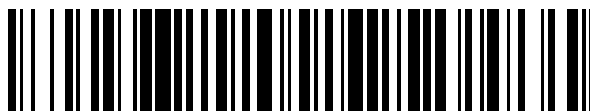


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 487 244**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.09.2011 E 11760397 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.07.2014 EP 2611425**

54 Título: **Forma de dosificación resistente a la manipulación que comprende un polímero aniónico**

30 Prioridad:

02.09.2010 EP 10009125

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

20.08.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BARNSCHEID, LUTZ, DR.;
SCHWIER, SEBASTIAN, DR. y
BARTHOLOMÄUS, JOHANNES, DR.**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 487 244 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 que comprende un polímero aniónico

- 5 La invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que muestra una resistencia a la rotura de al menos 500 N, conteniendo dicha forma de dosificación un ingrediente farmacológicamente activo (A); un polímero fisiológicamente aceptable (B) obtenible mediante polimerización de una composición monomérica que comprende monómeros etilénicamente insaturados que portan un grupo funcional aniónico, en forma protonada o como una sal fisiológicamente aceptable del mismo; y un óxido de polialquileno (C) con un peso molecular promedio en peso de al menos 200.000 g/mol, donde el contenido de óxido de polialquileno (C) es al menos un 20% en peso con respecto al peso total de la forma de dosificación; donde el ingrediente farmacológicamente activo (A) está presente en una matriz de liberación controlada que comprende el polímero (B) y el óxido de polialquileno (C).
- 10
- Muchos ingredientes farmacológicamente activos pueden ser potencialmente objeto de abuso y, por consiguiente, ventajosamente se proporcionan en forma de formas de dosificación farmacéuticas resistentes a manipulación. Ejemplos destacados de tales ingredientes farmacológicamente activos son los opioides.
- 15
- Es sabido que los adictos machacan las tabletas convencionales que contienen opioides para anular el tiempo de liberación de la "micro-encapsulación" y después ingerir el polvo resultante vía oral, intra-nasal, rectal o por inyección.
- 20
- Se han desarrollado varios conceptos para evitar el abuso de ingredientes farmacológicamente activos. Un concepto se basa en las propiedades mecánicas de las formas de dosificación farmacéuticas, en particular en una mayor resistencia a la ruptura (resistencia al aplastamiento). La ventaja principal de tales formas de dosificación farmacéuticas es que la trituración, concretamente la pulverización, por medios convencionales, tal como molienda en un mortero o fracturación con un martillo, es imposible o al menos se impide sustancialmente.
- 25
- Tales formas de dosificación farmacéuticas son útiles para evitar el abuso de ingredientes farmacológicamente activos del ingrediente farmacológicamente activo contenido en la misma, ya que no pueden pulverizarse por medios convencionales y, por ello, no pueden administrarse en forma de polvo a partir, por ejemplo vía nasal. Las propiedades mecánicas, en particular la alta resistencia a la fractura de estas formas de dosificación farmacéuticas, las hace resistentes a la manipulación. En el contexto de tales formas de dosificación farmacéuticas resistentes a la manipulación puede hacerse referencia a, por ejemplo, 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, WO 2008/107149 y WO2009/092601.
- 30
- Las propiedades mecánicas de tales formas de dosificación resistentes a la manipulación convencionales, sin embargo, no son satisfactorias en cada aspecto. En particular, cuando se ejerce una fuerza de 500 N o más sobre estas formas de dosificación convencionales, típicamente tienden a escaparse de la fuerza por deformación, de manera que pueden aplanarse en cierto grado. Aunque tal aplanado típicamente no vuelve a las formas de dosificación adecuadas para el abuso, sería deseable reducir la capacidad de deformación e incrementar la resistencia al impacto, respectivamente, sin al mismo tiempo incrementar la fragilidad.
- 35
- Además, la cinética de liberación de los ingredientes farmacológicamente activos de tales formas de dosificación resistentes a la manipulación es un factor importante. Es bien conocido que, dependiendo de cómo se formule un ingrediente farmacéuticamente activo en una pastilla, su patrón de liberación puede modificarse. A este aspecto, las tabletas que proporcionan un perfil de liberación retardada son de gran importancia. Con estas tabletas de liberación retardada debe tenerse cuidado de que bajo ninguna circunstancia el ingrediente farmacéuticamente activo se libere completa e instantáneamente de forma no controlada ("vertido de dosis"), ya que regularmente la dosificación utilizada para las tabletas de liberación retardada es mucho más alta que para las tabletas de liberación no retardada. Esto puede causar varios efectos adversos o incluso la muerte dependiendo del ingrediente activo y de su potencia.
- 40
- 45
- La US 2007/190142 describe una forma de dosificación y un método para el suministro de fármacos, en particular fármacos de potencial abuso, caracterizada por una resistencia a la extracción con disolventes, alteración, aplastado o molienda, y porque proporciona un arranque inicial de liberación de fármaco seguido de un periodo prolongado de liberación controlada del mismo.
- 50
- La WO 2008/148798 describe una composición farmacéutica en capas adecuada para uso oral en el tratamiento de enfermedades donde la absorción tiene lugar sobre una gran parte del tracto gastrointestinal.

