma de dosificación frente a los procesos de degradación por oxidación son la adición de antioxidantes, almacenamiento bajo atmósfera inerte o aplicación de una película de revestimiento barrera frente al oxígeno. Sin embargo, los dos últimos métodos son difíciles de aplicar durante todas las etapas del proceso de fabricación.

También es sabido que los procesos de degradación por oxidación se aceleran especialmente cuando las formas de dosificación se exponen a condiciones de proceso rigurosas, por ejemplo durante su producción. Por ejemplo, el óxido de polietileno de alto peso molecular tiende a degradarse durante la extrusión en masa fundida en caliente. Sin embargo, la degradación polimérica puede conducir a un perfil de liberación incontrolado, en particular cuando el ingrediente activo está embebido en la matriz de óxido de polietileno, lo que puede ser otra causa de degradación por oxidación del agente activo por radicales. Cuando se añaden excipientes adecuados para estabilizar el óxido de

polietileno de alto peso molecular, como α -tocoferol, se debe tener en cuenta que tales excipientes pueden tener a su vez un efecto perjudicial sobre la estabilidad de otros ingredientes de la forma de dosificación, por ejemplo sobre el agente activo.

5 Un objeto de la presente invención es proporcionar formas de dosificación farmacéuticas resistentes a la manipulación que contienen ingredientes farmacológicamente activos, en particular opioides, sensibles a la oxidación que tengan ventajas en comparación con las formas de dosificación del estado anterior de la técnica. Las formas de dosificación farmacéuticas deberían presentar una mayor estabilidad de almacenamiento, de modo que puedan contener opioides sensibles a la oxidación incluso a dosis comparativamente bajas. Además, debería ser posible preparar las formas de dosificación farmacéuticas por procesos convencionales bajo condiciones
10 convencionales, como temperatura y presión elevadas (por ejemplo, durante el termoconformado por extrusión en masa fundida en caliente).

Este objeto se ha logrado de acuerdo con las reivindicaciones.

La invención se refiere a una forma farmacéutica termoconformada tal como se define en las reivindicaciones, que tiene una resistencia a la rotura de al menos 300 N y que comprende

15

- un ingrediente farmacológicamente activo (A),
- un ácido libre fisiológicamente aceptable (B) en una cantidad entre el 0,001 y el 5,0% en peso con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica, y
- un óxido de polialquileno (C) con un peso molecular promedio en peso M_w de al menos 200.000 g/mol.

20 Sorprendentemente se ha comprobado que las formas de dosificación farmacéuticas que contienen polímeros degradables por oxidación, tal como óxido de polietileno de alto peso molecular, se pueden proteger frente a los procesos de degradación y descomposición por oxidación gracias a la presencia de cantidades adecuadas del ácido (B) en las formas de dosificación farmacéuticas según la invención. También se ha comprobado sorprendentemente que, mediante este método, es posible mantener las propiedades específicas del material de la forma de dosificación según la invención durante un período de almacenamiento más largo, por ejemplo la resistencia a la rotura y la liberación retardada del ingrediente activo.
25

Así, la mayor estabilidad de almacenamiento de la matriz polimérica se refleja en una mayor estabilidad del perfil de liberación *in vitro* durante el almacenamiento y/o en una mayor estabilidad de las propiedades mecánicas de las formas de dosificación. Las dos propiedades se basan esencialmente en el material de la matriz polimérica.

30 También se ha comprobado sorprendentemente que determinados derivados de morfina tales como la oximorfona se degradan por oxidación a N-óxidos (por ejemplo N-óxido de oximorfona, con frecuencia los N-óxidos en general se consideran tóxicos y posiblemente carcinógenos) durante la producción y el almacenamiento de las formas de dosificación correspondientes, pudiéndose evitar la formación de dichos N-óxidos y otros productos de descomposición gracias a la presencia de cantidades adecuadas de los ácidos (B) en las formas de dosificación según la invención.
35

Por consiguiente, la mayor estabilidad de almacenamiento del ingrediente farmacológicamente activo (A) se refleja en una disminución de las impurezas, si existen, y en una menor reducción del ingrediente farmacológicamente activo (A) durante el almacenamiento, si se produce dicha reducción, respectivamente.

40 Sin pretender una vinculación con una teoría en particular, el ácido (B) parece influir en el micro-pH de la formulación farmacéutica aumentando de algún modo su estabilidad de almacenamiento. Así, en lo que respecta a la estabilidad de almacenamiento del ingrediente farmacológicamente activo, el efecto estabilizador del ácido (B) puede correlacionarse con el pK_A del fármaco sensible a la oxidación. Por ejemplo, el valor pK_A de la oximorfona es 8,3. Las formulaciones convencionales de oximorfona que son resistentes a la manipulación por su alta resistencia a la rotura pero que no tienen la duración bajo almacenamiento deseada presentan un pH de aproximadamente 7,5
45 cuando se dispersan en agua. Bajo estas condiciones, una cantidad considerable de la oximorfona está presente en forma de base libre (es decir, no protonada), que puede ser más sensible a la oxidación que la forma salificada (protonada).

Este concepto está respaldado adicionalmente por el hecho de que, en ausencia del ácido (B), las formas de dosificación tienden a tener un color amarillento, beige, mientras que la presencia del ácido (B) conduce a pastillas más blancas, por ejemplo incoloras. Así, la presencia del ácido (B) puede disminuir el pH dentro de la forma de dosificación, lo que mejora la resistencia del medicamento y/o del polímero frente a la degradación por oxidación.
50

Parece que la naturaleza ácida del ácido (B) es la responsable de su efecto estabilizante, pero no de cualquier otra propiedad. Este concepto está respaldado por el hecho de que tanto los ácidos inorgánicos como los orgánicos mejoran la estabilidad de almacenamiento de la forma de dosificación.

Sorprendentemente se ha comprobado que excipientes farmacéuticos utilizados convencionalmente para mejorar la resistencia del medicamento frente a la degradación oxidativa, en particular determinados antioxidantes, por ejemplo α -tocoferol, pueden ser contraproducentes y empeorar la resistencia del medicamento a la degradación oxidativa en lugar de mejorarla.

- 5 La Figura 1 muestra el perfil de liberación *in vitro* de las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con ejemplos de la invención L₁ y L₃ y ejemplos comparativos L₂ y L₄.

La forma de dosificación farmacéutica según la invención se termoconforma por extrusión en masa fundida en caliente.

- 10 Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica es una masa monolítica. La forma de dosificación farmacéutica se prepara por extrusión en masa fundida en caliente. Los cordones extrudidos fundidos preferentemente se cortan en monolitos, que después se conforman preferiblemente en pastillas. A este respecto, preferentemente el término "pastillas" no se debe entender como formas de dosificación hechas por compresión de polvo o gránulos (comprimidos), sino más bien como extrusionados conformados.

- 15 La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene como componente (A) un ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente un ingrediente farmacológicamente activo sensible a la oxidación. Para los fines de la especificación, el concepto "ingrediente farmacológicamente activo (A)" también incluye la base libre y las sales fisiológicamente aceptables del mismo.

- 20 Para los fines de la especificación, el concepto "ingrediente farmacológicamente activo sensible a la oxidación" incluye todos los ingredientes farmacológicamente activos que contienen uno o más grupos funcionales que se oxidan durante el proceso de degradación oxidativa. Grupos funcionales cuya oxidación puede hacer que un ingrediente farmacológicamente activo sea inestable frente a la oxidación son enlaces dobles, así como grupos aldehído, ceto, hidroxilo, grupos éter, eno-diol, fenol y amino.

De forma particularmente preferente, la forma de dosificación de acuerdo con la invención contiene uno o más ingredientes farmacológicamente activos (A) seleccionados de entre el grupo consistente en

- 25 – agentes para el tratamiento y la prevención de enfermedades del sistema alimentario y el metabolismo [A]; en particular preparados estomatológicos [A01], agentes para el tratamiento y la prevención de trastornos relacionados con ácidos [A02], agentes para el tratamiento y la prevención de trastornos funcionales del tracto gastrointestinal [A03], antagonistas de serotonina 5HT₃ [A04AA], preparados de antihistamina [A04AB], agentes para la terapia biliar y hepática [A05], laxantes [A06], antiinfecciosos intestinales [A07A], adsorbentes intestinales [A07B], electrolitos con carbohidratos [A07C], agentes antiinflamatorios intestinales [A07E], antidiarreicos microbianos [A07F], agentes digestivos incluyendo enzimas [A09], medicamentos utilizados en la diabetes [A10], vitaminas [A11], minerales [A12], agentes anabólicos para administración sistémica [A14] y estimulantes del apetito [A15];
- 30 – agentes para el tratamiento y la prevención de enfermedades de la sangre y órganos hematopoyéticos [B]; en particular agentes antitrombóticos [B01], antihemorrágicos [B02], preparados antianémicos [B03] y otros agentes hematológicos [B06];
- 35 – agentes para el tratamiento y la prevención de enfermedades del sistema cardiovascular [C]; en particular agentes para la terapia cardíaca [C01], antihipertensivos [C02], diuréticos [C03], vasodilatadores periféricos [C04], vasoprotectores [C05], antihipotensivos [C06A], antagonistas de receptores β -adrenérgicos [C07], bloqueadores de los canales de calcio [C08], agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina [C09] y agentes reductores de lípidos [C10];
- 40 – productos dermatológicos [D]; en particular antifúngicos para uso sistémico [D01B], antisoriáticos para uso sistémico [D05B], preparados antiacné para uso sistémico [D10B];
- 45 – agentes para el tratamiento y la prevención de enfermedades del sistema genitourinario y hormonas sexuales [G]; en particular antiinfecciosos y antisépticos ginecológicos [G01], oxitócicos [G02A], represores simpático-miméticos [G02CA], inhibidores de prolactina [G02CB], anticonceptivos hormonales para uso sistémico [G03] y urológico [G04];
- 50 – preparados hormonales sistémicos excluyendo hormonas sexuales e insulinas [H]; en particular hormonas pituitarias e hipotalámicas y análogos [H01], corticosteroides para uso sistémico [H02], preparados tiroideos [H03], hormonas pancreáticas [H04] y agentes para regular la homeostasis del calcio [H05];
- antiinfecciosos de uso sistémico [J]; en particular antibióticos de uso sistémico [J01], antimicóticos de uso sistémico [J02], antimicobacterianos [J04], antivirales de uso sistémico [J05], sueros inmunes e inmunoglobulinas [J06] y vacunas [J07];
- 55 – agentes antineoplásicos e inmunomoduladores [L]; en particular agentes antineoplásicos [L01], agentes para la terapia endocrina [L02], inmunoestimuladores [L03] e inmunosupresores [L04];
- agentes para el tratamiento y la prevención de enfermedades del sistema musculoesquelético [M]; en particular antiinflamatorios y antirreumáticos [M01], relajantes musculares de acción periférica [M03A], relajantes

- musculares de acción directa [M03C], preparados antigota [M04] y agentes para el tratamiento de enfermedades óseas [M05];
- 5 – agentes para el tratamiento y la prevención de enfermedades del sistema nervioso central [N]; en particular ácido salicílico y sus derivados [N02BA], pirazonas [N02BB], anilidas [N02BE], alcaloides de cornezuelo [N02CA], derivados de corticosteroides [N02CB], agonistas de la serotonina 5HT1 selectivos [N02CC], derivados de hidantoína [N03AB], derivados de oxazolidina [N03AC], derivados de succinimida [N03AD], derivados de carboxamida [N03AF], derivados de ácido graso [N03AG], medicamentos antiparkinson [N04], antipsicóticos [N05A], antidepresivos [N06A], medicamentos antidemencia [N06D], parasimpatomiméticos [N07A] y preparados antivértigo [N07C];
- 10 – productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes [P]; en particular antiprotozoáricos [P01], antihelmínticos [P02] y ectoparasiticidas, incluyendo escabicidas, insecticidas y repelentes [P03];
- agentes para el tratamiento y la prevención de enfermedades del sistema respiratorio [R]; en particular preparados nasales [R01], preparados para la garganta [R02], fármacos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias [R03], expectorantes, excluyendo combinaciones con antitusivos [R05C] y antihistaminas de uso sistémico [R06];
- 15 – agentes para el tratamiento y la prevención de enfermedades de los órganos sensoriales [S]; en particular otológicos [S02]; y
- productos dietéticos en general [V06] y productos radio-farmacéuticos terapéuticos [V10];
- 20 correspondiendo las abreviaturas indicadas aquí (y en adelante) entre corchetes al Índice ATC utilizado por la OMS para clasificar sustancias farmacéuticas (versión preferente: 2010).
- En una realización preferente, la forma de dosificación según la invención contiene uno o más ingredientes farmacológicamente activos (A) seleccionados de entre el grupo consistente en agentes para la terapia cardíaca [C01], preferentemente seleccionados de entre el grupo consistente en glucósidos cardíacos [C01A] antiarrítmicos de clase i y iii [C01B], estimulantes cardíacos excepto glucósidos cardíacos [C01C], vasodilatadores utilizados en enfermedades cardíacas [C01D] y otros preparados cardíacos [C01E].
- 25 En otra realización preferente, la forma de dosificación según la invención contiene uno o más ingredientes farmacológicamente activos (A) seleccionados de entre el grupo consistente en antihipertensivos [C02], preferentemente seleccionados de entre el grupo consistente en antiadrenérgicos de acción central [C02A], antiadrenérgicos de bloqueo ganglionar [C02B], antiadrenérgicos de acción periférica [C02C], agentes que actúan sobre el músculo liso arteriolar [C02D], otros antihipertensivos [C02K], antihipertensivos y diuréticos en combinación [C02L], y combinaciones de antihipertensivos del grupo C02 de la ATC [C02N].
- 30 En otra realización preferente, la forma de dosificación según la invención contiene uno o más ingredientes farmacológicamente activos (A) seleccionados de entre el grupo consistente en diuréticos [C03], preferentemente seleccionados de entre el grupo consistente en diuréticos de techo bajo, tiazidas [C03A], diuréticos de techo bajo excepto tiazidas [C03B], diuréticos de techo alto [C03C], agentes ahorradores de potasio [C03D], diuréticos y agentes ahorradores de potasio en combinación [C03E], y otros diuréticos [C03X].
- 35 En otra realización preferente, la forma de dosificación según la invención contiene uno o más ingredientes farmacológicamente activos (A) seleccionados de entre el grupo consistente en vasodilatadores periféricos [C04], preferentemente seleccionados de entre el grupo consistente en vasodilatadores periféricos [C04A].
- 40 En otra realización preferente, la forma de dosificación según la invención contiene uno o más ingredientes farmacológicamente activos (A) seleccionados de entre el grupo consistente en vasoprotectores [C05], preferentemente seleccionados de entre el grupo consistente en agentes de uso tópico para el tratamiento de hemorroides y fisuras anales [C05A], terapia antivariólica [C05B] y agentes estabilizadores capilares [C05C].
- 45 En otra realización preferente, la forma de dosificación según la invención contiene uno o más ingredientes farmacológicamente activos (A) seleccionados de entre el grupo consistente en antihipotensivos [C06A].
- En otra realización preferente, la forma de dosificación según la invención contiene uno o más ingredientes farmacológicamente activos (A) seleccionados de entre el grupo consistente en antagonistas de los receptores β -adrenérgicos [C07], preferentemente seleccionados de entre el grupo consistente en agentes beta-bloqueantes [C07A], agentes beta-bloqueantes y tiazidas [C07B], agentes beta-bloqueantes y otros diuréticos [C07C], agentes beta-bloqueantes, tiazidas y otros diuréticos [C07D], agentes beta-bloqueantes y vasodilatadores [C07E], y agentes beta-bloqueantes y otros antihipertensivos [C07F].
- 50 En otra realización preferente, la forma de dosificación según la invención contiene uno o más ingredientes farmacológicamente activos (A) seleccionados de entre el grupo consistente en bloqueadores de los canales de calcio [C08], preferentemente seleccionados de entre el grupo consistente en bloqueadores de los canales de calcio selectivos con efectos principalmente vasculares [C08C], bloqueadores de los canales de calcio selectivos con efectos cardíacos directos [C08D], bloqueadores de los canales de calcio no selectivos [C08E], y bloqueadores de los canales de calcio y diuréticos [C08G].
- 55

5 En otra realización preferente, la forma de dosificación según la invención contiene uno o más ingredientes farmacológicamente activos (A) seleccionados de entre el grupo consistente en agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina [C09], preferentemente seleccionados de entre el grupo consistente en inhibidores de la ECA, monofármacos [C09A], inhibidores de la ECA, combinaciones [C09B], antagonistas de angiotensina ii, monofármacos [C09C], antagonistas de angiotensina ii, combinaciones [C09D], y otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina [C09X].

10 En otra realización preferente, la forma de dosificación según la invención contiene uno o más ingredientes farmacológicamente activos (A) seleccionados de entre el grupo consistente en agentes reductores de lípidos [C10], preferentemente seleccionados de entre el grupo consistente en agentes modificadores de lípidos, monofármacos [C10A], y agentes modificadores de lípidos, combinaciones [C10B].

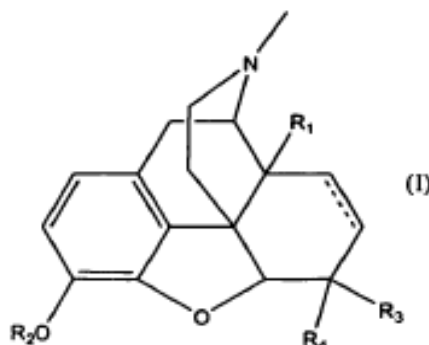
En una realización preferente, el ingrediente farmacológicamente activo (A) es un inhibidor de la enzima convertora de la angiotensina (ECA), de forma especialmente preferente un inhibidor de la ECA seleccionado de entre el grupo consistente en benazepril, captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril y zofenopril.

15 En otra realización preferente, el ingrediente farmacológicamente activo es un opioide, de forma especialmente preferente un opioide sensible a la oxidación, de forma totalmente preferente oximorfona u oxicodeona.

20 De acuerdo con el índice ATC, los opioides se dividen en alcaloides opiáceos naturales, derivados de fenilpiperidina, derivados de difenilpropilamina, derivados de benzomorfolano, derivados de oripavina, derivados de morfina y otros. Ejemplos de alcaloides opiáceos naturales son morfina, opio, hidromorfona, nicomorfina, oxicodeona, dihidrocodeína, diamorfina, papaveretum y codeína. Otros opioides (A) son, por ejemplo, etilmorfina, hidrocodona, oximorfona y derivados fisiológicamente aceptables de los mismos o compuestos, preferentemente sales y solvatos de los mismos, preferentemente sus clorhidratos, enantiómeros, estereoisómeros, diastereoisómeros y racematos fisiológicamente aceptables y sus derivados fisiológicamente aceptables, preferentemente éteres, ésteres o amidas.