- 5 La WO 2006/058249 se refiere a una formulación disuasoria de abuso de una forma de dosificación oral de una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquier principio activo susceptible de abuso combinada con un polímero formador de gel, un agente tensioactivo irritante de la mucosa nasal y un agente nivelador. Tal forma de dosificación se propone para disuadir del abuso del agente activo mediante inyección, inhalación nasal o consumo de cantidades de la unidad de dosificación que exceden la dosis terapéuticamente efectiva usual.
- 10 La WO 03/024426 describe una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral comprendiendo una dispersión sólida de: i) al menos una sustancia terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activa, la cual está al menos parcialmente en forma amorfa, ii) un polímero farmacéuticamente aceptable con propiedades plastificantes y iii) opcionalmente, un agente estabilizador, donde la al menos una sustancia activa tiene una solubilidad en agua limitada y donde la composición se diseña para liberar la sustancia activa con una liberación esencialmente de orden cero.
- 15 La liberación controlada (por ejemplo liberación retardada, prolongada, sostenida y similares) puede estar basada en varios conceptos, tales como el revestimiento de la forma de dosificación farmacéutica con una membrana de liberación controlada, incrustando el ingrediente farmacológicamente activo en una matriz, uniendo el ingrediente farmacológicamente activo a una resina de intercambio iónico, formando un complejo del ingrediente farmacológicamente activo y similares. En este contexto véase, por ejemplo, W.A. Ritschel, Die Tablette, 2. Auflage, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2002.
- 20 Es bien conocido que una formulación farmacéutica o su modo de fabricación, por ejemplo para una forma de dosificación oral, puede experimentar modificaciones durante la prueba clínica, por ejemplo con respecto a los ingredientes utilizados o a las cantidades relativas de los excipientes, o con respecto a las condiciones de reacción y reactivos utilizados durante la fabricación. Con frecuencia, tales modificaciones, al menos en cierto grado, tienen un impacto sobre el perfil de liberación de los ingredientes farmacéuticamente activos. Esto es particularmente poco ventajoso cuando para una formulación específica ya se ha encontrado un perfil de liberación optimizado aprobado, el cual no puede reproducirse con la formulación modificada. En tal caso, las pruebas clínicas o bien deben interrumpirse o bien deben iniciarse desde el principio. Debido a los enormes gastos necesarios para proporcionar una nueva formulación de fármaco y de los ensayos clínicos, tal escenario ha demostrado ser realmente nada satisfactorio.
- 25 Se originan problemas particulares cuando la dosis del compuesto farmacológicamente activo y con ello también el peso total de la forma de dosificación farmacéutica es comparativamente alto. Dependiendo del contenido y la naturaleza del compuesto farmacológicamente activo y de los excipientes farmacéuticos, el efecto retardante del polímero puede ser demasiado débil, de manera que la forma de dosificación farmacéutica no puede adaptarse a un régimen de dosificación específico, por ejemplo dos veces al día, en particular cuando debe mantenerse una mayor resistencia a la rotura.
- 30 Un incremento del contenido del polímero retardante con el propósito de desacelerar la liberación del fármaco aumentaría sustancialmente el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y, en el peor de los casos, conduciría a un tamaño que no podría ser tragado por un sujeto.
- 35 Así, existe una necesidad de formas de dosificación farmacéuticas resistentes a la manipulación cuyo perfil de liberación pueda variarse dentro de ciertos límites sin disminuir la resistencia a la alteración y sin deteriorar la tolerabilidad de la forma de dosificación farmacéutica. Además, existe una demanda de formas de dosificación farmacéuticas resistentes a la manipulación que demuestren propiedades mecánicas incluso mejores en comparación con las formas de dosificación resistentes a la rotura de la técnica anterior.
- 40 T. Ozeki y col., International Journal of Pharmaceutics, 165 (1998) 239-244, describen dispersiones sólidas de polímero de poli(óxido de etileno)-carboxivinilo preparadas en una mezcla agua/etanol como un disolvente. De manera similar, T. Ozeki y col., Journal of Controlled Release, 63 (2000) 287-295, se refiere a la liberación controlada de una dispersión sólida compuesta de un complejo de interpolímero de poli(óxido de etileno)-Carbopol® con varios grados de agentes reticulantes Carbopol®. Sin embargo, estas dispersiones sólidas preparadas en agua/etanol no son adecuadas para evitar el abuso de medicamentos. Además, el óxido de polietileno empleado en estos estudios tenía un peso molecular promedio sólo por debajo de 150.000 g/mol.
- 45 Hong y col., Int. J. Pharm. 356 (2008) 121-129, describe tabletas de poli(óxido de etileno) que tienen una estructura tricapa preparada por compresión directa. El Carbopol se reviste en ambos lados de la matriz PEO central que contiene nifedipina dispersa en forma sólida en PEG4000.
- 50 Es un objeto de la invención proporcionar formas de dosificación farmacéuticas que tienen ventajas en comparación con las formas de dosificación farmacéuticas de la técnica anterior.
- 55 Este objeto se logra en base al objeto de las reivindicaciones de la patente.

Sorprendentemente se ha encontrado que cantidades comparativamente bajas de polímeros de matriz que portan grupos aniónicos proporcionan un retraso adicional de la liberación de los ingredientes farmacológicamente activos de las formas de dosificación resistentes a la manipulación sin disminuir sus propiedades mecánicas específicas y sin conducir a un incremento sustancial del peso total.

- 5 Sorprendentemente se ha encontrado que mediante la selección de una cantidad adecuada de un polímero matriz apropiado que lleva grupos funcionales aniónicos, el perfil de liberación de la forma de dosificación farmacéutica puede variarse en un amplio rango y que la liberación del ingrediente farmacológicamente activo puede retardarse particularmente en comparación con una forma de dosificación farmacéutica que no contiene dicha cantidad del polímero matriz que lleva grupos funcionales aniónicos.
- 10 Esto es aún más sorprendente considerando que estos polímeros son altamente hidrofílicos y por ello tienden a hincharse rápidamente en contacto con un medio acuoso, acelerando así la hidratación de la matriz en la cual se embeben. Por tanto, típicamente se esperaría que mientras más rápido sea el hinchado y dilución de la matriz, más rápida será la liberación. Se ha encontrado sorprendentemente, sin embargo, que la liberación se retarda por la adición de los polímeros hidrofílicos.
- 15 Además, sorprendentemente se ha encontrado que dichos polímeros de matriz que llevan grupos funcionales aniónicos aún mejoran las propiedades mecánicas de las formas de dosificación. En particular, se ha encontrado inesperadamente que la capacidad de deformación de las formas de dosificación puede disminuir por la presencia de los polímeros de matriz que llevan grupos funcionales aniónicos, conduciendo así a formas de dosificación con una resistencia mecánica y dureza mejoradas, respectivamente, sin volverse quebradizos. Se ha encontrado inesperadamente que los polímeros de matriz que llevan grupos funcionales aniónicos mejoran la resistencia al corte de las formas de dosificación resistentes a la rotura que se basan en óxidos de polialquileno de alto peso molecular. Esto es de particular importancia, ya que es sabido que la alteración de las formas de dosificación convencionales con frecuencia se logra con cuchillos y otras herramientas de corte. Así, las formas de dosificación según la invención proporcionan una resistencia específica contra este tipo de manipulación.
- 20
- 25 La Figura 1 muestra los diagramas de fuerza-distancia de las mediciones de resistencia a la rotura (120 mm/min) de la forma de dosificación de acuerdo con el ejemplo de la invención I-1, que contiene un 10% en peso de Carbopol® 971P como polímero fisiológicamente aceptable (B) y clorhidrato de tramadol como ingrediente (A).
- 30 La Figura 2 muestra los diagramas de fuerza-distancia de las mediciones de resistencia a la rotura (120 mm/min) de la forma de dosificación de acuerdo con el ejemplo de la invención I-2, que contiene un 20% en peso de Carbopol® 971P como polímero fisiológicamente aceptable (B) y clorhidrato de tramadol como ingrediente (A).
- 35 La Figura 3 muestra los diagramas de fuerza-distancia de las mediciones de resistencia a la rotura (120 mm/min) de la forma de dosificación de acuerdo con el ejemplo de la invención I-3, que contiene un 10% en peso de Carbopol® 971P como polímero fisiológicamente aceptable (B), un 10% en peso de HPMC 100000 y clorhidrato de tramadol como ingrediente (A).
- La Figura 4 muestra los diagramas de fuerza-distancia de las mediciones de resistencia a la rotura (120 mm/min) de la forma de dosificación de acuerdo al ejemplo comparativo C-1.
- 40 La Figura 5 muestra los diagramas de fuerza-distancia de las mediciones de resistencia a la rotura de la forma de dosificación de acuerdo con el ejemplo de la invención I-4, que contiene un 10% en peso de Carbopol® 971P como polímero fisiológicamente aceptable (B) y clorhidrato de oximorfona como ingrediente (A).
- 45 La Figura 6 muestra el perfil de liberación *in vitro* de una forma de dosificación farmacéutica según el ejemplo comparativo C-1 y los ejemplos de la invención I-5 y I-6, que contienen diferentes cantidades de Luquasorb® B1110 (0% en peso, 10% en peso, 20% en peso) como polímero fisiológicamente aceptable (B).
- La Figura 7 muestra las proporciones núcleo área/gel área y núcleo diámetro/gel diámetro para los experimentos de hinchado de la forma de dosificación de acuerdo con el ejemplo comparativo C-1 y el ejemplo de la invención I-5 y I-6.
- 50 La Figura 8 muestra el perfil de liberación *in vitro* de una forma de dosificación farmacéutica según el ejemplo comparativo C-1 y los ejemplos de la invención I-7, I-8 y I-9, que contienen diferentes cantidades de Carbopol® 971P (0% en peso, 10% en peso, 20% en peso, 10% en peso) como polímero fisiológicamente aceptable (B).