25 Otros opioides preferentes incluyen N-(1-metil-2-piperidinetil)-N-(2-piridil)-propionamida, (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, (1R,2R,4S)-2-(dimetilamino)metil-4-(p-fluorobenciloxi)-1-(m-metoxifenil)ciclohexanol, (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol, (1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, (2R,3R)-1-dimetilamino-3(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol, (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol, preferentemente en forma de racemato, 2-(4-isobutilfenil)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenilo, 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenilo, 2-(4-isobutilfenil)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)fenilo, 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)fenilo, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2-acetoxi-4-trifluorometilbenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-trifluorometilbenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-4-cloro-2-hidroxibenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metilbenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metoxibenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-5-nitrobenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2',4'-difluor-3-hidroxibifenil-4-carboxílico, 1,1-(3-dimetilamino-3-fenil-pentametileno)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol, en particular su hemicitrato; 1,1-[3-dimetilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol, en particular su citrato; y 1,1-[3-dimetilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]-6-fluoroindol, en particular su hemicitrato, y compuestos estereoisoméricos correspondientes, en cada caso derivados correspondientes de los mismos, enantiómeros, estereoisómeros, diastereoisómeros y racematos fisiológicamente aceptables y derivados fisiológicamente aceptables de los mismos, por ejemplo éteres, ésteres o amidas, y en cada caso los compuestos fisiológicamente aceptables de los mismos, en particular sus sales y solvatos, por ejemplo clorhidratos.

45 Opioides preferentes corresponden a la fórmula general (I)



donde

R₁ es -H, -OH u -O-alquilo(C₁₋₆); R₂ es -H o -alquilo(C₁₋₆); R₃ es -H u -OH y R₄ es -H; o R₃ y R₄ juntos son =O; y ---- es un doble enlace opcional; o sus sales fisiológicamente aceptables.

Opioides particularmente preferentes incluyen oximorfona, oxicodona, hidromorfona y sus sales fisiológicamente aceptables.

- 5 Sin embargo, en otra realización preferente, la forma de dosificación según la invención no contiene opioides, preferentemente opioides sensibles a la oxidación, tal como se han definido anteriormente.

El contenido del ingrediente farmacológicamente activo (A) en la forma de dosificación farmacéutica no está limitado.

- 10 Preferentemente, dicho contenido oscila entre el 0,01 y el 80% en peso, de forma especialmente preferente entre el 0,1 y el 50% en peso, de forma todavía más preferente entre el 1 y el 25% en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica. En una realización preferente, el contenido de ingrediente farmacológicamente activo (A) oscila en el intervalo de $7 \pm 6\%$ en peso, de forma especialmente preferente $7 \pm 5\%$ en peso, de forma todavía más preferente $5 \pm 4\%$ en peso, $7 \pm 4\%$ en peso o $9 \pm 4\%$ en peso, de forma totalmente preferente $5 \pm 3\%$ en peso, $7 \pm 3\%$ en peso o $9 \pm 3\%$ en peso, y en particular $5 \pm 2\%$ en peso, $7 \pm 2\%$ en peso o $9 \pm 2\%$ en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica. En otra realización preferente, el contenido de ingrediente farmacológicamente activo (A) oscila en el intervalo $11 \pm 10\%$ en peso, de forma especialmente preferente $11 \pm 9\%$ en peso, de forma todavía más preferente $9 \pm 6\%$ en peso, $11 \pm 6\%$ en peso, $13 \pm 6\%$ en peso o $15 \pm 6\%$ en peso, de forma totalmente preferente $11 \pm 4\%$ en peso, $13 \pm 4\%$ en peso o $15 \pm 4\%$ en peso, y en particular $11 \pm 2\%$ en peso, $13 \pm 2\%$ en peso o $15 \pm 2\%$ en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica. En otra realización preferente, el contenido de ingrediente farmacológicamente activo (A) oscila en el intervalo $20 \pm 6\%$ en peso, de forma especialmente preferente $20 \pm 5\%$ en peso, de forma todavía más preferente $20 \pm 4\%$ en peso, de forma totalmente preferente $20 \pm 3\%$ en peso y en particular $20 \pm 2\%$ en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

- 25 Preferentemente, la cantidad total de ingrediente farmacológicamente activo (A) contenido en la forma de dosificación farmacéutica oscila entre 0,01 y 200 mg, de forma especialmente preferente entre 0,1 y 190 mg, de forma todavía más preferente entre 1,0 y 180 mg, de forma incluso más preferente entre 1,5 y 160 mg, de forma totalmente preferente entre 2,0 y 100 mg y en particular entre 2,5 y 80 mg.

- 30 En una realización preferente, el ingrediente farmacológicamente activo (A) está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de $7,5 \pm 5$ 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 o 160 ± 5 mg. En otra realización preferente, el ingrediente farmacológicamente activo (A) está contenido en la forma de dosificación en una cantidad de $5 \pm 2,5$ mg, $7,5 \pm 2,5$ mg, $10 \pm 2,5$ mg, $15 \pm 2,5$ mg, $20 \pm 2,5$ mg, $25 \pm 2,5$ mg, $30 \pm 2,5$ mg, $35 \pm 2,5$ mg, $40 \pm 2,5$ mg, $45 \pm 2,5$ mg, $50 \pm 2,5$ mg, $55 \pm 2,5$ mg, $60 \pm 2,5$ mg, $65 \pm 2,5$ mg, $70 \pm 2,5$ mg, $75 \pm 2,5$ mg, $80 \pm 2,5$ mg, $85 \pm 2,5$ mg, $90 \pm 2,5$ mg, $95 \pm 2,5$ mg, $100 \pm 2,5$ mg, $105 \pm 2,5$ mg, $110 \pm 2,5$ mg, $115 \pm 2,5$ mg, $120 \pm 2,5$ mg, $125 \pm 2,5$ mg, $130 \pm 2,5$ mg, $135 \pm 2,5$ mg, $140 \pm 2,5$ mg, $145 \pm 2,5$ mg, $150 \pm 2,5$ mg, $155 \pm 2,5$ mg o $160 \pm 2,5$ mg.

- 40 En una realización particularmente preferente, el ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, es oximorfona, preferiblemente su sal HCl, y la forma de dosificación farmacéutica está adaptada para ser administrada dos veces al día. En esta realización, el opioide (A) está contenido en la forma de dosificación farmacéutica preferentemente en una cantidad entre 5 y 40 mg. En otra realización particularmente preferente, el ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, es oximorfona, preferiblemente su sal HCl, y la forma de dosificación farmacéutica está adaptada para ser administrada una vez al día. En esta realización, el ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, está contenido en la forma de dosificación farmacéutica preferiblemente en una cantidad entre 10 y 80 mg.

- 45 En otra realización particularmente preferente, el ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, es oxicodona, preferiblemente su sal HCl, y la forma de dosificación farmacéutica está adaptada para ser administrada dos veces al día. En esta realización, el ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, está contenido en la forma de dosificación farmacéutica preferiblemente en una cantidad entre 5 y 80 mg. En otra realización particularmente preferente, el ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, es oxicodona, preferiblemente su sal HCl, y la forma de dosificación farmacéutica está adaptada para ser administrada una vez al día. En esta realización, el ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, está contenido en la forma de dosificación farmacéutica preferiblemente en una cantidad entre 10 y 320 mg.

- 50 En otra realización particularmente preferente, el ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, es hidromorfona, preferiblemente su sal HCl, y la forma de dosificación farmacéutica está adaptada para ser administrada dos veces al día. En esta realización, el ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, está contenido en la forma de dosificación farmacéutica preferiblemente en una cantidad entre 2 y 52 mg. En otra realización particularmente preferente, el ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el

opioide, es hidromorfona, preferiblemente su sal HCl, y la forma de dosificación farmacéutica está adaptada para ser administrada una vez al día. En esta realización, el ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, está contenido en la forma de dosificación farmacéutica preferiblemente en una cantidad entre 4 y 104 mg.

5 La forma de dosificación farmacéutica según la invención se caracteriza por una excelente estabilidad de almacenamiento.

10 Preferentemente, después de 4 semanas de almacenamiento a 40°C y a una humedad relativa del 75%, el contenido del ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, corresponde al menos al 98,0%, de forma especialmente preferente al menos al 98,5%, de forma más preferente al menos al 99,0%, de forma todavía más preferente al menos al 99,2%, de forma totalmente preferente al menos al 99,4% y en particular al menos al 99,6% del contenido original antes del almacenamiento. Los especialistas en la técnica conocen métodos adecuados para medir el contenido del ingrediente farmacológicamente activo (A) en la forma de dosificación farmacéutica. A este respecto, véase la Eur. Ph. o el USP, en particular el análisis por HPLC en fase inversa. Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica se almacena en recipientes cerrados, preferiblemente sellados, preferentemente tal como se describe en la sección experimental, de forma totalmente preferente provistos de un eliminador de oxígeno, en particular un eliminador de oxígeno eficaz incluso en caso de una humedad relativa baja.

20 Preferentemente, después de 4 semanas de almacenamiento a 40°C y una humedad relativa del 75%, el contenido del material de matriz, preferentemente el óxido de polialquileno (C), corresponde al menos al 98,0%, de forma especialmente preferente al 98,5%, de forma más preferente al menos al 99,0%, de forma todavía más preferente al menos al 99,2%, de forma totalmente preferente al menos al 99,4% y en particular al menos al 99,6% del contenido original antes del almacenamiento. Los especialistas en la técnica conocen métodos adecuados para medir el contenido del óxido de polialquileno (C) en la forma de dosificación farmacéutica. A este respecto, véase la Eur. Ph. o el USP, en particular el análisis por HPLC en fase inversa.

25 Preferentemente, después de 4 semanas de almacenamiento a 40°C y una humedad relativa del 75%, el peso molecular promedio en peso del óxido de polialquileno (C) corresponde al menos al 70%, de forma especialmente preferente al 75%, de forma más preferente al menos al 80%, de forma todavía más preferente al menos al 85%, de forma totalmente preferente al menos al 90% y en particular al menos al 95% de su peso molecular promedio en peso original antes del almacenamiento.

30 Los especialistas en la técnica conocen métodos adecuados para determinar el peso molecular promedio en peso del óxido de polialquileno (C) de la forma de dosificación farmacéutica. El cambio del peso molecular promedio en peso del óxido de polialquileno (C) se puede evaluar por ejemplo por mediciones de viscosidad después de hinchar la forma de dosificación.

35 Sorprendentemente se ha comprobado que un ácido multicarboxílico (B) no sólo mejora la estabilidad de almacenamiento de la forma de dosificación, sino que también mejora la procesabilidad de los excipientes farmacéuticos, preferentemente del óxido de polialquileno (C) durante la producción, en particular durante el termoconformado por extrusión en masa fundida en caliente. Existen evidencias experimentales comparativas de que, debido a la presencia del ácido (B), la disminución de la viscosidad del polímero (C) que se produce normalmente durante la extrusión en masa fundida en caliente se reduce esencialmente en caso de estar presente un ácido multicarboxílico (B) en cantidad adecuada.

40 Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene el ácido (B) en una cantidad tal que, durante la extrusión en masa fundida en caliente de todos los excipientes e ingredientes, la viscosidad de un gel homogéneo preparado a partir de la forma de dosificación corresponde al menos al 50%, de forma especialmente preferente al menos al 60%, de forma más preferente al menos al 70%, de forma todavía más preferente al menos al 80%, de forma incluso más preferente al menos al 85%, de forma totalmente preferente al menos al 90% y en particular al menos el 95% de la viscosidad de un gel homogéneo preparado a partir de una mezcla de todos los excipientes e ingredientes de la forma de dosificación pero que no ha sido extrudida en masa fundida en caliente. Además, la forma de dosificación según la invención contiene preferentemente el ácido (B) en una cantidad tal que, después de almacenar la forma de dosificación durante 3 meses bajo condiciones de almacenamiento aceleradas, la viscosidad de un gel homogéneo preparado a partir de la forma de dosificación corresponde al menos al 50%, de forma especialmente preferente al menos al 60%, de forma más preferente al menos al 70%, de forma todavía más preferente al menos al 80%, de forma incluso más preferente al menos al 85%, de forma totalmente preferente al menos al 90% y en particular al menos al 95% de la viscosidad de un gel homogéneo preparado a partir de la forma de dosificación antes del almacenamiento. Preferentemente, las condiciones de extrusión son tal como se definen en la sección experimental. Al preparar el gel homogéneo, la forma de dosificación preferentemente se suspende en una cantidad suficiente de agua para que, en condiciones ambiente, la viscosidad (viscosímetro de rotación) del gel homogéneo resultante sea de aproximadamente 500 mPas a 40 s⁻¹ (rango de linealidad). Una vez determinada una cantidad adecuada de agua mediante pruebas preliminares, todos los ensayos comparativos se llevan a cabo bajo condiciones idénticas.

Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica se almacena en recipientes cerrados, preferiblemente sellados, preferentemente tal como se describe en la sección experimental, de forma totalmente preferente provistos de un eliminador de oxígeno, en particular un eliminador de oxígeno eficaz incluso en caso de baja humedad relativa.

- 5 La forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene como componente (B) un ácido multicarboxílico fisiológicamente aceptable en una cantidad entre el 0,001 y el 5,0% en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

El ácido (B) puede ser orgánico o inorgánico, líquido o sólido. Son preferibles los ácidos sólidos, en particular ácidos orgánicos o inorgánicos cristalinos.

- 10 El ácido (B) está libre. Esto significa que los grupos funcionales ácidos del ácido (B) no son todos juntos constituyentes de una sal del ingrediente farmacológicamente activo (A). Si el ingrediente farmacológicamente activo (A) está presente en forma de sal o ácido, por ejemplo en forma de clorhidrato, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene preferentemente como componente (B) otro ácido químicamente diferente que no está presente como constituyente de la sal del agente farmacológicamente activo (A). Dicho de otro modo, los
- 15 monoácidos que forman una sal con el ingrediente farmacológicamente activo (A) no se consideran ácidos libres (B) en el sentido de la presente invención. El ácido (B) puede estar presente como un constituyente de una sal del ingrediente farmacológicamente activo (A) siempre que al menos uno de los grupos funcionales ácidos del ácido (B) no intervenga en la formación de la sal, es decir, que esté libre. No obstante, preferiblemente ninguno de los grupos funcionales ácidos del ácido (B) interviene en la formación de una sal con el ingrediente farmacológicamente activo
- 20 (A). Sin embargo, también es posible que el ácido libre (B) y el ácido que forma una sal con el ingrediente farmacológicamente activo (A) sean idénticos. Bajo estas circunstancias, el ácido está presente preferentemente en un exceso molar en comparación con el ingrediente farmacológicamente activo (A).

- En una realización preferente, el ácido (B) contiene al menos un grupo funcional ácido (por ejemplo: $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{OH}$ y similares) con un pK_A dentro del intervalo de $2,00 \pm 1,50$, de forma especialmente preferente $2,00 \pm 1,25$, de forma más preferente $2,00 \pm 1,00$, de forma todavía más preferente de $2,00 \pm 0,75$, de forma totalmente preferente $2,00 \pm 0,50$ y en particular $2,00 \pm 0,25$. En otra realización preferente, el ácido contiene al menos un grupo funcional ácido con un pK_A dentro del intervalo de $2,25 \pm 1,50$, de forma especialmente preferente $2,25 \pm 1,25$, de forma más preferente $2,25 \pm 1,00$, de forma todavía más preferente de $2,25 \pm 0,75$, de forma totalmente preferente $2,25 \pm 0,50$ y en particular $2,25 \pm 0,25$. En otra realización preferente, el ácido (B) contiene al menos un grupo
- 30 funcional ácido con un pK_A dentro del intervalo de $2,50 \pm 1,50$, de forma especialmente preferente $2,50 \pm 1,25$, de forma más preferente $2,50 \pm 1,00$, de forma todavía más preferente de $2,50 \pm 0,75$, de forma totalmente preferente $2,50 \pm 0,50$ y en particular $2,50 \pm 0,25$. En otra realización preferente, el ácido (B) contiene al menos un grupo funcional ácido con un pK_A dentro del intervalo de $2,75 \pm 1,50$, de forma especialmente preferente $2,75 \pm 1,25$, de forma más preferente $2,75 \pm 1,00$, de forma todavía más preferente de $2,75 \pm 0,75$, de forma totalmente preferente $2,75 \pm 0,50$ y en particular $2,75 \pm 0,25$. En otra realización preferente, el ácido (B) contiene al menos un grupo funcional ácido con un pK_A dentro del intervalo de $3,00 \pm 1,50$, de forma especialmente preferente $3,00 \pm 1,25$, de forma más preferente $3,00 \pm 1,00$, de forma todavía más preferente de $3,00 \pm 0,75$, de forma totalmente preferente $3,00 \pm 0,50$ y en particular $3,00 \pm 0,25$. En otra realización preferente, el ácido (B) contiene al menos un grupo funcional ácido con un pK_A dentro del intervalo de $3,25 \pm 1,50$, de forma especialmente preferente $3,25 \pm 1,25$, de forma más preferente $3,25 \pm 1,00$, de forma todavía más preferente de $3,25 \pm 0,75$, de forma totalmente preferente $3,25 \pm 0,50$ y en particular $3,25 \pm 0,25$.

- En otra realización preferente más, el ácido (B) contiene al menos un grupo funcional ácido con un pK_A dentro del intervalo de $4,50 \pm 1,50$, de forma especialmente preferente $4,50 \pm 1,25$, de forma más preferente $4,50 \pm 1,00$, de forma todavía más preferente de $4,50 \pm 0,75$, de forma totalmente preferente $4,50 \pm 0,50$ y en particular $4,50 \pm 0,25$.
- 45 En otra realización preferente más, el ácido (B) contiene al menos un grupo funcional ácido con un pK_A dentro del intervalo de $4,75 \pm 1,50$, de forma especialmente preferente $4,75 \pm 1,25$, de forma más preferente $4,75 \pm 1,00$, de forma todavía más preferente de $4,75 \pm 0,75$, de forma totalmente preferente $4,75 \pm 0,50$ y en particular $4,75 \pm 0,25$. En otra realización preferente más, el ácido (B) contiene al menos un grupo funcional ácido con un pK_A dentro del intervalo de $5,00 \pm 1,50$, de forma especialmente preferente $5,00 \pm 1,25$, de forma más preferente $5,00 \pm 1,00$, de forma todavía más preferente de $5,00 \pm 0,75$, de forma totalmente preferente $5,00 \pm 0,50$ y en particular $5,00 \pm 0,25$.

El ácido (B) es un ácido multicarboxílico.

- Las sales parciales de los ácidos multicarboxílicos también se consideran como ácidos multicarboxílicos, por ejemplo sales sódicas, potásicas o amónicas parciales. Por ejemplo, el ácido cítrico es un ácido multicarboxílico con tres grupos carboxilo. Siempre que quede al menos un grupo carboxilo protonado (por ejemplo dihidrogenocitrato de sodio o hidrogenocitrato de disodio), la sal se debe considerar como un ácido multicarboxílico. No obstante,
- 55 preferentemente todos los grupos carboxílicos del ácido multicarboxílico están protonados.