- La Figura 9 muestra el perfil de liberación *in vitro* de formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con el ejemplo comparativo C-1 y los ejemplos de la invención I-7, I-8 y I-9 dependiendo del valor pH (para pH 1,2 y pH 6,8).
- 5 La Figura 10 muestra el perfil de liberación *in vitro* de formas de dosificación farmacéuticas según los ejemplos comparativos C-1, C-2 y C-3, que contienen diferentes cantidades del disgregante Kollidon® (0% en peso, 10% en peso, 20% en peso).
- La Figura 11 muestra el perfil de liberación *in vitro* de una forma de dosificación farmacéutica según los ejemplos comparativos C-1, C-4 y C-5, que contienen diferentes cantidades del disgregante dihidrato de hidrogenofosfato cálcico (0% en peso, 10% en peso, 20% en peso).
- 10 La Figura 12 muestra el perfil de liberación *in vitro* de formas de dosificación farmacéuticas según el ejemplo comparativo C-1 y los ejemplos de la invención I-10 a I-15, que contienen diferentes tipos de polímeros Carbopol.
- La Figura 13 (A a E) muestra los diagramas de fuerza-distancia cuando se someten las formas de dosificación de los ejemplos inventivos I-10 a I-17 y del ejemplo comparativo C-6 a una prueba de resistencia al corte.
- 15 Un primer aspecto de la invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que presenta una resistencia a la rotura de al menos 500 N, donde dicha forma de dosificación contiene
- un ingrediente farmacológicamente activo (A);
 - un polímero fisiológicamente aceptable (B) que se obtiene por polimerización de una composición monomérica que comprende un monómero etilénicamente insaturado que lleva un grupo funcional aniónico, en forma protonada o una sal fisiológicamente aceptable del mismo; y
 - un óxido de polialquileno (C) con un peso molecular promedio en peso de al menos 200.000 g/mol, siendo el contenido de óxido de polialquileno (C) de al menos el 20% en peso con respecto al peso total de la forma de dosificación;
- 20 donde el ingrediente farmacológicamente activo (A) está presente en una matriz de liberación controlada que comprende el polímero (B) y el óxido de polialquileno (C).
- La forma de dosificación de acuerdo a la invención contiene uno o más ingredientes farmacológicamente activos (A).
- 30 En general no existen limitaciones en cuanto al ingrediente farmacológicamente activo (A) (compuesto farmacológicamente activo) que puede ser incorporado en la tableta de la invención.
- En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica contiene solamente un único ingrediente farmacológicamente activo (A). En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica contiene una combinación de dos o más ingredientes farmacológicamente activos (A).
- 35 Preferentemente, el ingrediente farmacológicamente activo (A) tiene potencial de ser objeto de abuso. Los ingredientes activos con potencial de ser objeto de abuso son conocidos del experto en la materia y comprenden, por ejemplo, tranquilizantes, estimulantes, barbitúricos, narcóticos, opioides o derivados opiáceos.
- Preferentemente, el ingrediente farmacológicamente activo (A) tiene una acción psicotrópica.
- 40 Preferentemente, el ingrediente farmacológicamente activo (A) se selecciona del grupo consistente en opiáceos, opioides, estimulantes, tranquilizantes y otros narcóticos.
- Con especial preferencia, el ingrediente farmacológicamente activo (A) es un opioide. De acuerdo con el índice ATC, los opioides se dividen en alcaloides naturales del opio, derivados de fenilpiperidina, derivados de difenilpropilamina, derivados de benzomorfolano, derivados de oripavina, derivados de morfina y otros.
- 45 Los siguientes opiáceos, opioides, tranquilizantes u otros narcóticos son sustancias de efecto psicotrópico, es decir, tienen un potencial de abuso, y, por tanto, están contenidos preferentemente en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a la invención: alfentanilo, alobarbital, alilprodina, alfaprodina, alprazolam, amfepramona, anfetamina, anfetaminil, amobarbital, anileridina, apocodeína, axomadol, barbital, bemidona, bencilmorfina, bezitramida, bromazepam, brotizolam, buprenorfina, butobarbital, butorfanol, camazepam, carfentanil, catina/D-norpseudoefedrina, clordiazepóxido, clobazam, clofedanol, clonazepam, clonitazeno, clorazepato, clotiazepam, cloxazolam, cocaína, codeína, ciclobarbital, ciclorfan, ciprenorfina, delorazepam, desomorfina, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, diampromida, diamorfona,
- 50

diazepam, dihidrocodeína, dihidromorfina, dihidromorfona, dimenoxadol, dimefetamol, dimetiltiambuteno, dioxafetilbutirato, dipipanona, dronabinol, eptazocina, estazolam, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, loflazepato de etilo, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, faxeladol, fencamfamina, fenetilina, fempipramida, fenproporex, fentanil, fludiazepam, flunitrazepam, flurazepam, halazepam, haloxazolam, heroína, 5 hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, hidroximetilmorfinan, ketazolam, ketobemidona, levacetilmetadol (LAAM), levometadona, levorfanol, levofenacilmorfano, levoxemacin, dimesilato de lisdexanfetamina, lofentanil, loprazolam, lorazepam, lormetazepam, mazindol, medazepam, mefenorex, meperidina, meprobamato, metapon, meptazinol, metazocina, metilmorfina, metanfetamina, metadona, metacualona, 3-metilfentanil, 4-metilfentanil, metilfenidato, metilfenobarbital, metiprilon, metopon, midazolam, 10 modafinil, morfina, mirofina, nabilona, nalbufeno, nalorfina, narceína, nicomorfina, nimetazepam, nitrazepam, nordazepam, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, opio, oxazepam, oxazolam, oxicodona, oximorfona, somnífero Papaver, papaveretum, pernolina, pentazocina, pentobarbital, petidina, fenadoxona, fenomorfan, fenazocina, fenoperidina, piminodina, folcodeína, fenmetrazina, fenobarbital, fentermina, pinazepam, pipradrol, piritramida, prazepam, profadol, proheptazina, promedol, properidina, propoxifeno, 15 remifentanil, secbutabarbital, secobarbital, sufentanil, tapentadol, temazepam, tetrazepam, tilidina (cis y trans), tramadol, triazolam, vinilbital, N-(1-metil-2-piperidinoetil)-N-(2-piridil)propionamida, (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol, (1R,2R,4S)-2-(dimetilamino)metil-4-(p-fluorobenciloxi)-1-(m-metoxifenil)ciclohexanol, (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol, (1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxi-fenil)-2-metilpentan-3-ol, (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-ciclohexano-1,3-diol, preferentemente como racemato, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil 2-(4-isobutilfenil)propionato, 2-(6-metoxi-naftalen-2-il)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenilo, 2-(4-isobutil-fenil)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)fenilo, 2-(6-metoxi-naftalen-2-il)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)fenilo, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2-acetoxi-4-trifluorometilbenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-trifluorometilbenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-4-cloro-2-hidroxibenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metil-benzoico, 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-hidroxi-ciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2'-4'-difluor-3-hidroxibifenil-4-carboxílico, y compuestos estereoisoméricos correspondientes, en cada caso los derivados correspondientes de los mismos, enantiómeros, estereoisómeros, diastereómeros y racematos fisiológicamente aceptables y los derivados fisiológicamente aceptables de los mismos, por ejemplo éteres, ésteres o amidas, y en cada caso los compuestos fisiológicamente aceptables de los mismos, en particular las sales de adición base o ácidas de 35 los mismos y solvatos, por ejemplo los clorhidratos.