Preferentemente, el ácido (B) tiene bajo peso molecular, es decir no está polimerizado. Normalmente, el peso molecular del ácido (B) es inferior a 500 g/mol.

Ejemplos de ácidos incluyen ácidos bicarboxílicos saturados e insaturados, ácidos tricarboxílicos, α -hidroxiácidos y β -hidroxiácidos de ácidos bicarboxílicos, α -hidroxiácidos y β -hidroxiácidos de ácidos tricarboxílicos, cetoácidos, α -cetoácidos, β -cetoácidos de ácidos policarboxílicos, de ácidos polihidroxicarboxílicos, de ácidos polihidroxitricarboxílicos.

Preferentemente, el ácido (B) se selecciona de entre el grupo consistente en los ácidos cítrico, málico, malónico, succínico, tartárico (d, l o dl), palmítico, pamoico, sebácico, adípico, glutárico, etanodisulfónico, etilsuccínico, fumárico, galactárico (ácido múcico), 2-oxoglutárico, maleico, malénico, 1,5-naftalenodisulfónico, tereftálico, oxálico.

10 El contenido de ácido (B) oscila entre el 0,001 y el 5,0% en peso, preferentemente entre el 0,005 y el 2,5% en peso, de forma especialmente preferente entre el 0,01 y el 2,0% en peso, de forma más preferente entre el 0,05 y el 1,5% en peso, de forma totalmente preferente entre el 0,1 y el 1,0% en peso y en particular entre el 2,0 y el 0,9% en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

15 El ácido (B) es un ácido multicarboxílico. Preferiblemente, el ácido multicarboxílico se selecciona de entre el grupo consistente en ácido cítrico, ácido maleico y ácido fumárico.

El ácido cítrico es particularmente preferente.

El ácido multicarboxílico, preferentemente ácido cítrico, puede estar presente en su forma anhidra o como solvato o hidrato, respectivamente, por ejemplo como monohidrato.

20 En una realización preferente, el contenido de ácido (B), preferentemente ácido cítrico, oscila dentro del intervalo del $0,2 \pm 0,18\%$ en peso, preferiblemente del $0,2 \pm 0,15\%$ en peso, de forma especialmente preferente del $0,2 \pm 0,12\%$ en peso, de forma más preferente del $0,2 \pm 0,09\%$ en peso, de forma totalmente preferente del $0,2 \pm 0,06\%$ en peso y en particular del $0,2 \pm 0,03\%$ en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

25 En otra realización preferente, el contenido de ácido (B), preferentemente ácido cítrico, oscila dentro del intervalo del $0,3 \pm 0,18\%$ en peso, preferiblemente del $0,3 \pm 0,15\%$ en peso, de forma especialmente preferente del $0,3 \pm 0,12\%$ en peso, de forma más preferente del $0,3 \pm 0,09\%$ en peso, de forma totalmente preferente del $0,3 \pm 0,06\%$ en peso y en particular del $0,3 \pm 0,03\%$ en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

30 En otra realización preferente más, el contenido de ácido (B), preferentemente ácido cítrico, oscila dentro del intervalo del $0,4 \pm 0,18\%$ en peso, preferiblemente del $0,4 \pm 0,15\%$ en peso, de forma especialmente preferente del $0,4 \pm 0,12\%$ en peso, de forma más preferente del $0,4 \pm 0,09\%$ en peso, de forma totalmente preferente del $0,4 \pm 0,06\%$ en peso y en particular del $0,4 \pm 0,03\%$ en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

35 En otra realización preferente más, el contenido de ácido (B), preferentemente ácido cítrico, oscila dentro del intervalo del $0,5 \pm 0,18\%$ en peso, preferiblemente del $0,5 \pm 0,15\%$ en peso, de forma especialmente preferente del $0,5 \pm 0,12\%$ en peso, de forma más preferente del $0,5 \pm 0,09\%$ en peso, de forma totalmente preferente del $0,5 \pm 0,06\%$ en peso y en particular del $0,5 \pm 0,03\%$ en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

40 En otra realización preferente más, el contenido de ácido (B), preferentemente ácido cítrico, oscila dentro del intervalo del $0,6 \pm 0,18\%$ en peso, preferiblemente del $0,6 \pm 0,15\%$ en peso, de forma especialmente preferente del $0,6 \pm 0,12\%$ en peso, de forma más preferente del $0,6 \pm 0,09\%$ en peso, de forma totalmente preferente del $0,6 \pm 0,06\%$ en peso y en particular del $0,6 \pm 0,03\%$ en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

45 En otra realización preferente más, el contenido de ácido (B), preferentemente ácido cítrico, oscila dentro del intervalo del $0,7 \pm 0,18\%$ en peso, preferiblemente del $0,7 \pm 0,15\%$ en peso, de forma especialmente preferente del $0,7 \pm 0,12\%$ en peso, de forma más preferente del $0,7 \pm 0,09\%$ en peso, de forma totalmente preferente del $0,7 \pm 0,06\%$ en peso y en particular del $0,7 \pm 0,03\%$ en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

50 En otra realización preferente más, el contenido de ácido (B), preferentemente ácido cítrico, oscila dentro del intervalo del $0,8 \pm 0,18\%$ en peso, preferiblemente del $0,8 \pm 0,15\%$ en peso, de forma especialmente preferente del $0,8 \pm 0,12\%$ en peso, de forma más preferente del $0,8 \pm 0,09\%$ en peso, de forma totalmente preferente del $0,8 \pm 0,06\%$ en peso y en particular del $0,8 \pm 0,03\%$ en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

- 5 En otra realización preferente más, el contenido de ácido (B), preferentemente ácido cítrico, oscila dentro del intervalo del $0,85 \pm 0,18\%$ en peso, preferiblemente del $0,85 \pm 0,15\%$ en peso, de forma especialmente preferente del $0,85 \pm 0,12\%$ en peso, de forma más preferente del $0,85 \pm 0,09\%$ en peso, de forma totalmente preferente del $0,85 \pm 0,06\%$ en peso y en particular del $0,85 \pm 0,03\%$ en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.
- 10 En otra realización preferente más, el contenido de ácido (B), preferentemente ácido cítrico, oscila dentro del intervalo del $0,9 \pm 0,18\%$ en peso, preferiblemente del $0,9 \pm 0,15\%$ en peso, de forma especialmente preferente del $0,9 \pm 0,12\%$ en peso, de forma más preferente del $0,9 \pm 0,09\%$ en peso, de forma totalmente preferente del $0,9 \pm 0,06\%$ en peso y en particular del $0,9 \pm 0,03\%$ en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.
- 15 En otra realización preferente, el contenido de ácido (B), preferentemente ácido cítrico, oscila dentro del intervalo del $1,0 \pm 0,18\%$ en peso, preferiblemente del $1,0 \pm 0,15\%$ en peso, de forma especialmente preferente del $1,0 \pm 0,12\%$ en peso, de forma más preferente del $1,0 \pm 0,09\%$ en peso, de forma totalmente preferente del $1,0 \pm 0,06\%$ en peso y en particular del $1,0 \pm 0,03\%$ en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.
- 20 La forma de dosificación farmacéutica según la invención comprende como componente (C) un óxido de polialquileno (C) con un peso molecular promedio en peso M_w de al menos 200.000 g/mol, preferiblemente de al menos 500.000 g/mol, de forma especialmente preferente de al menos 750.000 g/mol, de forma más preferente de al menos 1.000.000 g/mol, de forma totalmente preferente de al menos 2.000.000 g/mol y en particular de entre 500.000 y 15.000.000 g/mol.
- 25 Preferentemente, el óxido de polialquileno se selecciona de entre el grupo consistente en óxido de polimetileno, óxido de polietileno y óxido de polipropileno, copolímeros y mezclas de los mismos.
- El óxido de polialquileno (C) puede comprender un único óxido de polialquileno con un peso molecular promedio particular o una mezcla (combinación) de diferentes polímeros, como dos, tres, cuatro o cinco polímeros, por ejemplo polímeros de la misma naturaleza química pero diferente peso molecular promedio, polímeros de naturaleza química diferente pero del mismo peso molecular promedio, o polímeros de naturaleza química diferente y peso molecular diferente.
- 30 Para los fines de la especificación, un polialquilenglicol tiene un peso molecular hasta 20.000 g/mol, mientras que un óxido de polialquileno tiene un peso molecular superior a 20.000 g/mol. En una realización preferente, el promedio en peso de todos los pesos moleculares de todos los óxidos de polialquileno contenidos en la forma de dosificación farmacéutica es de al menos 200.000 g/mol. Por consiguiente, los polialquilenglicoles, si están presentes, preferiblemente no son tenidos en cuenta para determinar el peso molecular promedio en peso del óxido de polialquileno (C).
- 35 Preferentemente el contenido de óxido de polialquileno (C) oscila entre el 20 y el 99% en peso, de forma especialmente preferente entre el 25 y el 95% en peso, de forma más preferente entre el 30 y el 90% en peso, de forma todavía más preferente entre el 30 y el 85% en peso, de forma totalmente preferente entre el 30 y el 80% en peso y en particular entre el 30 y el 75% en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica. En una realización preferente, el contenido de óxido de polialquileno es de al menos el 20% en peso, de forma especialmente preferente al menos el 25% en peso, de forma más preferente al menos el 30% en peso, de forma todavía más preferente al menos el 35% en peso y en particular al menos el 40% en peso.
- 40 En una realización preferente, el contenido total de óxido de polialquileno (C) oscila dentro del intervalo del $25 \pm 20\%$ en peso, de forma especialmente preferente del $25 \pm 15\%$ en peso, de forma totalmente preferente del $25 \pm 10\%$ en peso y en particular del $25 \pm 5\%$ en peso. En otra realización preferente, el contenido total de óxido de polialquileno (C) oscila dentro del intervalo del $35 \pm 20\%$ en peso, de forma especialmente preferente del $35 \pm 15\%$ en peso, de forma totalmente preferente del $35 \pm 10\%$ en peso y en particular del $35 \pm 5\%$ en peso.
- 45 En otra realización preferente más, el contenido total de óxido de polialquileno (C) oscila dentro del intervalo del $45 \pm 20\%$ en peso, de forma especialmente preferente del $45 \pm 15\%$ en peso, de forma totalmente preferente del $45 \pm 10\%$ en peso y en particular del $45 \pm 5\%$ en peso. En otra realización preferente más, el contenido total de óxido de polialquileno (C) oscila dentro del intervalo del $55 \pm 20\%$ en peso, de forma especialmente preferente del $55 \pm 15\%$ en peso, de forma totalmente preferente del $55 \pm 10\%$ en peso y en particular del $55 \pm 5\%$ en peso.
- 50 En otra realización preferente, el contenido total de óxido de polialquileno (C) oscila dentro del intervalo del $65 \pm 20\%$ en peso, de forma especialmente preferente del $65 \pm 15\%$ en peso, de forma totalmente preferente del $65 \pm 10\%$ en peso y en particular del $65 \pm 5\%$ en peso. En otra realización preferente, el contenido total de óxido de polialquileno (C) oscila dentro del intervalo del $75 \pm 20\%$ en peso, de forma especialmente preferente del $75 \pm 15\%$ en peso, de forma totalmente preferente del $75 \pm 10\%$ en peso y en particular del $75 \pm 5\%$ en peso.
- 55 En otra realización preferente, el contenido total de óxido de polialquileno (C) oscila dentro del intervalo del $80 \pm 15\%$ en peso, de forma especialmente preferente del $80 \pm 10\%$ en peso, y de forma totalmente preferente del $80 \pm 5\%$ en peso.

En una realización preferente, el óxido de polialquileno (C) está distribuido homogéneamente en la forma de dosificación farmacéutica según la invención. Preferentemente, el óxido de polialquileno (C) forma una matriz donde está embebido el opioide. En una realización particularmente preferente, el opioide (A) y el óxido de polialquileno (C) están distribuidos íntimamente de forma homogénea en la forma de dosificación farmacéutica, de modo que ésta no contiene ninguna fracción segmento que presente un opioide (A) en ausencia de óxido de polialquileno (C) o un óxido de polialquileno (C) en ausencia de opioide (A).

Cuando la forma de dosificación farmacéutica está revestida con una película, el óxido de polialquileno (C) preferentemente está distribuido de forma homogénea en el núcleo de la forma de dosificación farmacéutica, es decir, la película de revestimiento preferiblemente no contiene óxido de polialquileno (C). No obstante, la película de revestimiento como tal evidentemente puede contener uno o más polímeros, que sin embargo, preferentemente, son diferentes al óxido de polialquileno (C) contenido en el núcleo.

El óxido de polialquileno (C) se puede combinar con uno o más polímeros diferentes seleccionados de entre el grupo consistente en óxido de polialquileno, preferentemente óxido de polimetileno, óxido de polietileno, óxido de polipropileno; polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, policarbonato, poliestireno, polivinilpirrolidona, poli(alquíl)acrilato, ácidos poli(hidroxi grasos), por ejemplo poli(3-hidroxi butirato-co-3-hidroxi valerato) (Biopol®), ácido poli(hidroxi valérico); 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, poliortoéster, polianhídrido, polímeros de bloques de polietilenglicol y tereftalato de polibutileno (Polyactive®), polianhídrido (Poliprefosan), copolímeros de los mismos, copolímeros en bloque de los mismos y mezclas de al menos dos de los polímeros indicados, u otros polímeros con las características arriba indicadas.

Preferentemente, la dispersividad del peso molecular M_w/M_n del óxido de polialquileno (C) está dentro del intervalo de $2,5 \pm 2,0$, de forma especialmente preferente $2,5 \pm 1,5$, de forma más preferente $2,5 \pm 1,0$, de forma todavía más preferente $2,5 \pm 0,8$, de forma totalmente preferente $2,5 \pm 0,6$ y en particular $2,5 \pm 0,4$.

Preferentemente el óxido de polialquileno (C) (material de partida) tiene una viscosidad a 25°C de 30 a 17.600 cP, de forma especialmente preferente de 55 a 17.600 cP, de forma más preferente de 600 a 17.600 cP y de forma totalmente preferente de 4.500 a 17.600 cP, medida en solución acuosa al 5% en peso utilizando un viscosímetro Brookfield modelo RVF (husillo nº 2/velocidad de rotación 2 rpm); de 400 a 4.000 cP, de forma especialmente preferente de 400 a 800 cP o de 2.000 a 4.000 cP, medida en solución acuosa al 2% en peso utilizando dicho viscosímetro (husillo nº 1 o 3/velocidad de rotación 10 rpm); o de 1.650 a 10.000 cP, de forma especialmente preferente de 1.650 a 5.500 cP, de 5.500 a 7.500 cP o de 7.500 a 10.000 cP, medida en solución acuosa al 1% en peso utilizando dicho viscosímetro (husillo nº 2/velocidad de rotación 2 rpm).

En una realización preferente de acuerdo con la invención, el óxido de polialquileno (C) que tiene un peso molecular promedio en peso de al menos 200.000 g/mol se combina con al menos otro polímero que, de forma preferente, pero no necesariamente, también tiene un peso molecular promedio en peso (M_w) de al menos 200.000 g/mol, seleccionado de entre el grupo consistente en polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, policarbonato, poliestireno, poliacrilato, ácidos poli(hidroxi grasos), policaprolactona, alcohol polivinílico, poliésteramida, succinato de polietileno, polilactona, poliglicolida, poliuretano, polivinilpirrolidona, poliamida, polilactida, polilactida/glicolida, polilactona, poliglicolida, poliortoéster, polianhídrido, polímeros en bloque de polietilenglicol y tereftalato de polibutileno, polianhídrido, poliactal, ésteres de celulosa, éteres de celulosa y copolímeros de los mismos. Los ésteres y éteres de celulosa son particularmente preferentes, por ejemplo metilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa y similares.

En una realización preferente, dicho polímero adicional no es un óxido de polialquileno ni un polialquilenglicol. No obstante, la forma de dosificación farmacéutica puede contener polialquilenglicol, por ejemplo como plastificante, pero en ese caso la forma de dosificación farmacéutica consiste preferentemente en una mezcla de polímeros ternaria: óxido de polialquileno (C) + polímero adicional + plastificante.

En una realización particularmente preferente, dicho polímero adicional es un éter de celulosa o un éster de celulosa hidrófilo, preferentemente hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC) o hidroxietilcelulosa (HEC), preferentemente con una viscosidad media (medida preferiblemente por viscosimetría capilar o rotacional) de 1.000 a 150.000 mPas, de forma especialmente preferente de 3.000 a 150.000. En una realización preferente, la viscosidad media oscila dentro del intervalo de 110.000 ± 50.000 mPas, de forma especialmente preferente 110.000 ± 40.000 mPas, de forma más preferente 110.000 ± 30.000 mPas, de forma totalmente preferente 110.000 ± 20.000 mPas y en particular 100.000 ± 10.000 mPas.

En una realización preferente, la relación en peso relativa entre dicho óxido de polialquileno (C) y dicho polímero adicional oscila entre 20:1 y 1:20, de forma especialmente preferente entre 10:1 y 1:10, de forma más preferente entre 7:1 y 1:5, de forma todavía más preferente entre 5:1 y 1:1, de forma totalmente preferente entre 4:1 y 1,5:1 y en particular entre 3:1 y 2:1. En una realización preferente, la relación en peso relativa entre dicho óxido de

polialquileo (C) y dicho polímero adicional oscila entre 10:1 y 5:1, de forma especialmente preferente entre 8:1 y 5:1, de forma totalmente preferente entre 7:1 y 5:1.

5 Preferentemente, el contenido de dicho polímero adicional oscila entre el 0,5 y el 25% en peso, de forma especialmente preferente entre el 1,0 y el 20% en peso, de forma más preferente entre el 2,0 y el 22,5% en peso, de forma todavía más preferente entre el 3,0 y el 20% en peso, de forma totalmente preferente entre el 4,0 y el 17,5% en peso y en particular entre el 5,0 y el 15% en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

10 En una realización preferente, el polímero adicional es un éster de celulosa o éter de celulosa, preferentemente HPMC, con un contenido dentro del intervalo del $10 \pm 8\%$ en peso, de forma especialmente preferente del $10 \pm 6\%$ en peso, de forma más preferente del $10 \pm 5\%$ en peso, de forma todavía más preferente del $10 \pm 4\%$ en peso, de forma totalmente preferente del $10 \pm 3\%$ en peso y en particular del $10 \pm 2\%$ en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

15 En otra realización preferente, el polímero adicional es un éster de celulosa o éter de celulosa, preferentemente HPMC, con un contenido dentro del intervalo del $14 \pm 8\%$ en peso, de forma especialmente preferente del $14 \pm 6\%$ en peso, de forma más preferente del $14 \pm 5\%$ en peso, de forma todavía más preferente del $14 \pm 4\%$ en peso, de forma totalmente preferente del $14 \pm 3\%$ en peso y en particular del $14 \pm 2\%$ en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

Todos los polímeros se emplean preferentemente en forma de polvo. Pueden ser solubles en agua.