En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene un opioide seleccionado del grupo constituido por DPI-125, M6G (CE-04-410), ADL-5859, CR-665, NRP290 y sebacoil éster de dinalbufina.

40 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene un ingrediente farmacológicamente activo (A) o más ingredientes farmacológicamente activos (A) seleccionados de entre el grupo consistente en oximorfona, hidromorfona y morfina.

En otra realización preferente, el ingrediente farmacológicamente activo (A) se selecciona del grupo consistente en tapentadol, faxeladol y axomadol.

45 En otra realización preferente adicional, el ingrediente farmacológicamente activo (A) se selecciona del grupo consistente en 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-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. Estos compuestos se conocen de, por ejemplo, WO 2004/043967, WO 2005/066183.

50 El ingrediente farmacológicamente activo (A) puede estar presente en forma de una sal fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal de adición de un ácido fisiológicamente aceptable.

55 Sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables comprenden las formas de sal de adición de ácido que pueden obtenerse convenientemente al tratar la forma base del ingrediente activo con ácidos orgánicos e inorgánicos apropiados. Los ingredientes activos que contienen un protón ácido pueden convertirse en sus formas no tóxicas de sal de adición de metal o amina por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. El término sal de adición también comprende los hidratos y las formas de adición de disolventes que los ingredientes activos son capaces de formar. Ejemplos de tales formas son por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

El ingrediente farmacológicamente activo (A) está presente en la forma de dosificación en una cantidad terapéuticamente efectiva. La cantidad que constituye una cantidad terapéuticamente efectiva varía según los ingredientes activos que se utilizan, la condición que se trata, la severidad de dicha condición, el paciente que se trata y según si la forma de dosificación se diseña para una liberación inmediata o retardada.

- 5 El contenido del ingrediente farmacológicamente activo (A) en la forma de dosificación farmacéutica no está limitado. Preferentemente la dosis del ingrediente farmacológicamente activo (A) que se adapta para su administración está en el rango de 0,1 mg a 500 mg, en especial en el rango de 1,0 mg a 400 mg, con especial preferencia en el rango de 5,0 mg a 300 mg, y en particular en el rango de 10 mg a 250 mg. En una realización preferente, la cantidad total de ingrediente farmacológicamente activo (A) que está contenida en la forma de dosificación farmacéutica está dentro del intervalo de 0,01 a 200 mg, en especial de 0,1 a 190 mg, con especial preferencia de 1,0 a 180 mg, en particular de 1,5 a 160 mg, con particular preferencia de 2,0 a 100 mg y en concreto de 2,5 a 80 mg.

- 15 Preferentemente, el contenido de ingrediente farmacológicamente activo (A) está dentro del intervalo del 0,01 al 80% en peso, en especial del 0,1 al 50% en peso, con especial preferencia del 1 al 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) está en el intervalo de $7\pm 6\%$ en peso, más preferentemente $7\pm 5\%$ en peso, aún más preferentemente $5\pm 4\%$ en peso, $7\pm 4\%$ en peso o $9\pm 4\%$ en peso, mucho más preferentemente $5\pm 3\%$ 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) está en el intervalo de $11\pm 10\%$ en peso, más preferentemente $11\pm 9\%$ en peso, aún más preferentemente $9\pm 6\%$ en peso, $11\pm 6\%$ en peso, $13\pm 6\%$ en peso o $15\pm 6\%$ en peso, mucho más preferentemente $11\pm 4\%$ 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 una realización preferente adicional, el contenido de ingrediente farmacológicamente activo (A) está en el rango de $20\pm 6\%$ en peso, más preferentemente $20\pm 5\%$ en peso, aún más preferentemente $20\pm 4\%$ en peso, mucho más preferentemente $20\pm 3\%$ en peso, y en particular $20\pm 2\%$ en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

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

- 40 En una realización particularmente preferente, el ingrediente farmacológicamente activo (A) es tapentadol, preferentemente su sal HCl, y la forma de dosificación farmacéutica se adapta para su administración una vez o dos veces al día. En esta realización, el ingrediente farmacológicamente activo (A) está contenido preferentemente en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 25 a 250 mg.