20 Además del ingrediente farmacológicamente activo (A), el ácido multicarboxílico (B) y el óxido de polialquileo (C), la forma de dosificación según la invención puede contener otros constituyentes, como excipientes farmacéuticos convencionales tal como se definen en las reivindicaciones.

25 La forma de dosificación comprende un antioxidante. Los antioxidantes adecuados incluyen α -tocoferol (vitamina E), butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, palmitato de ascorbilo, monotioglicerina, benzoato de coniferilo, ácido nordihidroguayarático, ésteres de ácido gálico, ácido fosfórico, y derivados de los mismos, como succinato de vitamina E o palmitato de vitamina E y/o bisulfito de sodio, de forma especialmente preferente butilhidroxitolueno (BHT) o butilhidroxianisol (BHA) y/o α -tocoferol.

30 El contenido del antioxidante oscila entre el 0,001 y el 5,0% en peso, preferentemente entre el 0,002 y el 2,5% en peso, de forma especialmente preferente entre el 0,003 y el 1,5% en peso, de forma más preferente entre el 0,005 y el 1,0% en peso, de forma todavía más preferente entre el 0,01 y el 0,5% en peso, de forma totalmente preferente entre el 0,05 y el 0,4% en peso y en particular entre el 0,1 y el 0,3% en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

35 En una realización preferente, el contenido de antioxidante máximo es del 5,0% en peso, preferentemente del 4,0% en peso, de forma especialmente preferente del 3,0% en peso, de forma más preferente del 2,0% en peso, de forma todavía más preferente del 1,0% en peso, de forma totalmente preferente del 0,5% en peso y en particular del 0,25% en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

40 Un antioxidante particularmente preferente es el α -tocoferol. Sorprendentemente se ha comprobado que el α -tocoferol estabiliza el óxido de polialquileo y al mismo tiempo desestabiliza determinados opioides (A), como la oximorfona. Por consiguiente, en una realización preferente, el contenido de α -tocoferol está equilibrado entre una estabilidad suficiente del óxido de polialquileo, por un lado, y una estabilidad suficiente del ingrediente farmacéuticamente activo (A), preferentemente el opioide, por otro.

En una realización preferente, el contenido de α -tocoferol oscila dentro del intervalo del $0,2 \pm 0,18\%$ en peso, de forma especialmente preferente del $0,2 \pm 0,15\%$ en peso, de forma más preferente del $0,2 \pm 0,12\%$ en peso, de forma todavía más preferente del $0,2 \pm 0,09\%$ en peso, de forma totalmente preferente del $0,2 \pm 0,06\%$ en peso y en particular del $0,2 \pm 0,03\%$ en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

45 En una realización preferente, la relación en peso relativa entre el ácido (B), preferiblemente ácido cítrico, y el antioxidante, preferentemente α -tocoferol, oscila entre 10:1 y 1:10, de forma especialmente preferente entre 8:1 y 1:8, de forma más preferente entre 6:1 y 1:6, de forma todavía más preferente entre 5:1 y 1:4, de forma totalmente preferente entre 4:1 y 1:3 y en particular entre 3:1 y 1:2.

50 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica no comprende ninguno de los antioxidantes arriba definidos. Preferentemente, la forma farmacéutica no contiene butilhidroxitolueno (BHT), butilhidroxianisol (BHA) ni α -tocoferol.

La forma de dosificación farmacéutica según la invención también puede contener una cera natural, semisintética o sintética. Son preferibles aquellas ceras con un punto de reblandecimiento de al menos 50°C, de forma especialmente preferente 60°C. La cera de carnauba y la cera de abeja son particularmente preferentes, en especial la cera de carnauba.

- 5 Preferentemente, el perfil de liberación del ingrediente farmacológicamente activo (A), preferiblemente el opioide, es un perfil retardado por matriz. Preferentemente, el ingrediente farmacológicamente activo (A), preferiblemente el opioide, está embebido en una matriz que incluye el óxido de polialquileno, controlando dicha matriz la liberación del ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, de la forma de dosificación farmacéutica.

- 10 También es posible utilizar, como materiales de matriz suplementarios, materiales fisiológicamente aceptables conocidos por los especialistas. Preferentemente, como materiales de matriz hidrófilos se utilizan polímeros, de forma especialmente preferente éteres de celulosa, ésteres de celulosa y/o resinas acrílicas. De forma particularmente preferente, como materiales de matriz se utilizan etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, ácido poli(met)acrílico y/o derivados de los mismos, como sus sales, amidas o ésteres. También son preferentes materiales de matriz preparados a partir de materiales hidrófobos, como polímeros hidrófobos, ceras, grasas, ácidos grasos de cadena larga, alcoholes grasos o ésteres o éteres correspondientes, o mezclas de los mismos. De forma especialmente preferente, como materiales hidrófobos se utilizan mono- o diglicéridos de ácidos grasos C₁₂-C₃₀ y/o alcoholes grasos C₁₂-C₃₀ y/o ceras, o mezclas de los mismos. También es posible utilizar mezclas de los materiales hidrófilos e hidrófobos arriba indicados como materiales de matriz.

- 20 Preferentemente, la relación en peso relativa entre el óxido de polialquileno y el ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, es de al menos 0,5:1, de forma especialmente preferente al menos 1:1, al menos 2:1, al menos 3:1, al menos 4:1, al menos 5:1, al menos 6:1, al menos 7:1, al menos 8:1 o al menos 9:1; de forma más preferente al menos 10:1 o al menos 15:1, de forma todavía más preferente al menos 20:1, de forma totalmente preferente al menos 30:1 y en particular al menos 40:1. En una realización preferente, la relación en peso relativa entre el óxido de polialquileno y el ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, oscila entre 3:1 y 50:1, de forma especialmente preferente entre 3:1 y 40:1 y en particular entre 3:1 y 30:1.

- 30 La forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene preferentemente un plastificante. El plastificante mejora la procesabilidad del óxido de polialquileno. Un plastificante preferente es un polialquilenglicol, como polietilenglicol, triacetina, ácidos grasos, ésteres de ácido graso, ceras y/o ceras microcristalinas. Plastificantes particularmente preferentes son polietilenglicoles tales como PEG 6000.

Preferentemente, el contenido en plastificante oscila entre el 0,1 y el 25% en peso, de forma especialmente preferente entre el 0,5 y el 22,5% en peso, de forma más preferente entre el 1,0 y el 20% en peso, de forma todavía más preferente entre el 2,5 y el 17,5% en peso, de forma totalmente preferente entre el 5,0 y el 15% en peso y en particular entre el 7,5 y el 12,5% en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

- 35 En una realización preferente, el plastificante es un polialquilenglicol cuyo contenido está en el intervalo del 10 ± 8% en peso, de forma especialmente preferente del 10 ± 6% en peso, de forma más preferente del 10 ± 5% en peso, de forma todavía más preferente del 10 ± 4% en peso, de forma totalmente preferente del 10 ± 3% en peso y en particular del 10 ± 2% en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

- 40 En otra realización preferente, el plastificante es un polialquilenglicol cuyo contenido está en el intervalo del 15 ± 8% en peso, de forma especialmente preferente del 15 ± 6% en peso, de forma más preferente del 15 ± 5% en peso, de forma todavía más preferente del 15 ± 4% en peso, de forma totalmente preferente del 15 ± 3% en peso y en particular del 15 ± 2% en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

- 45 En una realización preferente, la relación en peso relativa entre el óxido de polialquileno y el polialquilenglicol oscila dentro del intervalo de 4,2±2:1, de forma especialmente preferente 4,2±1,5:1, de forma más preferente 4,2±1:1, de forma todavía más preferente 4,2±0,5:1, de forma totalmente preferente 4,2±0,2:1 y en particular 4,2±0,1:1. Esta relación satisface los requisitos de un contenido relativamente alto de óxido de polialquileno y de una buena capacidad de extrusión.

- 50 Cuando las formas de dosificación se producen a partir de rodajas obtenidas cortando el cordón extrudido, el peso de las rodajas determina el peso de la forma de dosificación resultante. Una fuerte variación en el peso de dichas rodajas resulta en una desviación correspondiente de las formas de dosificación con respecto al peso previsto. La variación del peso de las rodajas depende en gran medida de las propiedades superficiales del cordón extrudido. Un cordón con una superficie completamente lisa permite la producción de rodajas con una baja variación de peso. En cambio, un cordón ondulado o áspero conduce a rodajas con una mayor variación de peso, aumentando así la cantidad de piezas rechazadas.

ES 2 428 938 T3

Ahora se ha comprobado sorprendentemente que las propiedades superficiales del cordón extrudido se pueden activar mediante la relación en peso de óxido de polialquileno:polialquilenglicol.

En las siguientes tablas se resumen composiciones de la forma de dosificación farmacéutica según la invención preferentes X₁ a X₃₂:

% en peso	X₁	X₂	X₃	X₄
Ing. Farmacológ. activo (A) (p. ej. oximorfona HCl)	1,50±1,25	1,50±1,00	1,50±0,75	1,50±0,50
Ácido (B) (p. ej. ácido cítrico)	0,5±0,30	0,5±0,25	0,5±0,20	0,5±0,15
Óxido de polialquileno (C)	77±22	77±20	77±15	77±10
Éster o éter de celulosa (p.ej.HPMC)	12±10	12±7,5	12±5	12±2,5
Plastificante (p. ej. PEG)	10±7,5	10±5	10±2,5	10±1,0
Antioxidante (p. ej. α-tocoferol)	0,2±0,12	0,2±0,1	0,2±0,05	0,2±0,03
% en peso	X₅	X₆	X₇	X₈
Ing. Farmacológ. activo (A) (p. ej. oximorfona HCl)	2,33±1,25	2,33±1,00	2,33±0,75	2,33±0,50
Ácido (B) (p. ej. ácido cítrico)	0,85±0,60	0,85±0,50	0,85±0,25	0,85±0,15
Óxido de polialquileno (C)	70±25	70±20	70±15	70±10
Éster o éter de celulosa (p.ej.HPMC)	10±9,5	10±7,5	10±5	10±2,5
Plastificante (p. ej. PEG)	16,6±7,5	16,6±5	16,6±2,5	16,6±1,0
Antioxidante (p. ej. α-tocoferol)	0,2±0,12	0,2±0,1	0,2±0,05	0,2±0,03
% en peso	X₉	X₁₀	X₁₁	X₁₂
Ing. Farmacológ. activo (A) (p. ej. oximorfona HCl)	3,50±1,25	3,50±1,00	3,50±0,75	3,50±0,50
Ácido (B) (p. ej. ácido cítrico)	0,85±0,60	0,85±0,50	0,85±0,25	0,85±0,15
Óxido de polialquileno (C)	69±30	69±20	69±15	69±10
Éster o éter de celulosa (p.ej.HPMC)	10±9,5	10±7,5	10±5	10±2,5
Plastificante (p. ej. PEG)	16,4±7,5	16,4±5	16,4±2,5	16,4±1,0
Antioxidante (p. ej. α-tocoferol)	0,2±0,12	0,2±0,1	0,2±0,05	0,2±0,03
% en peso	X₁₃	X₁₄	X₁₅	X₁₆
Ing. Farmacológ. activo (A) (p. ej. oximorfona HCl)	4,65±1,25	4,65±1,00	4,65±0,75	4,65±0,50
Ácido (B) (p. ej. ácido cítrico)	0,85±0,60	0,85±0,50	0,85±0,25	0,85±0,15
Óxido de polialquileno (C)	68±30	68±20	68±15	68±10
Éster o éter de celulosa (p.ej.HPMC)	10±9,5	10±7,5	10±5	10±2,5
Plastificante (p. ej. PEG)	16,2±7,5	16,2±5	16,2±2,5	16,2±1,0
Antioxidante (p. ej. α-tocoferol)	0,2±0,12	0,2±0,1	0,2±0,05	0,2±0,03
% en peso	X₁₇	X₁₈	X₁₉	X₂₀
Ing. Farmacológ. activo (A) (p. ej. oximorfona HCl)	6,98±1,25	6,98±1,00	6,98±0,75	6,98±0,50
Ácido (B) (p. ej. ácido cítrico)	0,85±0,60	0,85±0,50	0,85±0,25	0,85±0,15
Óxido de polialquileno (C)	66±30	66±20	66±15	66±10
Éster o éter de celulosa (p.ej.HPMC)	10±9,5	10±7,5	10±5	10±2,5
Plastificante (p. ej. PEG)	15,8±7,5	15,8±5	15,8±2,5	15,8±1,0
Antioxidante (p. ej. α-tocoferol)	0,2±0,12	0,2±0,1	0,2±0,05	0,2±0,03
% en peso	X₂₁	X₂₂	X₂₃	X₂₄
Ing. Farmacológ. activo (A) (p. ej. oximorfona HCl)	9,30±1,25	9,30±1,00	9,30±0,75	9,30±0,50
Ácido (B) (p. ej. ácido cítrico)	0,85±0,60	0,85±0,50	0,85±0,25	0,85±0,15
Óxido de polialquileno (C)	64±30	64±20	64±15	64±10
Éster o éter de celulosa (p.ej.HPMC)	10±9,5	10±7,5	10±5	10±2,5
Plastificante (p. ej. PEG)	15,3±7,5	15,3±5	15,3±2,5	15,3±1,0
Antioxidante (p. ej. α-tocoferol)	0,2±0,12	0,2±0,1	0,2±0,05	0,2±0,03
% en peso	X₂₅	X₂₆	X₂₇	X₂₈
Ing. Farmacológ. activo (A) (p. ej. oximorfona HCl)	13,95±1,25	13,95±1,00	13,95±0,75	13,95±0,50
Ácido (B) (p. ej. ácido cítrico)	0,85±0,60	0,85±0,50	0,85±0,25	0,85±0,15
Óxido de polialquileno (C)	60±30	60±20	60±15	60±10
Éster o éter de celulosa (p.ej.HPMC)	10±9,5	10±7,5	10±5	10±2,5
Plastificante (p. ej. PEG)	13,9±7,5	13,9±5	13,9±2,5	13,9±1,0

Antioxidante (p. ej. α -tocoferol)	0,2 \pm 0,12	0,2 \pm 0,1	0,2 \pm 0,05	0,2 \pm 0,03
% en peso	X₂₉	X₃₀	X₃₁	X₃₂
Ing. Farmacológ. activo (A) (p. ej. oximorfona HCl)	18,60 \pm 1,25	18,60 \pm 1,00	18,60 \pm 0,75	18,60 \pm 0,50
Ácido (B) (p. ej. ácido cítrico)	0,85 \pm 0,60	0,85 \pm 0,50	0,85 \pm 0,25	0,85 \pm 0,15
Óxido de polialquileño (C)	57 \pm 30	57 \pm 20	57 \pm 15	57 \pm 10
Éster o éter de celulosa (p.ej.HPMC)	10 \pm 9,5	10 \pm 7,5	10 \pm 5	10 \pm 2,5
Plastificante (p. ej. PEG)	13,6 \pm 7,5	13,6 \pm 5	13,6 \pm 2,5	13,6 \pm 1,0
Antioxidante (p. ej. α -tocoferol)	0,2 \pm 0,12	0,2 \pm 0,1	0,2 \pm 0,05	0,2 \pm 0,03

En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica tiene un peso total dentro del intervalo de 100 \pm 75 mg, de forma especialmente preferente 100 \pm 50 mg y de forma totalmente preferente 100 \pm 25 mg. En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica tiene un peso total dentro del intervalo de 200 \pm 75 mg, de forma especialmente preferente 200 \pm 50 mg y de forma totalmente preferente 200 \pm 25 mg. En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica tiene un peso total dentro del intervalo de 250 \pm 75 mg, de forma especialmente preferente 250 \pm 50 mg y de forma totalmente preferente 250 \pm 25 mg. En otra realización preferente más, la forma de dosificación farmacéutica tiene un peso total dentro del intervalo de 300 \pm 75 mg, de forma especialmente preferente 300 \pm 50 mg y de forma totalmente preferente 300 \pm 25 mg. En otra realización preferente, la forma farmacéutica tiene un peso total dentro del intervalo de 400 \pm 75 mg, de forma especialmente preferente 400 \pm 50 mg y de forma totalmente preferente 400 \pm 25 mg.

En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica tiene un peso total dentro del intervalo de 500 \pm 250 mg, de forma especialmente preferente 500 \pm 200 mg y de forma totalmente preferente 500 \pm 150 mg. En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica tiene un peso total dentro del intervalo de 750 \pm 250 mg, de forma especialmente preferente 750 \pm 200 mg y de forma totalmente preferente 750 \pm 150 mg. En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica tiene un peso total dentro del intervalo de 1.000 \pm 250 mg, de forma especialmente preferente 1.000 \pm 200 mg y de forma totalmente preferente 1.000 \pm 150 mg. En una realización preferente más, la forma de dosificación farmacéutica tiene un peso total dentro del intervalo de 1.250 \pm 250 mg, de forma especialmente preferente 1.250 \pm 200 mg y de forma totalmente preferente 1.250 \pm 150 mg.

En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención tiene una densidad total dentro del intervalo de 1,19 \pm 0,30 g/cm³, de forma especialmente preferente 1,19 \pm 0,25 g/cm³, de forma más preferente 1,19 \pm 0,20 g/cm³, de forma todavía más preferente 1,19 \pm 0,15 g/cm³, de forma totalmente preferente 1,19 \pm 0,10 g/cm³ y en particular 1,19 \pm 0,05 g/cm³. Preferentemente, la densidad total de la forma de dosificación farmacéutica según la invención oscila dentro del intervalo de 1,17 \pm 0,02 g/cm³, 1,19 \pm 0,02 g/cm³ o 1,21 \pm 0,02 g/cm³. Los especialistas conocen métodos para medir la densidad de una forma de dosificación. La densidad total de una forma de dosificación se puede determinar por ejemplo mediante el método de porosimetría de mercurio o el método de picnómetro de helio, tal como se describe en la Ph. Eur.

Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención está adaptada para su administración oral. No obstante, también es posible administrar la forma de dosificación farmacéutica por diferentes vías y, por consiguiente, la ésta se puede adaptar alternativamente para la administración bucal, lingual, rectal o vaginal. También es posible utilizar implantes.

En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención está adaptada para ser administrada una vez al día. En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención está adaptada para ser administrada dos veces al día. En otra realización preferente más, la forma de dosificación farmacéutica según la invención está adaptada para ser administrada tres veces al día.

Para los fines de la especificación, "dos veces al día" significa intervalos de tiempo iguales o casi iguales, es decir, aproximadamente cada 12 horas, o intervalos de tiempo diferentes, por ejemplo 8 y 16 horas o 10 y 14 horas entre las administraciones individuales.

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

Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención provoca una liberación retrasada o prolongada al menos parcialmente del ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente del opioide (A).

De acuerdo con la invención, "liberación controlada o prolongada" preferentemente significa un perfil de liberación donde el ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, se libera durante un tiempo relativamente largo con una frecuencia de toma reducida, con el fin de lograr una acción terapéutica ampliada.