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

- 50 En otra realización particularmente preferente, el ingrediente farmacológicamente activo (A) es oxicodona, preferentemente su sal HCl, y la forma de dosificación farmacéutica se adapta para su administración dos veces al día. En esta realización, el ingrediente farmacológicamente activo (A) está contenido preferentemente en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 5 a 80 mg. En otra realización particularmente preferente, el ingrediente farmacológicamente activo (A) es oxicodona, preferentemente su HCl, y la forma de dosificación farmacéutica se adapta para su administración una vez al día. En esta realización, el ingrediente farmacológicamente activo (A) está contenido preferentemente en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 10 a 320 mg.

En aún otra realización particularmente preferente, el ingrediente farmacológicamente activo (A) es hidromorfona, preferentemente su HCl, y la forma de dosificación farmacéutica se adapta para su administración dos veces al día. En esta realización, el ingrediente farmacológicamente activo (A) está

- 5 contenido preferentemente en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 2 a 52 mg. En otra realización particularmente preferente, el ingrediente farmacológicamente activo (A) es hidromorfona, preferentemente su HCl, y la forma de dosificación farmacéutica se adapta para su administración una vez al día. En esta realización, el ingrediente farmacológicamente activo (A) está contenido preferentemente en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 4 a 104 mg.
- 10 La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a la invención se caracteriza por excelente estabilidad en almacenamiento. Preferentemente, después de un almacenamiento durante 4 semanas a 40°C y una humedad relativa del 75%, el contenido de ingrediente farmacológicamente activo (A) es de al menos un 98,0%, más preferentemente al menos 98,5%, aún más preferentemente al menos 99,0%, incluso más preferentemente al menos 99,2%, con especial preferencia al menos 99,4% y en particular al menos un 99,6% de su contenido original antes del almacenamiento. Métodos adecuados para medir el contenido del ingrediente farmacológicamente activo (A) en la forma de dosificación farmacéutica son conocidos del experto en la materia. En este aspecto, véase Eur. Ph. o USP, especialmente análisis HPLC de fase inversa.
- 15 Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica se almacena en contenedores cerrados, preferentemente sellados.
- 20 La forma de dosificación según la invención contiene un polímero fisiológicamente aceptable (B) que se obtiene por polimerización de una composición monomérica que comprende un monómero etilénicamente insaturado con un grupo funcional aniónico, en forma protonada o una sal fisiológicamente aceptable del mismo. El ingrediente activo (A) se embebe en una matriz de liberación controlada que incluye dicho polímero fisiológicamente aceptable (B).
- Preferentemente, el grupo funcional aniónico se selecciona de entre grupos carboxilo, grupos sulfonilo, grupos sulfato y grupos fosforilo.
- 25 Preferentemente, la composición monomérica comprende un monómero etilénicamente insaturado seleccionado de entre ácidos carboxílicos etilénicamente insaturados, anhídridos de ácidos carboxílicos etilénicamente insaturados, ácidos sulfónicos etilénicamente insaturados y sus mezclas.
- 30 Monómeros de ácidos carboxílicos etilénicamente insaturados y de anhídridos de ácidos carboxílicos etilénicamente insaturados preferentes incluyen los ácidos acrílicos tipificados como ácido acrílico *per se*, ácido metacrílico, ácido etacrílico, ácido alfa-cloroacrílico, ácido alfa-cianoacrílico, ácido beta-metilacrílico (ácido crotonico), ácido alfa-fenilacrílico, ácido beta-acriloxipropiónico, ácido sórbico, ácido alfa-clorosórbico, ácido angélico, ácido cinámico, ácido p-clorocinámico, ácido beta-estirilacrílico (1-carboxi-4-fenilbutadieno-1,3), ácido itacónico, ácido citracónico, ácido mesacónico, ácido glutacónico, ácido aconítico, ácido maleico, ácido fumárico, tricarboxietileno y anhídrido maleico.
- 35 Los ácidos sulfónicos etilénicamente insaturados preferentes incluyen ácidos vinil sulfónicos alifáticos o aromáticos, tales como ácido vinilsulfónico, ácido alilsulfónico, ácido viniltoluensulfónico y ácido estirenosulfónico; ácidos acrílicos y metacrílicos sulfónicos, tales como acrilato de sulfoetilo, metacrilato de sulfoetilo, acrilato de sulfopropilo, metacrilato de sulfopropilo, ácido 2-hidroxi-3-acriloxipropil- sulfónico, ácido 2-hidroxi-3-metacriloxipropilsulfónico y ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico.
- 40 Es preferente la composición monomérica que comprende ácido acrílico, ácido metacrílico y/o ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico. El ácido acrílico es especialmente preferente.
- 45 El polímero fisiológicamente aceptable (B) se obtiene por polimerización de tal composición de monómeros. Esto no necesariamente requiere que se haya obtenido en realidad de composición de monómeros. En otras palabras, el polímero fisiológicamente aceptable (B) es un polímero que comprende al menos una unidad de repetición que resulta de la polimerización de un monómero etilénicamente insaturado que lleva un grupo funcional aniónico en forma protonada o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.
- El polímero fisiológicamente aceptable (B) puede ser lineal o ramificado o reticulado.
- Preferentemente, el polímero fisiológicamente aceptable (B) es hidrofílico, en especial soluble o hinchable en agua.
- 50 El polímero fisiológicamente aceptable (B) puede ser un homopolímero o un copolímero. Cuando el polímero (B) es un homopolímero, comprende un único tipo de unidad de repetición, es decir, es el producto de polimerización de una composición monomérica que comprende un solo tipo de monómero. Cuando el polímero (B) es un copolímero, puede comprender dos, tres o más unidades de repetición diferentes, es decir, puede ser el producto de polimerización de una composición monomérica que comprende dos, tres o más monómeros diferentes.