5 Preferentemente, el concepto "liberación prolongada" tiene el significado de acuerdo con la directriz europea sobre la nomenclatura del perfil de liberación de las formas farmacéuticas (CHMP). Esto se logra en particular con una administración peroral. De acuerdo con la invención, la expresión "liberación retrasada o prolongada al menos parcialmente" cubre cualquier forma de dosificación farmacéutica que asegure una liberación modificada de los ingredientes farmacológicamente activos (A), preferentemente los opioides, contenidos en la misma. Las formas de dosificación farmacéuticas comprenden preferentemente formas revestidas o no revestidas, que se obtienen con sustancias auxiliares específicas, mediante procesos particulares o mediante una combinación de dos opciones posibles para cambiar resueltamente la tasa de liberación o el lugar de liberación.

10 En el caso de las formas de dosificación farmacéuticas según la invención, el perfil del tiempo de liberación de una forma de liberación controlada se puede modificar, por ejemplo, de la siguiente manera: liberación ampliada, liberación de acción repetida, liberación prolongada y liberación sostenida.

15 Para los fines de la especificación, "liberación controlada" preferentemente se refiere a un producto donde la liberación del compuesto activo con el tiempo se controla mediante el tipo y la composición de la formulación. Para los fines de la especificación, "liberación ampliada" se refiere preferentemente a un producto donde la liberación del compuesto activo se retrasa durante un tiempo finito tras el cual la liberación se produce libremente. Para los fines de la especificación, "liberación de acción repetida" se refiere preferentemente a un producto donde inicialmente se libera una primera fracción del compuesto activo, liberándose después al menos otra fracción del compuesto activo. Para los fines de la especificación, "liberación prolongada" se refiere preferentemente a un producto donde la tasa de liberación del principio activo de la formulación después de la administración se ve reducida con el tiempo para mantener la actividad terapéutica, para reducir efectos tóxicos o con algún otro objetivo terapéutico. Para los fines de la especificación, "liberación sostenida" se refiere preferentemente a un modo para formular un medicamento de modo que éste se libera en el cuerpo de forma constante durante un período de tiempo largo, reduciendo así la frecuencia de administración. Para más detalles, véase por ejemplo K.H. Bauer, Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 6ª edición, WVG Stuttgart, 1999; y la Eur. Ph.

25 La forma de dosificación farmacéutica según la invención puede comprender uno o más ingredientes farmacológicamente activos (A), preferentemente opioides, al menos en parte, en otra forma de liberación controlada, pudiendo lograrse la liberación controlada con ayuda de materiales y procesos convencionales conocidos por los especialistas, por ejemplo embebiendo la sustancia en una matriz de liberación controlada o aplicando uno o más revestimientos de liberación controlada. No obstante, la liberación de la sustancia se debe controlar de modo que la adición de los materiales de liberación retardada no influya negativamente en la resistencia a la rotura necesaria.

35 La liberación controlada de la forma de dosificación farmacéutica según la invención se logra preferentemente embebiendo la sustancia en una matriz. Preferentemente, el óxido de polialquileno (C) sirve como dicha matriz. Las sustancias auxiliares que actúan como materiales de matriz controlan la liberación. Los materiales de matriz pueden ser, por ejemplo, hidrófilos, materiales formadores de gel, donde la liberación se produce principalmente por difusión, o materiales hidrófobos, donde la liberación es principalmente por difusión a través de los poros de la matriz.

40 Preferentemente, el perfil de liberación esencialmente se controla con una matriz, preferiblemente embebiendo el ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide (A), en una matriz que comprende óxido de polialquileno (C) y opcionalmente otros materiales de matriz. Preferiblemente, el perfil de liberación no se produce osmóticamente. Preferentemente, la cinética de liberación no es de orden cero.

45 Preferentemente, bajo condiciones fisiológicas, la forma de dosificación farmacéutica según la invención libera, después de 30 minutos, entre el 0,1 y el 75%, después de 240 minutos entre el 0,5 y el 95%, después de 480 minutos entre el 1,0 y el 100% y después de 720 minutos entre el 2,5 y el 100% del ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide (A). En la siguiente tabla se resumen otros perfiles de liberación preferentes R₁ a R₆ [todos los datos en % en peso del ingrediente farmacológicamente activo (A) liberado, preferentemente del opioide (A)]:

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				

En la siguiente tabla se resumen otros perfiles de liberación preferentes R₇ a R₁₂ [todos los datos en % en peso del ingrediente farmacológicamente activo (A) liberado, preferentemente del opioide (A)]:

Tiempo	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂
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
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
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
240 min	64,5±12,5	64,5±12,5	64,5±12,5	64,5±12,5	64,5±12,5	64,5±12,5
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
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
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

5 Preferentemente, el perfil de liberación de la forma de dosificación farmacéutica según la invención es estable en almacenamiento, preferiblemente en almacenamiento a temperatura elevada, por ejemplo 37°C, durante 3 meses en recipientes sellados. A este respecto, “estable” significa que, al comparar el perfil de liberación inicial con el perfil de liberación después del almacenamiento, en cualquier momento los perfiles de liberación se diferencian entre sí en no más de un 20%, preferentemente no más de un 15%, de forma especialmente preferente no más de un 10%, de forma más preferente no más de un 7,5%, de forma totalmente preferente no más de un 5,0% y en particular no más de un 2,5%.

10 Preferentemente, bajo condiciones *in vitro*, la forma de dosificación farmacéutica libera, después 0,5 horas, entre el 1,0 y el 35% en peso, después 2 horas entre el 10 y el 60% en peso, después 4 horas al menos el 15% en peso, después 6 horas al menos el 20% en peso, después 8 horas al menos el 25% en peso y después de 12 horas al menos el 30% en peso del ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, originalmente contenido en la misma.

15 Los especialistas conocen condiciones *in vitro* adecuadas. A este respecto, véase, por ejemplo, la Eur. Ph. Preferentemente, el perfil de liberación se mide bajo las siguientes condiciones: aparato de paleta equipado con sumergidor, 50 rpm, 37 ± 5°C, 900 ml de fluido intestinal simulado pH 6,8 (tampón fosfato) o pH 4,5. En una realización preferente la velocidad de rotación de la paleta se aumenta a 100 rpm.

20 En una realización preferente, después de la administración, preferiblemente oral, de la forma de dosificación farmacéutica según la invención, el máximo nivel en plasma de medio (C_{máx}) *in vivo* se alcanza, por término medio, después de t_{máx} 4,0 ± 2,5 horas, de forma especialmente preferente después de t_{máx} 4,0 ± 2,0 horas, de forma más preferente después de t_{máx} 4,0 ± 1,5 horas, de forma totalmente preferente después de t_{máx} 4,0 ± 1,0 horas y en particular después de t_{máx} 4,0 ± 0,5 horas. En otra realización preferente, después de la administración, preferiblemente oral, de la forma de dosificación farmacéutica según la invención, el máximo nivel en plasma medio (C_{máx}) *in vivo* se alcanza, por término medio, después de t_{máx} 5,0 ± 2,5 horas, de forma especialmente preferente después de t_{máx} 5,0 ± 2,0 horas, de forma más preferente después de t_{máx} 5,0 ± 1,5 horas, de forma totalmente preferente después de t_{máx} 5,0 ± 1,0 horas y en particular después de t_{máx} 5,0 ± 0,5 horas. En otra realización preferente más, después de la administración, preferiblemente oral, de la forma de dosificación farmacéutica según la invención, el máximo nivel en plasma medio (C_{máx}) *in vivo* se alcanza, por término medio, después de t_{máx} 6,0 ± 2,5 horas, de forma especialmente preferente después de t_{máx} 6,0 ± 2,0 horas, de forma más preferente después de t_{máx} 6,0 ± 1,5 horas, de forma totalmente preferente después de t_{máx} 6,0 ± 1,0 horas y en particular después de t_{máx} 6,0 ± 0,5 horas.

35 En una realización preferente, el valor medio de t_{1/2} después de la administración, preferiblemente oral, de la forma de dosificación farmacéutica según la invención *in vivo* es de 4,0 ± 2,5 horas, de forma especialmente preferente 4,0 ± 2,0 horas, de forma más preferente 4,0 ± 1,5 horas, de forma totalmente preferente 4,0 ± 1,0 horas y en particular 4,0 ± 0,5 horas. En otra realización preferente, el valor medio de t_{1/2} después de la administración, preferiblemente oral, de la forma de dosificación farmacéutica según la invención *in vivo* es preferentemente de 5,0 ± 2,5 horas, de forma especialmente preferente 5,0 ± 2,0 horas, de forma más preferente 5,0 ± 1,5 horas, de forma totalmente preferente 5,0 ± 1,0 horas y en particular 5,0 ± 0,5 horas. En otra realización preferente más, el valor medio de t_{1/2} después de la administración, preferiblemente oral, de la forma de dosificación farmacéutica según la invención *in vivo* es preferentemente de 6,0 ± 2,5 horas, de forma especialmente preferente 6,0 ± 2,0 horas, de forma más preferente 6,0 ± 1,5 horas, de forma totalmente preferente 6,0 ± 1,0 horas y en particular 6,0 ± 0,5 horas.

45 Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene un revestimiento, preferiblemente una película de revestimiento. Los especialistas conocen materiales de revestimiento adecuados. Materiales de revestimiento adecuados están comercialmente disponibles, por ejemplo bajo las marcas comerciales Opadry® y Eudragit®.

Ejemplos de materiales adecuados incluyen ésteres de celulosa y éteres de celulosa, 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, como copolímeros de aminoalquilmetacrilato, copolímeros de etilacrilato-metilmecrilato,

copolímeros de ácido metacrílico-metilmetacrilato, copolímeros de ácido metacrílico-metilmetacrilato; polímeros de vinilo, como polivinilpirrolidona, acetatoftalato de polivinilo, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo; y formadores de película naturales, como goma laca.

- 5 En una realización particularmente preferente, el revestimiento es soluble en agua. En una realización preferente, el revestimiento se basa en un alcohol polivinílico, como alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, y puede contener adicionalmente polietilenglicol, como macrogol 3350, y/o pigmentos. En otra realización preferente, el revestimiento se basa en hidroxipropilmetilcelulosa, preferentemente hipromelosa de tipo 2910 con una viscosidad de 3 a 15 mPas.

El revestimiento de la forma de dosificación farmacéutica puede aumentar su estabilidad de almacenamiento.

- 10 El revestimiento puede ser resistente a los jugos gástricos y disolverse en función del valor pH del entorno de liberación. Mediante este revestimiento es posible asegurar que la forma de dosificación farmacéutica según la invención atraviesa el estómago sin disolverse y que el compuesto activo sólo se libera en el intestino. El revestimiento resistente a los jugos gástricos se disuelve preferentemente a un pH entre 5 y 7,5. Los especialistas conocen materiales y métodos correspondientes para la liberación retrasada de compuestos activos y para la aplicación de revestimientos resistentes a los jugos gástricos, por ejemplo de "Coated Pharmaceutical dosage forms - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials", Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1ª edición, 1998, Medpharm Scientific Publishers.

- 15 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención no contiene ninguna sustancia que irrite los conductos nasales y/o la faringe, es decir, sustancias que al ser administradas a través de los conductos nasales y/o la faringe provocan una reacción física que bien es tan desagradable para el paciente que éste no quiere o no puede continuar la administración, por ejemplo escozor, bien contrarresta la toma del compuesto activo correspondiente, por ejemplo debido a un aumento de la secreción nasal o por estornudos. Otros ejemplos de sustancias que irritan los conductos nasales y/o la faringe son aquellas que provocan escozor, picor, ganas de estornudar, aumento de las secreciones o una combinación de al menos dos de estos estímulos. Los especialistas conocen sustancias correspondientes y las cantidades de las mismas que hay que utilizar normalmente. Por consiguiente, algunas de las sustancias que irritan los conductos nasales y/o la faringe se basan en uno o más constituyentes de una o más partes de plantas medicinales de naturaleza picante. Los especialistas conocen de por sí medicamentos con sustancias picantes correspondientes, y éstos se describen, por ejemplo, en "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" por Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2ª edición revisada, Editorial Gustav Fischer, Stuttgart-New York, 1982, páginas 82 y siguientes. La descripción correspondiente se incorpora aquí por referencia y se considera parte de la divulgación.

- 20 Además, la forma de dosificación farmacéutica según la invención no contiene ningún antagonista del ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente ningún antagonista opioide, de forma especialmente preferente ningún antagonista contra sustancias psicotrópicas, en particular ningún antagonista contra opioides (A). Los especialistas conocen antagonistas adecuados para un ingrediente farmacológicamente activo (A) dado, y éstos 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 sales o solvatos de los mismos. La forma de dosificación farmacéutica según la invención preferentemente no contiene ningún antagonista seleccionado de entre el grupo que incluye naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalida, nalmexona, nalorfina o nalufina, en cada caso opcionalmente en forma de un compuesto fisiológicamente aceptable correspondientes, en particular en forma de base, sal o solvato; ni ningún neuroléptico, por ejemplo ningún compuesto seleccionado de entre el grupo que incluye haloperidol, prometacina, flufenazina, perfenazina, levomepromazina, tioridazina, perazina, cloropromazina, zuclopentixol, flupentixol, protipendil, zotepina, benperidol, pipamperona, melperona y bromoperidol.

- 25 Además, la forma de dosificación farmacéutica según la invención preferentemente no contiene ningún emético. Los especialistas conocen los eméticos y éstos 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 sales o solvatos de los mismos. La forma de dosificación farmacéutica según la invención preferentemente no contiene ningún emético basado en uno o más constituyentes de raíz de ipecacuana (ipecac), por ejemplo basado en el constituyente emetina, tal como se describe por ejemplo en "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" por Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2ª edición revisada, Editorial Gustav Fischer, Stuttgart, New York, 1982. La descripción correspondiente se incorpora aquí por referencia y se considera parte de la divulgación. Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención tampoco contiene ninguna apomorfina como emético.

- 30 Por último, la forma de dosificación farmacéutica según la invención preferentemente tampoco contiene ninguna sustancia amarga. En el documento US-2003/0064099 A1, cuya divulgación correspondiente se ha de considerar como la divulgación de la presente solicitud y se incorpora aquí por referencia, se pueden encontrar sustancias amargas y las cantidades de uso eficaz. Ejemplos de sustancias amargas son aceites aromáticos, como aceite de

menta, aceite de eucalipto, aceite de almendras amargas, mentol, sustancias aromáticas de frutas, sustancias aromáticas de limón, naranja, lima, pomelo o mezclas de las mismas, y/o benzoato de denatonio.

5 Por consiguiente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención no contiene sustancias que irritan los conductos nasales y/o la faringe, antagonistas del ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide (A), eméticos ni sustancias amargas.

Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención está adaptada para la administración oral.

Normalmente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención adopta la forma de una pastilla. Preferentemente la forma de dosificación farmacéutica no está en forma de película ni de material multiparticulado.

10 Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es resistente a la manipulación. Preferentemente, la resistencia a la manipulación se logra en base a sus propiedades mecánicas, de modo que se evita, o al menos se impide esencialmente, su trituración. De acuerdo con la invención, el término "trituración" significa la pulverización de la forma de dosificación utilizando los medios habituales normalmente disponibles para un abusador, por ejemplo un mortero y una mano de mortero, un martillo, un mazo u otro medio habitual para pulverizar por aplicación de una fuerza. Por consiguiente, el concepto "resistencia a la manipulación" significa que se evita, o al menos se impide esencialmente, la pulverización de la forma de dosificación utilizando los medios habituales.

20 Preferentemente, las propiedades mecánicas de la forma de dosificación farmacéutica según invención, en particular su resistencia a la rotura, se basan esencialmente en la presencia y la distribución espacial de óxido de polialquileño (C), aunque normalmente su mera presencia no es suficiente para lograr dichas propiedades. Es posible que las propiedades mecánicas ventajosas de la forma de dosificación farmacéutica según la invención no se obtengan automáticamente mediante el simple procesamiento del ingrediente farmacológicamente activo (A), el ácido (B), el óxido de polialquileño (C) y opcionalmente otros excipientes por medio de métodos habituales para la preparación de formas de dosificación farmacéuticas. De hecho, es necesario seleccionar aparatos normalmente adecuados y se deben ajustar parámetros de procesamiento críticos, en particular la presión/fuerza, la temperatura y el tiempo. Por consiguiente, aunque se utilicen aparatos convencionales, normalmente es necesario adaptar los protocolos de proceso para satisfacer los criterios requeridos.

30 La forma de dosificación farmacéutica según la invención tiene una resistencia a la rotura de al menos 300 N, preferentemente al menos 400 N, de forma especialmente preferente al menos 500 N, de forma más preferente al menos 750 N, de forma todavía más preferente al menos 1.000 N, de forma totalmente preferente al menos 1.250 N y en particular al menos 1.500 N.

35 Los especialistas conocen la "resistencia a la rotura" (resistencia a la trituración) de una forma de dosificación farmacéutica. A este respecto, véase, por ejemplo, W.A. Ritschel, Die Tablette, 2ª edición, Editorial Edition Cantor Aulendorf, 2002; H. Liebermann y col., Pharmaceutical dosage forms: Tablets, Vol. 2, Informa Healthcare; 2ª edición, 1990; y Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Informa Healthcare; 1ª edición.

40 Para los fines de la especificación, la resistencia a la rotura se define preferentemente como la cantidad de fuerza necesaria para fracturar la forma de dosificación farmacéutica (= fuerza de rotura). Por consiguiente, para los fines de la especificación, la forma de dosificación farmacéutica preferentemente no presenta la resistencia a la rotura deseada cuando se rompe, es decir, se fractura, en al menos dos partes independientes separadas entre sí. Sin embargo, en otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica se considera rota si la fuerza disminuye en un 25% (valor umbral) con respecto a la fuerza máxima medida durante la medición (véase más abajo).

45 Las formas de dosificación farmacéuticas según la invención se diferencian de las convencionales en que, debido a su resistencia a la rotura, no se pueden pulverizar mediante la aplicación de fuerza con medios convencionales, por ejemplo mortero y mano de mortero, martillo, mazo u otro medio de pulverización habitual, en particular dispositivos desarrollados para este fin (trituradores de pastillas). A este respecto, el término "pulverización" significa un desmenuzamiento en pequeñas partículas que, en un medio adecuado, liberarían inmediatamente el ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide. Impedir la pulverización prácticamente imposibilita el abuso oral o parental, en particular el abuso intravenoso o nasal.

50 Normalmente, las pastillas convencionales tienen una resistencia a la rotura bastante inferior a 200 N en cualquier dirección de extensión. La resistencia a la rotura de las pastillas redondas convencionales se puede estimar de acuerdo con la siguiente fórmula empírica: *Resistencia a la Rotura* [en N] = $10 \times \text{Diámetro de la Pastilla}$ [en mm]. Por consiguiente, de acuerdo con dicha fórmula empírica, una pastilla redonda con una resistencia a la rotura de al menos 300 N requeriría un diámetro de al menos 30 mm. Sin embargo, una pastilla de este tamaño no podría ser tragada. Preferentemente, la fórmula empírica arriba mostrada no se aplica a las formas de dosificación farmacéuticas de la invención, que no son convencionales, sino más bien especiales.