En una realización preferente, el polímero fisiológicamente aceptable (B) es un copolímero que comprende de aproximadamente un 50 mol% a un 99,999 mol%, preferentemente de aproximadamente un 75 mol% a un 99,99 mol% de unidades de repetición que llevan grupos funcionales aniónicos, preferentemente grupos ácidos, en especial grupos carboxílicos.

- 5 Preferentemente, el polímero fisiológicamente aceptable (B) tiene un peso equivalente promedio de 76 ± 50 g/mol, en especial de 76 ± 30 g/mol, en particular de 76 ± 20 g/mol y con especial preferencia de 76 ± 10 g/mol por grupo carboxilo.

- 10 En una realización preferente, la composición monomérica de la cual se deriva el polímero fisiológicamente aceptable (B) además comprende un agente reticulante, es decir, en esta realización el polímero fisiológicamente aceptable (B) se reticula.

Los agentes reticulantes adecuados incluyen:

- compuestos que tienen al menos dos enlaces dobles polimerizables, por ejemplo grupos funcionales etilénicamente insaturados;
- 15 – compuestos que tienen al menos un enlace doble polimerizable, por ejemplo un grupo funcional etilénicamente insaturado, y al menos un grupo funcional capaz de reaccionar con otro grupo funcional de una o más de las unidades de repetición del polímero (B);
- compuestos que tienen al menos dos grupos funcionales capaces de reaccionar con otros grupos funcionales de una o más de las unidades de repetición del polímero (B); y
- 20 – compuestos metálicos polivalentes que pueden formar reticulantes iónicos, por ejemplo a través de los grupos funcionales aniónicos.

Los agentes reticulantes que tienen al menos dos enlaces dobles polimerizables, preferentemente grupos alilo, son particularmente preferentes.

- 25 Los agentes reticulantes que tienen al menos dos enlaces dobles polimerizables incluyen (i) compuestos de di- o poli-vinílicos, tales como divinilbenceno y diviniltolueno; (ii) di- o poli-ésteres de ácidos mono- o policarboxílicos insaturados con polioles, incluyendo, por ejemplo, ésteres de ácido di- o triacrílico de polioles tales como etilenglicol, trimetilolpropano, glicerina o polioxietilenglicoles; (iii) bisacrilamidas, tal como N,N-metilenbisacrilamida; (iv) carbamoil ésteres que pueden obtenerse por reacción de poliisocianatos con monómeros que contienen grupos hidroxilos; (v) di- o poli-alil poliol éteres; (vi) di- o poli-alil ésteres de ácidos policarboxílicos, tales como ftalato de dialilo, adipato de dialilo y similares; (vii) ésteres de ácidos mono- o poli-carboxílicos insaturados con monoalil ésteres de polioles, acrilato de monoalil polietilenglicol éter; y (viii) di- o tri-alil aminas.
- 30

- 35 En una realización preferente, como agente reticulante está presente divinilglicol (1,5-hexadien-3,4-diol), siendo menos preferentes los derivados alilo o vinilo de polioles, tales como alilsacarosa o alilpentaeritritol. Esta realización se realiza preferentemente mediante polímeros de ácido poliacrílico de tipo policarbofil de acuerdo con USP.

En otra realización preferente, como agente reticulante están presentes derivados alilo de polioles, tales como alilsacarosa o alilpentaeritritol, siendo menos preferente el divinilglicol (1,5-hexadien-3,4-diol). Esta realización se realiza preferentemente mediante polímeros de ácido poliacrílico de tipo carbómero de acuerdo con USP o Ph. Eur.

- 40 Los agentes reticulantes que tienen al menos un enlace doble polimerizable y al menos un grupo funcional capaz de reaccionar con otros grupos funcionales de una o más de las unidades de repetición del polímero (B) incluyen N-metilolacrilamida, acrilato de glicidilo y similares.

- 45 Los agentes reticulantes adecuados que tienen al menos dos grupos funcionales capaces de reaccionar con otros grupos funcionales de una o más de las unidades de repetición del polímero (B) incluyen glioxal; polioles como etilenglicol; poliaminas como alquilendiaminas (por ejemplo, etilendiamina), polialquilenpoliaminas, poliepóxidos, di- o poli-glicidil éteres y similares.

- 50 Los agentes reticulantes metálicos polivalentes adecuados que pueden formar reticulantes iónicos incluyen óxidos, hidróxidos y sales de ácidos débiles (por ejemplo, carbonato, acetato y similares) de metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio, calcio) y zinc, incluyendo, por ejemplo, óxido de calcio y diacetato de zinc.

De todos estos tipos de agentes reticulantes, son especialmente preferentes para su uso aquí derivados de diol y de poliol, más específicamente aquellos seleccionados del grupo consistente en alilsacarosa, alilpentaeritritol, divinilglicol, divinil polietilen glicol y ésteres de ácido (met)acrílico de dioles.