Además, la fuerza media de masticación 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 pastillas convencionales con una resistencia a la rotura bastante inferior a 200 N pueden ser trituradas mediante masticación espontánea, al contrario que las formas de dosificación farmacéuticas según la invención.

- 5 Por otro lado, cuando se aplica una aceleración gravitacional de aproximadamente $9,81 \text{ m/s}^2$, 300 N corresponde a una fuerza gravitatoria de más de 30 kg, es decir, las formas de dosificación farmacéuticas según la invención pueden resistir preferentemente un peso de más de 30 kg sin pulverizarse.

Los especialistas conocen métodos para medir la resistencia a la rotura de una forma de dosificación farmacéutica. Los dispositivos adecuados se pueden adquirir en el mercado.

- 10 Por ejemplo, la resistencia a la rotura (resistencia a la trituración) se puede medir de acuerdo con Eur. Ph. 5.0, 2.9.8. o 6.0, 2.09.09 "Resistance to Crushing of Tablets" (resistencia a la trituración de pastillas). El ensayo está previsto para determinar, bajo condiciones definidas, la resistencia a la trituración de pastillas, medida según la fuerza necesaria para deteriorarlas por trituración. El aparato consiste en 2 mordazas situadas frente a frente, 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 pastilla. El aparato se calibra utilizando un sistema con una precisión de 1 newton. La pastilla se coloca entre las mordazas, teniendo en cuenta, en los casos aplicables, la forma, la marca de ruptura y la inscripción. Para cada medición, la pastilla se orienta del mismo modo con respecto a la dirección de aplicación de la fuerza (y la dirección de extensión en la que se ha de medir la resistencia a la rotura). La medición se lleva a cabo en 10 pastillas, asegurándose de que todos los fragmentos de pastilla hayan sido retirados antes de cada determinación. El resultado se expresa como los valores medio, mínimo y máximo de las fuerzas medidas, indicadas en Newton.

- En el USP se puede encontrar una descripción similar de la resistencia a la rotura (fuerza de rotura). La resistencia a la rotura se puede medir alternativamente de acuerdo con el método allí descrito, donde se indica que la resistencia a la rotura es la fuerza necesaria para que una pastilla falle (es decir, se rompa) en un plano específico. En general, las pastillas se disponen entre dos platinas, una de las cuales se mueve para aplicar una fuerza sobre la pastilla suficiente para que ésta se rompa. En el caso de las pastillas redondas convencionales (sección transversal circular), la carga se produce a través de su diámetro (a veces denominada carga diametral) y la fractura se produce en el plano. La fuerza de rotura de pastillas se denomina comúnmente dureza en la literatura farmacéutica; sin embargo, el uso de este término es engañoso. En la ciencia de materiales, el término dureza se refiere a la resistencia de una superficie a la penetración o la realización de marcas mediante una pequeña sonda. La expresión "resistencia a la trituración" también se utiliza con frecuencia para describir la resistencia de pastillas a la aplicación de una carga de compresión. Aunque este término describe la naturaleza real del ensayo con más precisión que el término "dureza", también implica que las pastillas realmente se trituran durante el ensayo, lo que frecuentemente no es el caso.

- 35 Alternativamente, la resistencia a la rotura (resistencia a la trituración) se puede medir de acuerdo con los documentos WO 2005/016313, WO 2005/016314 y WO 2006/082099, que se pueden considerar como una modificación del método descrito en la Eur. Ph. El aparato utilizado para la medición consiste preferentemente en un dispositivo comprobador de materiales "Zwick Z 2.5", $F_{\text{máx}} = 2,5 \text{ kN}$ con una tracción máxima de 1.150 mm, que se ha de ajustar con una columna y un husillo, una holgura detrás de 100 mm y una fuerza de ensayo ajustable entre 0,1 y 800 mm/min junto con *software* testControl. La medición se lleva a cabo utilizando un embolo de presión con inserciones roscadas y un cilindro (10 mm de diámetro), 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 ISO 7500-1, con certificado de ensayo del fabricante M de acuerdo con DIN 55350-18 (fuerza bruta Zwick $F_{\text{máx}} = 1,45 \text{ kN}$) (todos los aparatos de Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Alemania) con número de pedido BTC-FR 2.5 TH. D09 para el dispositivo comprobador, número de pedido BTC-LC 0050N. 45 P01 para el transductor, número de pedido BO 70000 S06 para el dispositivo de centrado.

- En una realización preferente de la invención, la resistencia a la rotura se mide con un dispositivo comprobador de la resistencia a la rotura, por ejemplo Sotax®, tipo HT100 o tipo HT1 (Allschwil, Suiza). Tanto el Sotax® HT100 como el Sotax® HT1 pueden medir la resistencia a la rotura de acuerdo con dos principios de medición diferentes: velocidad constante (en la que la mordaza de ensayo se mueve a una velocidad constante ajustable de 5 a 200 mm/min) o fuerza constante (en la que la mordaza de ensayo aumenta la fuerza linealmente ajustable de 5 a 100 N/segundo). En principio, los dos principios de medición son adecuados para medir la resistencia a la rotura de la forma de dosificación farmacéutica según la invención. Preferentemente, la resistencia a la rotura se mide a velocidad constante, preferiblemente a una velocidad constante de 120 mm/minuto.

- En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica se considera rota si se fractura al menos en dos piezas independientes.

La forma de dosificación farmacéutica según la invención preferentemente tiene resistencia mecánica en un amplio intervalo de temperaturas, además de la resistencia a la rotura (resistencia a la trituración) opcionalmente también suficiente dureza, resistencia a los impactos, elasticidad frente a los impactos, resistencia a la tracción y/o módulo de

elasticidad, opcionalmente también a bajas temperaturas (por ejemplo, por debajo de -24°C, por debajo de -40°C o en nitrógeno líquido), para que sea prácticamente imposible pulverizarla por masticación espontánea, trituración con mortero, martilleo, etc. Por consiguiente, preferentemente, la resistencia a la rotura comparativamente alta de la forma de dosificación farmacéutica según la invención se mantiene incluso a temperaturas bajas o muy bajas, por ejemplo cuando se enfría inicialmente para aumentar su fragilidad, por ejemplo a temperaturas por debajo de -25°C, por debajo de -40°C o incluso en nitrógeno líquido.

La forma de dosificación farmacéutica según la invención se caracteriza por un cierto grado de resistencia a la rotura. Esto no significa que la ésta tenga que presentar también cierto grado de dureza. La dureza y la resistencia a la rotura son propiedades físicas diferentes. Por ello, la resistencia a la manipulación de la forma de dosificación farmacéutica no depende necesariamente de la dureza de ésta. Por ejemplo, debido a su resistencia a la rotura, resistencia a los impactos, módulo de elasticidad y resistencia a la tracción, respectivamente, la forma de dosificación farmacéutica preferiblemente se puede deformar, por ejemplo plásticamente, cuando se somete a una fuerza externa, por ejemplo utilizando un martillo, pero no se puede pulverizar, es decir desmenuzar en gran cantidad de fragmentos. Dicho de otro modo, la forma de dosificación farmacéutica según la invención se caracteriza por un cierto grado de resistencia a la rotura, pero no necesariamente también por un cierto grado de estabilidad de forma.

Por consiguiente, en el sentido de la especificación, en caso de una forma de dosificación farmacéutica que se deforma al ser sometida a una fuerza en una dirección de extensión particular pero que no se rompe (deformación plástica o fluencia plástica), preferiblemente se ha de considerar que dicha forma de dosificación farmacéutica tiene la resistencia a la rotura deseada en dicha dirección de extensión.

Una realización particularmente preferente de la invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica resistente a la manipulación tal como se define en las reivindicaciones, que tiene una resistencia a la rotura de al menos 300 N y que se termoconforma mediante extrusión en masa fundida en caliente, que comprende

- un ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente un opioide, de forma particularmente preferente un opioide seleccionado de entre el grupo consistente en oximorfona, oxidodona, hidromorfona y sales fisiológicamente aceptables de los mismos;
- un ácido multicarboxílico farmacológicamente aceptable (B), preferentemente ácido cítrico, oscilando el contenido de ácido cítrico (B) entre el 0,001 y el 5,0% en peso, con respecto al total de la forma de dosificación farmacéutica;
- un antioxidante, oscilando el contenido de antioxidante, preferentemente α -tocoferol, entre el 0,001 y el 5,0% en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica; y
- un óxido de polialquileno (C) con un peso molecular promedio en peso M_w de al menos 200.000 g/mol;

donde

- el ingrediente farmacológicamente activo (A) está embebido en una matriz que comprende el óxido de polialquileno (C), controlando dicha matriz la liberación del ingrediente farmacológicamente activo (A) de la forma de dosificación farmacéutica; y
- después de 4 semanas de almacenamiento a 40°C con un 75% de humedad relativa del aire, el contenido del ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide (A), es de al menos el 98,0% de su contenido original antes del almacenamiento.

La forma de dosificación farmacéutica según la invención se puede producir mediante diversos procesos, explicándose los procesos particularmente preferentes con mayor detalle más abajo. Diversos procesos adecuados ya han sido descritos en el estado anterior de la técnica. A este respecto, véanse, por ejemplo, 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.

La presente invención se refiere también a formas de dosificación farmacéuticas que se pueden obtener mediante cualquiera de los procesos abajo descritos.

En general, los procesos para la producción de la forma de dosificación farmacéutica según la invención comprenden preferentemente los siguientes pasos:

- a) mezclar todos los ingredientes;
- b) opcionalmente preformar la mezcla obtenida en el paso (a), preferentemente por aplicación de calor y/o fuerza a la mezcla obtenida en el paso (a), siendo la cantidad de calor suministrado preferiblemente insuficiente para calentar el óxido de polialquileno (C) hasta su punto de ablandamiento;
- c) endurecer la mezcla por la aplicación de calor y fuerza, siendo posible suministrar el calor durante y/o antes de la aplicación de la fuerza y siendo la cantidad de calor suministrado suficiente para calentar el óxido de polialquileno (C) al menos hasta su punto de ablandamiento;
- d) opcionalmente dividir la mezcla endurecida;

- e) opcionalmente conformar la forma de dosificación farmacéutica; y
- f) opcionalmente aplicar una película de revestimiento.

5 El calor se puede suministrar directamente, por ejemplo por contacto o mediante un gas caliente, tal como aire caliente, o con ayuda de ultrasonidos. La fuerza se puede aplicar y/o la forma de dosificación farmacéutica se puede conformar por ejemplo mediante producción directa de pastillas o con ayuda de una extrusora adecuada, en particular con una extrusora de husillo equipada con dos husillos (extrusora de husillo doble) o con una extrusora de engranajes planetarios.

10 La conformación final de la forma de dosificación farmacéutica se puede realizar durante el endurecimiento de la mezcla mediante la aplicación de calor y fuerza (paso (c)) o en un paso posterior (paso (e)). En ambos casos, la mezcla de todos los componentes está preferentemente en estado plastificado, es decir, la conformación se lleva a cabo a temperaturas al menos por encima del punto de ablandamiento del óxido de polialquileno (C). No obstante, también es posible una extrusión a temperaturas más bajas, por ejemplo a temperatura ambiente, y esta extrusión puede ser preferente.

15 La conformación se puede llevar a cabo, por ejemplo, con una prensa de producción de pastillas que comprende moldes y troqueles de la forma apropiada.

20 Un proceso particularmente preferente para la producción de la forma de dosificación farmacéutica de la invención implica la extrusión en masa fundida en caliente. En este proceso, la forma de dosificación farmacéutica según la invención se produce por termoconformado con ayuda de una extrusora, preferentemente sin que tenga lugar decoloración alguna consiguiente observable del producto extrudido. Sorprendentemente, se ha comprobado que el ácido (B) puede reprimir la decoloración. En ausencia del ácido (B), el producto extrudido tiende a desarrollar un color entre beige y amarillento, mientras que en presencia del ácido (B) los productos extrudidos son esencialmente incoloros, es decir, blancos.

Este proceso se caracteriza porque

- 25 a) se mezclan todos los componentes;
- b) la mezcla resultante se calienta en la extrusora al menos hasta el punto de ablandamiento del óxido de polialquileno (C) y se extrude a través del orificio de salida de la extrusora mediante la aplicación de una fuerza;
- c) el producto extrudido, todavía plástico, se divide y se conforma para obtener la forma de dosificación farmacéutica; o
- 30 d) el producto extrudido dividido frío y opcionalmente recalentado se conforma para obtener la forma de dosificación farmacéutica.

La mezcla de los componentes de acuerdo con el paso de procedimiento a) también puede realizarse en la extrusora.

Los componentes también se pueden mezclar en una mezcladora conocida por los especialistas. La mezcladora puede consistir, por ejemplo, en una mezcladora de rodillos, de agitación, de cizalla o una mezcladora forzada.

35 Antes de mezclarlo con los demás componentes, de acuerdo con la invención el óxido de polialquileno (C) preferentemente se provee de un antioxidante, preferiblemente α -tocoferol. Esto se puede llevar a cabo mezclando los dos componentes, el óxido de polialquileno (C) y el antioxidante, preferentemente disolviendo o suspendiendo el antioxidante en un disolvente altamente volátil y mezclando homogéneamente esta solución o suspensión con óxido de polialquileno (C), y retirando después el disolvente por secado, preferiblemente bajo atmósfera de gas inerte.

40 La mezcla, preferentemente fundida, que se ha calentado en la extrusora al menos hasta el punto de ablandamiento del óxido de polialquileno (C), se extrude desde la extrusora a través de una boquilla con al menos un orificio.

El proceso de acuerdo con la invención requiere el uso de extrusoras adecuadas, preferentemente extrusoras de husillo. Las extrusoras de husillo equipadas con dos husillos (extrusoras de husillo doble) son particularmente preferentes.

45 La extrusión se lleva a cabo preferentemente de modo que la expansión del cordón debido a la extrusión no es superior al 30%, es decir, cuando se utiliza una boquilla con un orificio que presenta un diámetro de, por ejemplo, 6 mm, el cordón extrudido debería tener un diámetro no mayor de 8 mm. De forma especialmente preferente, la expansión del cordón no es mayor del 25%, de forma especialmente preferente no es mayor del 20%, de forma totalmente preferente no es mayor del 15% y en particular no es mayor del 10%.

50 Preferentemente, la extrusión se lleva a cabo en ausencia de agua, es decir, no se añade agua. No obstante, puede haber trazas de agua presentes (por ejemplo debido a la humedad atmosférica).

5 La extrusora comprende preferentemente al menos dos zonas de temperatura, teniendo lugar el calentamiento de la mezcla al menos hasta el punto de ablandamiento del óxido de polialquileño (C) en la primera zona, situada aguas abajo de una zona de alimentación y opcionalmente una zona de mezcla. La capacidad de tratamiento de la mezcla oscila preferentemente entre 1,0 kg y 15 kg/hora. En una realización preferente, la capacidad de tratamiento oscila entre 1 y 3,5 kg/hora. En otra realización preferente, la capacidad de tratamiento oscila entre 4 y 15 kg/hora.

En una realización preferente, la presión en el cabezal de la boquilla oscila entre 25 y 100 bar. La presión en el cabezal de la boquilla se puede ajustar, entre otros métodos, mediante la geometría, el perfil de temperaturas y la velocidad de extrusión.

10 La geometría de la boquilla o la geometría de los orificios se pueden elegir libremente. En consecuencia, la boquilla o los orificios pueden tener una sección transversal redonda, oblonga u ovalada, teniendo la sección transversal redonda preferentemente un diámetro de 0,1 mm a 15 mm y teniendo la sección transversal oblonga preferentemente una extensión longitudinal máxima de 21 mm y una extensión transversal de 10 mm. Preferiblemente, la boquilla o los orificios tienen una sección transversal redonda. La carcasa de la extrusora utilizada de acuerdo con la invención se puede calentar o enfriar. El control de temperatura correspondiente, es decir, el calentamiento o enfriamiento, está dispuesto de tal modo que la mezcla a extrudir presenta al menos una temperatura media (temperatura de producto) correspondiente a la temperatura de ablandamiento del óxido de polialquileño (C) y no se calienta por encima de una temperatura a la que el ingrediente farmacológicamente activo (A) a procesar, preferentemente el opioide, pueda resultar dañado. Preferentemente, la temperatura de la mezcla a extrudir se ajusta a un valor inferior a 180°C, preferiblemente inferior a 150°C, pero al menos a la temperatura de ablandamiento del óxido de polialquileño (C). Temperaturas de extrusión típicas son de 120°C a 130°C.

En una realización preferente, el momento de torsión de la extrusora oscila entre el 30 y el 95%. El momento de torsión se puede ajustar, entre otros métodos, mediante la geometría, el perfil de temperaturas y la velocidad de extrusión.

25 Después de extrudir la mezcla fundida y opcionalmente enfriar el cordón o los cordones extrudidos, los productos de extrusión preferentemente se dividen. Esta división se puede llevar a cabo preferentemente cortando los productos de extrusión con cuchillas giratorias o rotatorias, cortadoras por chorro de agua, alambres, hojas de corte o con ayuda de cortadoras láser.

30 Preferentemente, el almacenamiento intermedio o final del producto de extrusión opcionalmente dividido o de la configuración final de la forma de dosificación farmacéutica según la invención se lleva a cabo bajo atmósfera libre de oxígeno, lo que se puede lograr, por ejemplo, con secuestradores de oxígeno.

El producto de extrusión dividido se puede conformar a presión en pastillas para otorgar la configuración final a la forma de dosificación farmacéutica.

35 La aplicación de la fuerza en la extrusora sobre la mezcla al menos plastificada se ajusta controlando la velocidad de rotación del dispositivo de transporte en la extrusora y la geometría de la misma, y dimensionando el orificio de salida de modo que la presión necesaria para extrudir la mezcla plastificada se genere en la extrusora, de forma preferente inmediatamente antes de la extrusión. Los parámetros de extrusión que, para cada composición particular, son necesarios para dar lugar a una forma de dosificación farmacéutica con las propiedades mecánicas deseadas se pueden determinar mediante simples ensayos preliminares.

40 Por ejemplo, pero no de forma limitativa, la extrusión se puede llevar a cabo con una extrusora de husillo doble de tipo ZSE 18 o ZSE 27 (Leistritz, Nürnberg, Alemania), con husillos de 18 o 27 mm de diámetro. Es posible utilizar husillos con extremos excéntricos. También es posible utilizar una boquilla calentable con un orificio redondo con un diámetro de 7, 8 o 9 mm. Los parámetros de extrusión se pueden ajustar, por ejemplo, a los siguientes valores: velocidad de rotación de los husillos: 120 rpm; velocidad de alimentación 2 kg/h en caso de una ZSE 18 u 8 kg/h en caso de una ZSE 27; temperatura de producto: delante de la boquilla 125°C y detrás de la boquilla 135°C; y temperatura de camisa: 110°C.

Preferentemente, la extrusión se lleva a cabo con extrusoras de husillo doble o extrusoras de engranajes planetarios, siendo particularmente preferentes las extrusoras de husillo doble (con rotación en el mismo sentido o en sentidos opuestos).

50 La forma de dosificación farmacéutica según la invención se produce preferentemente mediante termoconformado con ayuda de una extrusora sin ninguna decoloración consiguiente observable de los productos de extrusión.

Preferentemente, el proceso para la preparación de la forma de dosificación farmacéutica según la invención se lleva a cabo de modo continuo. Preferentemente, el proceso implica la extrusión de una mezcla homogénea de todos los componentes. Resulta particularmente ventajoso que el producto intermedio así obtenido, por ejemplo el cordón obtenido por extrusión, presente propiedades uniformes.

Son particularmente deseables una densidad uniforme, una distribución uniforme del compuesto activo, unas propiedades mecánicas uniformes, una porosidad uniforme, un aspecto uniforme de la superficie, etc. Únicamente bajo estas circunstancias es posible asegurar la uniformidad de las propiedades farmacológicas, como la estabilidad del perfil de liberación, y mantener una cantidad baja de piezas rechazadas.

- 5 Otro aspecto de la invención se refiere a un envase que contiene una forma de dosificación farmacéutica según la invención y un secuestrante de oxígeno. Los envases adecuados incluyen envases blíster y botellas, como botellas de vidrio o botellas hechas de polímeros termoplásticos.

- 10 Los especialistas conocen secuestrantes de oxígeno adecuados. El secuestrante de oxígeno puede ser cualquiera conocido en la técnica por eliminar oxígeno. Es posible utilizar secuestrantes de oxígeno tanto orgánicos como inorgánicos.

En una realización, el secuestrante de oxígeno es cualquier complejo metálico que tenga actividad secuestrante de oxígeno. Los ejemplos incluyen complejos que contienen uno o más de los siguientes componentes: aluminio, aluminio-ferrosilicio, antimonio, berilio, calcio-silicio, cerio, cobalto, galio, hafnio, hierro, aleación de magnesio, catalizador de níquel, selenio, silicio, plata, estroncio, titanio, zinc y/o circonio.

- 15 En otra realización, como secuestrantes de oxígeno se pueden utilizar uno o más elementos del grupo IA de la tabla periódica y aleaciones y compuestos de los mismos. Los ejemplos de elementos del grupo IA incluyen cesio, litio, potasio, sodio. Otros ejemplos de secuestrantes de oxígeno inorgánicos incluyen uno o más de los siguientes: azida de sodio (NaN_3), sulfito de sodio (Na_2SO_3), hidrazina e hidroxilamina.

- 20 En una realización, el secuestrante de oxígeno es un compuesto orgánico. Como ejemplos se incluyen uno o más de los siguientes: politerpenos, ácido ascórbico, ácidoamino policarboxílico, ciclohexanodiona, tetrametilpiperidona y compuestos heterocíclicos con grupos amino N-sustituídos.

- 25 Los especialistas conocen secuestrantes de oxígeno y su aplicación en envases farmacéuticos. En una realización preferente, el secuestrante de oxígeno se selecciona de entre el grupo consistente en polímeros orgánicos oxidables catalizados por metal y antioxidantes. Son particularmente preferentes aquellos secuestrantes de oxígeno capaces de actuar en un entorno seco con una humedad relativa inferior al 60%, preferentemente una humedad relativa inferior al 30%, y que se combinan con un desecante. Ejemplos de secuestrantes de oxígeno comerciales que satisfacen estos requisitos incluyen Pharmakeep® KD10 y KD20.

- 30 Sorprendentemente se ha comprobado que la estabilidad de almacenamiento de la forma de dosificación farmacéutica se puede aumentar si se mantiene un bajo contenido de oxígeno en la atmósfera dentro del envase. Los especialistas conocen métodos para envasar formas farmacéuticas y la aplicación de secuestrantes de oxígeno adecuados. A este respecto, véase, por ejemplo, D. A. Dean, *Pharmaceutical Packaging Technology*, Taylor & Francis, 1ª edición; F. A. Paine y col., *Packaging Pharmaceutical and Healthcare Products*, Springer, 1ª edición; y O. G. Piringer y col., *Plastic Packaging: Interactions with Food and Pharmaceuticals*, Wiley-VCH, 2ª edición.

- 35 En lo que respecta al envase, son preferentes las botellas redondas hechas de poliolefinas, preferentemente de HDPE. El espesor de pared de la botella es preferiblemente de al menos 0,25 mm, de forma especialmente preferente al menos 0,5 mm, ya que en otro caso la botella podría colapsarse.

En lo que respecta a la tapa del envase, el envase está sellado preferentemente por inducción o por calor con una lámina de aluminio.

- 40 Sorprendentemente se ha comprobado que seleccionando una forma apropiada del envase y el sellado, el vacío producido por el efecto del secuestrante de oxígeno (presión negativa de aproximadamente 20.000 Pa = 2 N/cm²) se puede manejar sin que se produzca un colapso del envase. Es preferible el sellado por inducción (por ejemplo 3 segundos de energía). Cuando se sella una botella de 75 ml con una abertura con un diámetro de 2,54 cm (1 pulgada) con una lámina de aluminio, una presión negativa de 20.000 Pa debida a la eliminación de oxígeno resulta en una fuerza de aproximadamente 10 N, que corresponde a la fuerza ejercida por un peso de 1 kg.

- 45 La estabilidad mecánica del sellado se puede probar introduciendo una cantidad apropiada de secuestrante de oxígeno en la botella, sellando ésta y esperando un tiempo suficiente, por ejemplo 2 días, para que se haya eliminado el oxígeno y se haya desarrollado una presión negativa de aproximadamente 20.000 Pa. Alternativamente, la botella se puede sellar sin ningún secuestrante de oxígeno en su interior y sobre la parte exterior de la lámina de aluminio se puede colocar un peso de 1 kg, simulando de este modo la fuerza.

- 50 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente un opioide, para la producción de la forma de dosificación farmacéutica tal como se describe más arriba para el tratamiento del dolor.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de una forma de dosificación farmacéutica tal como se describe más arriba para evitar o dificultar el abuso del ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, contenido en la misma.

5 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de una forma de dosificación farmacéutica tal como se describe más arriba para evitar o dificultar una sobredosis involuntaria del opioide (A) contenido en la misma.

10 A este respecto, la invención también se refiere al uso de un ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente un opioide, tal como se describe más arriba y/o un óxido de polialquileno (C) tal como se describe más arriba para la producción de la forma de dosificación farmacéutica según la invención para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno, evitando así una sobredosis del ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, en particular debido a la trituración de la forma por acción mecánica.

15 Además, la invención se refiere a un método para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno que incluye la administración de la forma de dosificación farmacéutica según la invención, evitando así una sobredosis del ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, en particular debido a la trituración de la forma por acción mecánica. Preferentemente, la acción mecánica se selecciona de entre el grupo consistente en masticación, trituración en mortero, martilleo y uso de aparatos para pulverizar formas de dosificación farmacéuticas convencionales.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención, pero deben ser considerados como limitativos de la misma.

Ejemplo 1

20 Se prepararon pastillas por extrusión en masa fundida en caliente de diversas mezclas de constituyentes homogéneos bajo las siguientes condiciones de extrusión idénticas:

Tipo de extrusora: Leistritz Extruder ZSE18PH 40D equipada con husillos de alta cizalladura y una boquilla de 9 mm de diámetro.

25 Capacidad de tratamiento: 1,0 kg/h

Velocidad de giro: 100 rpm

Temperatura de barril: 100°C

Temperatura de producto de extrusión: 120°C

El producto de extrusión se cortó en rodajas de 325 mg que contenían aproximadamente 5 mg de clorhidrato de oximorfona.

30 En la siguiente tabla se resumen los constituyentes individuales de las mezclas extrudidas y la cantidad total de productos de descomposición antes y después del almacenamiento bajo condiciones de almacenamiento acelerado:

Ej.	Constituyentes (% en peso)					Ingrediente adicional (% en peso)	Productos de descomp. (% en peso)			
	(A)	PEO	PEG	HPMC	α -toc.		oNo ¹	oNo ²	Σ^1	Σ^2
A ₁	1,5	76,9	10,0	10,0	1,5	/	0,06	0,58	0,41	1,93
A ₂	1,5	77,5	10,0	10,0	1,0	/	0,09	0,49	0,58	1,81
A ₃	1,5	78,0	10,0	10,0	0,5	/	0,08	0,36	0,56	1,64
A ₄	1,5	78,3	10,0	10,0	0,2	/	0,08	0,26	0,63	1,51
A ₅	1,5	78,5	10,0	10,0	0,0	/	0,07	0,17	0,81	1,69
B ₁	1,5	76,9	10,0	10,0	1,5	/	0,06	0,58	0,41	1,93
B ₂	1,5	40,0	10,0	46,9	1,5	/	0,09	0,55	0,64	1,76
B ₃	1,5	50,0	10,0	36,9	1,5	/	0,00	0,52	0,29	1,64
B ₄	1,5	50,0	36,9	10,0	1,5	/	0,11	0,76	0,36	1,74
C ₁	1,5	76,9	10,0	10,0	1,5	/	0,06	0,58	0,41	1,93
C ₂	1,5	76,9	/	10,0	1,5	10,00 Lutrol® F68	0,05	0,53	0,65	1,83
C ₃	1,5	50,0	10,0	10,0	1,5	26,50 manitol	0,08	0,82	0,39	2,72
C ₄	1,5	76,9	/	10,0	1,5	10,00 cera de carnauba	0,12	0,53	0,39	1,03
D ₁	1,5	76,9	10,0	10,0	1,5	/	0,06	0,58	0,41	1,93
D ₂	1,5	76,8	10,0	10,0	1,5	0,10 ác. fumárico	0,05	0,48	0,52	1,70
D ₃	1,5	76,8	10,0	10,0	1,5	0,10 Na-EDTA	0,07	0,51	0,48	1,77
D ₄	1,5	76,8	10,0	10,0	1,5	0,10 ác. cítrico	0,07	0,48	0,37	1,45
E ₁	1,5	76,9	10,0	10,0	1,5	/	0,06	0,58	0,41	1,93
E ₂	1,5	76,8	10,0	10,0	1,5	0,10 ác. cítrico	0,07	0,48	0,37	1,45

Ej.	Constituyentes (% en peso)					Ingrediente adicional (% en peso)	Productos de descomp. (% en peso)			
	(A)	PEO	PEG	HPMC	α -toc.		oNo ¹	oNo ²	Σ^1	Σ^2
E ₃	1,5	76,7	10,0	10,0	1,5	0,20 ác. cítrico	0,00	0,40	0,20	1,13
E ₄	1,5	76,4	10,0	10,0	1,5	0,50 ác. cítrico	0,00	0,06	0,12	1,17

(A): clorhidrato de oximorfona; PEO: óxido de polietileno M_w 7 millones g/mol
 PEG: polietilenglicol 6000; HPMC: hipromelosa 100.000 Pa·s; α -toc: α -tocoferol
 oNo: N-óxido de oximorfona (mezcla); Σ : suma de todas las impurezas
¹: después de la extrusión, antes del almacenamiento
²: después del almacenamiento, botellas de vidrio ámbar, tapón de plástico, 4 semanas, 40°C, humedad relativa del 75%

- Los productos de descomposición se analizaron por HPLC-UV. El pico de elución para el N-óxido de oximorfona no pudo ser separado suficientemente en la línea base de un pico de un producto de degradación desconocido (denominado "UK 0,83"). Por consiguiente, los dos picos se integraron conjuntamente. A partir de una comparación de los ejemplos A₁ a A₅ es evidente que el contenido del N-óxido de oximorfona antes del almacenamiento (oNo¹) no cambia esencialmente cuando el contenido de antioxidante α -tocoferol se reduce del 1,5% en peso al 1,0% en peso, al 0,5% en peso, al 0,2% en peso e incluso al 0% en peso. Sin embargo, después del almacenamiento (oNo²), el contenido de N-óxido de oximorfona es proporcional al contenido de α -tocoferol. Esto es particularmente sorprendente, ya que el N-óxido de oximorfona es un producto de oxidación y sería de esperar que los antioxidantes normalmente reprimieran la formación de productos de oxidación en lugar de favorecerla.
- 5 Sin embargo, la omisión completa de antioxidante (α -tocoferol) puede tener desventajas. Por mediciones de viscosidad (en ausencia de ácido (B)) se ha podido observar que el óxido de polietileno de alto peso molecular se degrada durante la extrusión y/o el almacenamiento en ausencia de antioxidante. No obstante, sorprendentemente se ha comprobado que hasta cierto punto el ácido (B) puede compensar a su vez dicha degradación, de modo que en determinadas realizaciones se pueden omitir los antioxidantes o el contenido de los mismos se puede reducir esencialmente.
- 10 Sorprendentemente se ha comprobado que aproximadamente un 0,2% en peso de α -tocoferol es suficiente para estabilizar el óxido de polietileno; los contenidos más altos de α -tocoferol no conducen a mayores viscosidades del óxido de polialquileno y, en consecuencia, no impiden que el PEO tenga más tendencia a la degradación. Por consiguiente, el contenido de antioxidante (α -tocoferol) preferiblemente se equilibra de modo que, por un lado, el óxido de polietileno de alto peso molecular esté suficientemente estabilizado y que, por otro lado, la formación no deseada de N-óxido de oximorfona se mantenga en un nivel bajo durante el almacenamiento.
- 15 Además, a partir de una comparación de los ejemplos B₁ a B₄ y los ejemplos C₁ a C₄, es evidente que la sustitución parcial del óxido de polietileno de alto peso molecular o la sustitución total del polietilenglicol por un plastificante alternativo no conduce a una disminución esencial del contenido del N-óxido de oximorfona no deseado. Esto resulta sorprendente porque sería de esperar que el óxido de polietileno y el polietilenglicol fueran portadores potenciales de peróxido y que una reducción de los mismos condujera a una reducción de los procesos de oxidación, como la oxidación de oximorfona en N-óxido de oximorfona.
- 20 Además, a partir de una comparación de los ejemplos D₁ a D₅ y E₁ a E₄, es evidente que la adición de ácidos fisiológicamente aceptables, en particular ácido cítrico, conduce a una reducción de la formación de N-óxido de oximorfona. Este efecto es más pronunciado cuando se aumenta la cantidad de ácido. A una concentración del 0,1% en peso el efecto es comparativamente débil, pero a una concentración del 0,2% en peso el efecto es más fuerte y continúa aumentando cuando se incrementa la concentración de ácido cítrico. No sólo disminuye la cantidad de N-óxido de oximorfona, sino también la cantidad total de productos de descomposición, en particular aquellos con altos tiempos de retención en HPLC.
- 30 **Ejemplo 2:**
- 35 Se envasaron pastillas producidas análogamente a los ejemplos A₁, B₁, C₁, D₁ y E₁ arriba descritos en diferentes materiales de envase y se almacenaron a 40°C a una humedad relativa del 75%. En la siguiente tabla se resumen los productos de descomposición antes y después del almacenamiento bajo condiciones de almacenamiento acelerado:

	Antes almacen.	HDPE cerrado, sellado con lámina de aluminio			Vidrio ámbar cerrado			Vidrio ámbar cerrado+secuestr. de oxígeno			Vidrio ámbar cerrado + desecante			Vidrio ámbar cerrado + argón		
		4			4			4			4			4		
		8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	
	323,64mg	324,05mg	325,57mg	323,56mg	337,25mg	325,23mg	322,65mg	321,27mg	322,69mg	324,6mg	324,3mg					
Contenido oximorfona	96,30%	92,90%	89,40%	93,70%	88,50%	96,70%	94,80%	94,60%	92,50%	94,60%	92,50%					
Pureza de oximorfona	99,18%	97,70%	96,70%	98,03%	94,50%	99,10%	98,62%	98,59%	97,98%	98,36%	98,04%					
Contenido e α - tocoferol	91,69%	91,51%	90,89%	93,51%	79,94%	94,52%	93,62%	90,56%	88,23%	93,51%	92,18%					
N-óxido de oximorfona	0,09%	0,64%	1,16%	0,19%	0,53%	0,03%	0,04%	0,15%	0,24%	0,17%	0,30%					
UK 0,83	0,00%	0,00%	0,00%	0,36%	2,15%	0,06%	0,08%	0,32%	0,77%	0,00%	0,00%					
Suma N-óx. de oximor. + UK.83	0,09%	0,64%	1,16%	0,55%	2,63%	0,09%	0,12%	0,37%	1,01%	0,17%	0,30%					
Princ. desconocido	0,13%	0,38%	0,43%	0,45%	2,15%	0,16%	0,18%	0,32%	0,77%	0,46%	0,34%					
Suma de impurezas Σ	0,73%	2,22%	3,21%	1,88%	5,44%	0,82%	0,95%	1,33%	1,94%	1,55%	1,88%					

Las botellas de HDPE tenían un volumen de 75 ml. El eliminador de oxígeno era Pharmakeep® KD20 (Mitsubishi, Japón).

Sorprendentemente se ha comprobado que la inclusión de un secuestrante de oxígeno en el envase conduce a una estabilización adicional de la forma de dosificación farmacéutica de modo que la formación de productos de descomposición se limita a valores extremadamente bajos.

Ejemplo 3:

- 5 Se produjeron pastillas tal como se describe en el ejemplo 1, que se envasaron en botellas de HDPE de 75 ml de volumen junto con un secuestrante de oxígeno combinado con un desecante (Pharmakeep 20 KD), cerradas con un tapón de plástico con sello por inducción.

En la siguiente tabla se resumen los constituyentes individuales de las mezclas extrudidas y la cantidad total de productos de descomposición antes y después del almacenamiento bajo condiciones de almacenamiento acelerado:

Ej.	Constituyentes (% en peso)						Productos de descomp. (% en peso)					
	(A)	PEO	PEG	HPMC	α -toc.	Ác. cítrico	oNo ¹	oNo ²	oNo ³	Σ^1	Σ^1	Σ^2
F ₁	1,5	73,8	10,0	14,0	0,2	0,5	nd	nd	nd	nd	nd	0,05
F ₂	1,5	77,8	10,0	10,0	0,2	0,5	nd	nd	nd	nd	0,05	0,10

(A): clorhidrato de oximorfona; PEO: óxido de polietileno M_w 7 millones g/mol
 PEG: polietilenglicol 6000; HPMC: hipromelosa 100.000 Pa·s; α -toc: α -tocoferol
 oNo: N-óxido de oximorfona (mezcla); Σ : suma de todas las impurezas
¹: después de la extrusión, antes del almacenamiento
²: después de almacenamiento, botellas HDPE, tapón de plástico con sello por inducción, secuestrante de oxígeno, 4 semanas, 40°C, humedad relativa 75%
³: después de almacenamiento, botellas HDPE, tapón de plástico con sello por inducción, secuestrante de oxígeno, 8 semanas, 40°C, humedad relativa 75%

- 10 Los resultados revelan que la pureza del producto es muy alta después de la producción y que el producto se mantiene estable durante 8 semanas de almacenamiento bajo condiciones aceleradas de 40°C/humedad relativa 75%.

Ejemplo 4:

- 15 Se produjeron pastillas tal como se describe en el ejemplo 1, pero se cortaron en rodajas de 215 mg, lo que representa 5 mg o 40 mg de oximorfona HCl, y después de la conformación las pastillas se revistieron con aproximadamente 6,5 mg cada una de una película de revestimiento Opadry II convencional que contiene alcohol polivinílico como excipiente formador de película, y se envasaron en botellas de HDPE de 75 ml de volumen junto con un eliminador de oxígeno combinado con un desecante (Pharmakeep 20 KD), cerradas con un tapón de plástico con sello por inducción.

- 20 En la siguiente tabla se resumen los constituyentes individuales de las mezclas extrudidas y la cantidad total de productos de descomposición antes y después del almacenamiento bajo condiciones de almacenamiento acelerado:

Ej.	Constituyentes (% en peso)						Productos de descomp. (% en peso)			
	(A)	PEO	PEG	HPMC	α -toc.	Ác. cítrico	oNo ¹	oNo ²	Σ^1	Σ^2
G ₁	2,33	70,0	16,63	10,0	0,2	0,84	nd	nd	nd	nd
G ₂	18,6	56,8	13,56	10,0	0,2	0,84	nd	nd	0,05	0,05

(A): clorhidrato de oximorfona; PEO: óxido de polietileno M_w 7 millones g/mol; PEG: polietilenglicol 6000; HPMC: hipromelosa 100.000 Pa·s; α -toc: α -tocoferol;
 oNo: N-óxido de oximorfona (mezcla); Σ : suma de todas las impurezas
¹: después de la extrusión, antes del almacenamiento
²: después del almacenamiento, botellas HDPE, tapón de plástico con sello por inducción, secuestrante de oxígeno, 1 mes, 40°C, humedad relativa 75%

Ejemplo 5:

- 25 La forma de dosificación farmacéutica particularmente preferente de acuerdo con el ejemplo 3 es también adecuada para la estabilización de oxycodona. Esto se ha podido demostrar en caso de una formulación que contiene 80 mg de oxycodona HCl producida análogamente al ejemplo 1, pero el producto de extrusión se cortó en rodajas de 400 mg:

Ej.	Constituyentes (% en peso)						Productos de descomp. (% en peso)			
	(A)	PEO	PEG	HPMC	α -toc.	Ác. cítrico	oNo ¹	oNo ²	Σ^1	Σ^2

Ej.	Constituyentes (% en peso)						Productos de descomp. (% en peso)			
	(A)	PEO	PEG	HPMC	α -toc.	Ác. cítrico	oNo ¹	oNo ²	Σ^1	Σ^2
H ₁	20	54,3	15	10	0,2	0,5	0,06	0,07	0,22	0,13

(A): oxicodona; PEO: óxido de polietileno M_w 7 millones g/mol; PEG: polietilenglicol 6000; HPMC: hipromelosa 100.000 Pa·s; α -toc: α -tocoferol
oNo: N-óxido de oximorfona (impureza D+E); ¹: después de la extrusión, antes del almacenamiento; ²: después del almacenamiento, botellas de botellas de vidrio ámbar, tapón de plástico, secuestrante de oxígeno con desecante (Pharmakeep 20 KD), 1 mes, 40°C, humedad relativa del 75%

Ejemplo 6:

5 En un estudio cruzado de tres vías, aleatorizado, de dosis simple (40 mg de oximorfona HCl, pastillas del ejemplo 4), con 1 semana entre los tratamientos, los sujetos fueron sometidos a ayuno durante la noche y se les sirvió comida 4 y 10 horas después de la administración. No se proporcionó nada de agua en el intervalo desde 1 hora antes de la administración hasta 1 hora después de la misma. Todas las pastillas se tomaron con 240 ml de agua (ejemplo T).

Se tomaron muestras PK para oximorfona y 6-OH-oximorfona antes de la administración y hasta 48 horas después de la misma.

La bioequivalencia se comparó con Opana ER® (referencia R).

10 Los resultados se resumen en las siguientes tablas:

	Tratamiento	Promedio	SD	CV
C _{máx} [pg/ml]	T	2147	989	46%
	R	2671	1163	44%
AUCT [pg*h/ml]	T	38695	13836	36%
	R	38171	14652	38%
AUC [pg*h/ml]	T	42575	15836	37%
	R	41296	15242	37%

	Estimación de punto	Límite inferior 90% CI	Límite superior 90% CI
C _{máx}	79,37	71,69	87,87
AUCT	101,98	95,17	109,29
AUC	102,24	95,48	109,48

CI = intervalo de confianza

Es evidente que las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención que presentan una resistencia elevada a la rotura son bioequivalentes a formas de dosificación convencionales (Opana ER®).

15 **Ejemplo 7:**

Se prepararon pastillas bajo condiciones idénticas mediante extrusión en masa fundida en caliente de dos mezclas de constituyentes homogéneos I₁ e I₂:

	I ₁	I ₂
Oximorfona HCl [%]	11,1	11,1
PEO [%]	68,2	63,2
PEG [%]	10,2	15,0
HPMC Shin Etsu [%]	10,0	10,0
α -tocoferol [%]	0,2	0,2
Ácido cítrico, anhidro [%]	0,5	0,5
Peso de pastilla [mg]	360	360
PEO : PEG	6,82:1	4,21:1

20 bajo las siguientes condiciones de extrusión idénticas:

- 5 Tipo de extrusora: Leistritz Extruder tipo Micro 27 GL 40 D equipada con husillos de cizalladura media y una boquilla de 8 mm de diámetro.
 Capacidad de tratamiento: 10 kg/h
 Velocidad de giro: 120 rpm
 Tiempo de producción: 30 minutos
 Temperatura de la zona de calentamiento más caliente: 100°C
 Temperatura de boquilla: 130°C

El producto de extrusión se cortó en rodajas de 360 mg que contenían aproximadamente 40 mg de clorhidrato de oximorfona.

- 10 Se pesaron 100 rodajas individuales y se calculó la desviación estándar. Las rodajas de la composición I₁ (PEO:PEG = 6,82:1) mostraban una desviación estándar del 2,3%, mientras que las rodajas de la composición I₂ (PEO:PEG = 4,21:1) mostraban una desviación estándar de solo el 1,6%.

Estos ensayos comparativos evidencian que, sorprendentemente, la procesabilidad de la masa extrudida se puede mejorar ajustando la relación entre PEO y PEG.

15 **Ejemplo 8:**

- 20 Con el fin de investigar si otros ácidos multicarboxílicos diferentes del ácido cítrico también podrían dificultar la formación de N-óxido de oximorfona se produjeron pastillas que contenían ácido maleico o ácido fumárico tal como se describe en el ejemplo 1. También se produjeron pastillas que contenían la sal inorgánica NaH₂PO₄ para comparar. Las muestras se almacenaron durante 4 semanas en bandejas abiertas a 40°C y con una humedad relativa del 75%.

En la siguiente tabla se resumen los constituyentes individuales de las mezclas extrudidas y la cantidad total de productos de descomposición antes y después del almacenamiento bajo condiciones de almacenamiento acelerado:

Ej.	Constituyentes (% en peso)					Ingrediente adicional (% en peso)	Productos de descomp. (% en peso)			
	(A)	PEO	PEG	HPMC	α-toc.		oNo ¹	oNo ²	Σ ¹	Σ ²
J ₁	1,5	76,0	10,0	10,0	1,5	Ác. maleico 1,0%	nd	nd	0,20	0,22
J ₂	1,5	76,0	10,0	10,0	1,5	Ác. fumárico 1,0%	nd	nd	0,17	0,30
J ₃	1,5	76,0	10,0	10,0	1,5	NaH ₂ PO ₄ 1,0%*	nd	0,18	0,06	0,75

(A): clorhidrato de oximorfona; PEO: óxido de polietileno M_w 7 millones g/mol; PEG: polietilenglicol 6000; HPMC: hipromelosa 100.000 Pa·s; α-toc: α-tocoferol
 *NaH₂PO₄: utilizado en forma de un 1,3% del dihidrato; oNo: N-óxido de oximorfona (mezcla); Σ: suma de todas las impurezas; habiendo sido restados de la suma de impurezas el ácido maleico, el ácido fumárico y los compuestos relacionados
¹: después de la extrusión, antes del almacenamiento
²: después del almacenamiento, bandejas abiertas, 4 semanas, 40°C, humedad relativa del 75%

- 25 Durante los ensayos de pureza se detectaron como impurezas (hasta aproximadamente el 40%) en el caso del ácido maleico y el ácido fumárico estos mismos compuestos y en el caso del ácido maleico otro compuesto relacionado.

- 30 A partir de una comparación de los ejemplos J₁ y J₂ con A₁ y B₁ es evidente que la presencia de ácido maleico y ácido fumárico protegió la oximorfona totalmente contra la oxidación en N-óxido y en gran medida contra otras degradaciones, aunque las muestras se almacenaron en bandejas abiertas y no en botellas cerradas. Estos resultados son comparables a los obtenidos con ácido cítrico (ejemplo 1, D₄ y E₂-E₄). Las muestras que contenían NaH₂PO₄ (J₃) presentaban protección contra la formación de N-óxido y otras degradaciones en comparación con las formulaciones que no contenían ningún compuesto ácido (A₁ y B₁), pero en menor medida que los ácidos multicarboxílicos como ácido cítrico, maleico y fumárico.

Ejemplo 9:

- 35 Con el fin de investigar si la presencia de ácido cítrico también protege los opioides sensibles a la oxidación diferentes de oximorfona contra la N-oxidación, se produjeron pastillas que contenían clorhidrato de oxicodona tal como se describe en el ejemplo 1.

Para comparar, también se produjeron pastillas que contenían cantidades menores de α-tocoferol. Las muestras se almacenaron durante 4 semanas en bandejas abiertas a 40°C y con una humedad relativa del 75%.

En la siguiente tabla se resumen los constituyentes individuales de las mezclas extrudidas y la cantidad total de productos de descomposición antes y después del almacenamiento bajo condiciones de almacenamiento acelerado:

Ej.	Constituyentes (% en peso)					Ingrediente adicional (% en peso)	Productos de descomp. (% en peso)			
	(A)	PEO	PEG	HPMC	α -toc.		oNo ¹	oNo ²	Σ ¹	Σ ²
K ₁	1,5	77,0	10,0	10,0	1,5	/	0,05	0,58	0,31	1,63
K ₂	1,5	78,3	10,0	10,0	0,2	/	0,05	0,28	0,58	0,69
K ₃	1,5	76,0	10,0	10,0	1,5	Ác. cítrico 1,0	nd	nd	0,19	0,22
K ₄	1,5	77,3	10,0	10,0	0,2	Ác. cítrico 1,0	nd	nd	0,18	0,23

(A): clorhidrato de oximorfona; PEO: óxido de polietileno M_w 7 millones g/mol; PEG: polietilenglicol 6000; HPMC: hipromelosa 100.000 Pa·s; α -toc: α -tocoferol
oNo: N-óxido de oxycodona; Σ : suma de todas las impurezas
¹: después de la extrusión, antes del almacenamiento
²: después del almacenamiento, bandejas abiertas, 4 semanas, 40°C, humedad relativa del 75%

- 5 Estos resultados muestran que el ácido cítrico protegió la oxycodona totalmente contra la oxidación en el N-óxido y en gran medida contra otras degradaciones, aunque las muestras se almacenaron en bandejas abiertas en lugar de en botellas cerradas. La reducción de la cantidad de α -tocoferol condujo a una disminución de la degradación cuando se emplearon formulaciones que no contenían ácido cítrico. Estos resultados son comparables a los obtenidos con oximorfona.

Ejemplo 10:

- 10 De acuerdo con el ejemplo 1 se prepararon pastillas que contenían tramadol HCl a partir de las siguientes composiciones:

	L ₁	L ₂	L ₃	L ₄
Tramadol HCl [%]	13,3	13,3	13,3	13,3
PEO [%]	61,0	61,7	61,2	61,5
PEG [%]	15,0	15,0	15,0	15,0
HPMC [%]	10,0	10,0	10,0	10,0
α -tocoferol [%]	0,2	-	-	0,2
Ácido cítrico, anhidro [%]	0,5	-	0,5	-
Peso por pastilla [mg]	600	600	600	600
PEO : PEG	4,07:1	4,11:1	4,08:1	4,10:1

- 15 El perfil de disolución de las pastillas se investigó bajo las siguientes condiciones: aparato de paleta equipado con sumergidor, 75 rpm, 37°C, 600 ml de fluido intestinal simulado pH 6,8 (tampón fosfato). El perfil de liberación del tramadol se detectó espectrométricamente a 271 nm.

Los resultados se muestran en la Figura 1.

- 20 Las pastillas de acuerdo con el ejemplo L₂ muestran la mayor velocidad de disolución, que es aproximadamente un 20% más rápida que la de las pastillas de liberación lenta de acuerdo con los ejemplos L₁ y L₄ después de 480 minutos. La liberación de las pastillas de acuerdo con L₃ es mayor que la de estos dos lotes, pero sigue siendo aproximadamente un 6% más lenta que la de las pastillas de acuerdo con L₂ después de 480 minutos.

Esto resulta sorprendente porque se observa una gran influencia de la presencia de α -tocoferol en el perfil de disolución. Esto es particularmente sorprendente dado que la función del α -tocoferol en la formulación consiste en actuar como un antioxidante para prevenir la degradación polimérica. De forma interesante, la presencia de ácido cítrico compensa una pequeña parte de este efecto.

Ejemplo 11:

- 30 Mediante el hinchamiento de una pastilla de acuerdo con el ejemplo L₁ (Ejemplo 10) en una cantidad apropiada de agua se obtuvo un gel homogéneo. Correspondientemente, las pastillas de acuerdo con los ejemplos L₂ a L₄ se hincharon en la misma cantidad de agua, es decir, bajo condiciones idénticas, para obtener los geles respectivos. A continuación se midió la viscosidad de cada gel como una medida indirecta de la longitud de cadena de polímero del óxido de etileno contenido en el mismo. Las mediciones de viscosidad se llevaron a cabo mediante un viscosímetro de rotación a una velocidad de cizalladura de 40 s⁻¹.

	α -tocoferol	Ácido cítrico	Viscosidad (mPas)
L ₁	+	+	381
L ₂	-	-	67
L ₃	-	+	154
L ₄	+	-	337

5 En comparación con los perfiles de disolución del ejemplo 10 se obtuvo la misma clasificación: la formulación de acuerdo con el ejemplo L₂ mostraba la viscosidad más baja, mientras que las formulaciones de acuerdo con los ejemplos L₁ y L₄ mostraban la viscosidad más alta. La formulación de acuerdo con el ejemplo L₃ presentaba una viscosidad considerablemente más baja que las dos formulaciones de alta viscosidad, pero todavía superior a la de la formulación L₂.

10 La mayor viscosidad de las formulaciones L₁ y L₄ es una indicación de una mayor longitud media de cadena de polímero del óxido de polietileno contenido en las mismas. Al parecer, el óxido de polietileno contenido en las formulaciones L₁ y L₄ ha resultado menos afectado por la degradación por oxidación en el curso de la producción de la forma de dosificación que las formulaciones L₂ y L₃.

Resumiendo los resultados de las mediciones del perfil de disolución (Ejemplo 10) y las determinaciones de viscosidad, se puede concluir que el aumento de la velocidad de disolución se basa en una degradación polimérica más pronunciada durante la producción de los lotes sin α -tocoferol (ejemplos L₂ y L₃).

15 Estos resultados muestran que el ácido (B), por ejemplo ácido cítrico, tiene también un efecto protector en el polímero durante la producción. La formulación L₃, que no contiene α -tocoferol pero sí ácido cítrico, muestra una mayor viscosidad y una menor aceleración de disolución que la formulación L₂, que no contiene α -tocoferol ni ácido cítrico.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Forma de dosificación farmacéutica resistente a la manipulación en forma de pastilla con una resistencia a la rotura de al menos 300 N termoconformada por extrusión en masa fundida en caliente de una mezcla que comprende
- un ingrediente farmacológicamente activo (A),
 - un ácido multicarboxílico libre fisiológicamente aceptable (B) en una cantidad entre el 0,001% en peso y el 5,0% en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica,
 - un antioxidante seleccionado de entre el grupo consistente en ácido ascórbico o sales del mismo, palmitato de ascorbilo, α -tocoferol, succinato de vitamina E, palmitato de vitamina E, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, monoioglicerina, benzoato de coniferilo, ácido nordihidroguayarético, ésteres de ácido gálico, ácido fosfórico y bisulfito de sodio; en una cantidad entre el 0,001% en peso y el 5,0% en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica, y
 - un óxido de polialquileno (C) con un peso molecular promedio en peso M_w de al menos 200.000 g/mol.
- 10
- 15
2. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque el ingrediente farmacológicamente activo (A) es un opiode.
- 20 3. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el ácido multicarboxílico se selecciona de entre el grupo consistente en ácido maleico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido malónico y ácido cítrico.
4. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el contenido de ácido (B) oscila entre el 0,005 y el 2,5% en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.
- 25 5. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el antioxidante es α -tocoferol.
6. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el contenido de ingrediente farmacológicamente activo (A) después de 4 semanas de almacenamiento a 40°C y una humedad relativa del 75% corresponde al menos al 98,0% de su contenido original antes del almacenamiento.
- 30 7. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el contenido de óxido de polietileno (C) después de 4 semanas de almacenamiento a 40°C y una humedad relativa del 75% corresponde al menos al 98,0% de su contenido original antes del almacenamiento.
- 35 8. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el ingrediente farmacológicamente activo (A) está embebido en una matriz que comprende el óxido de polialquileno (C), controlando dicha matriz la liberación del ingrediente farmacológicamente activo de la forma de dosificación farmacéutica.
- 40 9. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el ingrediente farmacológicamente activo (A) se selecciona de entre el grupo consistente en oximorfona, oxicodona, hidromorfona y sales fisiológicamente aceptables de los mismos.
10. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la relación en peso relativa entre el óxido de polialquileno (C) y el ingrediente farmacológicamente activo (A) es al menos 1:1.
- 45 11. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque está adaptada para ser administrada una vez al día o dos veces al día.
12. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque tiene una resistencia a la rotura de al menos 500 N.
- 50 13. Envase que contiene una forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un secuestrante de oxígeno.
14. Proceso para la producción de la forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que incluye los pasos de:

- 5
- a) mezclar todos los componentes;
 - b) calentar la mezcla resultante en una extrusora al menos hasta el punto de ablandamiento del óxido de polialquileno (C) y extruirla a través del orificio de salida de la extrusora mediante la aplicación de fuerza;
 - c) dividir el producto de extrusión, todavía plástico, y conformar el mismo en la forma de dosificación farmacéutica; o
 - d) enfriar y opcionalmente recalentar el producto de extrusión dividido y conformar el mismo en la forma de dosificación farmacéutica.

Liberación [%]
Figura 1