- 5 En una realización preferente, la composición monomérica de la cual se deriva el polímero fisiológicamente aceptable (B) comprende el agente reticulante en una cantidad de como máximo un 1,0 mol%, en especial de como máximo un 0,1 mol%, en particular de como máximo aproximadamente un 0,01 mol% y con especial preferencia de como máximo un 0,005 mol% con respecto a todos los monómeros que forman el polímero (B).
- 10 En una realización preferente, el polímero fisiológicamente aceptable (B) es un homopolímero de ácido acrílico, opcionalmente reticulado, preferentemente con alilsacarosa o alilpentaeritritol, en particular con alilpentaeritritol. En otra realización preferente, el polímero fisiológicamente aceptable (B) es un copolímero de ácido acrílico y un acrilato de alquilo(C₁₀-C₃₀), opcionalmente reticulado, preferentemente con alilpentaeritritol. En otra realización preferente, el polímero fisiológicamente aceptable (B) es un llamado interpolímero, esto es un homopolímero de ácido acrílico, opcionalmente reticulado, preferentemente con alilsacarosa o alilpentaeritritol, o un copolímero de ácido acrílico y acrilato de alquilo(C₁₀-C₃₀), opcionalmente reticulado, preferentemente con alilpentaeritritol que contiene un copolímero en bloque de polietilenglicol y un ácido alcanoico de cadena larga, preferentemente un ácido alcanoico(C₈-C₃₀). Los polímeros de este tipo son comerciales, por ejemplo bajo la marca Carbopol®.
- 15 En otra realización preferente, el polímero (B), preferentemente la forma de dosificación según la invención, no contiene un copolímero en bloque de polietilenglicol y un éster de ácido alcanoico.
- 20 Cuando el polímero (B) es un interpolímero, preferentemente tiene una viscosidad en solución al 1,0% en peso a pH 7,5 en el rango de 47.000 a 77.000 mPa·s, en especial de 52.000 a 72.000 mPa·s, en particular de 57.000 a 67.000 mPa·s.
- 25 Preferentemente, al menos algunos de los grupos funcionales aniónicos contenidos en el polímero fisiológicamente aceptable (B) están presentes en forma neutralizada, es decir, no están en sus formas protonadas, sino que, en vez de ello, son sales con cationes formadores de sal. Cationes formadores de sal adecuados incluyen metales alcalinos, amonio, amonio sustituido y aminas. En especial, al menos algunos de los grupos funcionales aniónicos, por ejemplo los aniones carboxilato y/o sulfonato, son sales de cationes potasio o sodio.
- 30 Este porcentaje de grupos funcionales aniónicos neutralizados, con respecto a la cantidad total de grupos funcionales aniónicos, se denomina aquí "grado de neutralización". En una realización preferente, el grado de neutralización está en el intervalo de 2,5±2,4%, en especial de 2,5±2,0%, en particular de 2,5±1,5%, con especial preferencia de 2,5±1,0% y con particular preferencia de 2,5±0,5%. En otra realización preferente, el grado de neutralización está en el intervalo de 35±30%, preferentemente de 35±25%, en especial de 35±20%, en particular de 35±15%, con especial preferencia de 35±10% y con particular preferencia de 35±5%. En todavía otra realización preferente, el grado de neutralización está en el intervalo de 65±30%, en especial de 65±25%, en particular de 65±20%, con especial preferencia de con especial preferencia de 65±15%, con particular preferencia de 65±10% y con total preferencia de 65±5%.
- 35
- 40 Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene un polímero fisiológicamente aceptable (B) que - contenido en al menos un 10% en peso con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica - provoca un retardo del perfil de liberación *in vitro*. El experto en la materia puede determinar fácilmente mediante experimentación rutinaria qué polímeros fisiológicamente aceptables (B) satisfacen este requisito.
- 45 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene un polímero fisiológicamente aceptable (B) que - contenido en al menos un 10% en peso con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica - provoca un retardo del perfil de liberación *in vitro* tal que, en comparación con una forma de dosificación farmacéutica que no contiene dicha cantidad de tal polímero fisiológicamente aceptable (B), después de 360 min la liberación *in vitro* se retarda relativamente en al menos un 2%, en especial en al menos un 4%, en particular en al menos un 6%, con especial preferencia en al menos un 8%, con particular preferencia en al menos un 10% y con total preferencia en al menos un 12%.
- 50 Preferentemente, la liberación *in vitro* se mide de acuerdo con las condiciones especificadas en la sección experimental. Por ejemplo, cuando una forma de dosificación comparativa que no contiene dicha cantidad del polímero fisiológicamente aceptable (B) libera *in vitro* después de 360 min por ejemplo un 34,7% del ingrediente farmacológicamente activo, la forma de dosificación farmacéutica según la invención preferentemente libera bajo las mismas condiciones como máximo un 32,7% del ingrediente farmacológicamente activo ($\Delta 2\%$).
- 55 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene un polímero fisiológicamente aceptable (B) que - contenido en al menos un 10% en peso con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica - provoca un retardo del perfil de liberación *in vitro* tal que, en comparación con una forma de dosificación farmacéutica que no contiene dicha cantidad del polímero

- fisiológicamente aceptable (B), después de 720 min la liberación *in vitro* se retarda relativamente en al menos un 2%, en especial en al menos un 4%, en particular en al menos un 6%, con especial preferencia en al menos un 8%, con particular preferencia en menos un 10% y con total preferencia en al menos un 12%.
- 5 El contenido de polímero fisiológicamente aceptable (B) varía preferentemente del 0,1% en peso al 95% en peso, en especial del 1,0% en peso al 80% en peso, en particular del 2,0% en peso al 50% en peso y con especial preferencia del 5% en peso al 30% en peso, con total preferencia del 9% en peso al 21% en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.
- 10 En una realización preferente, el contenido de polímero fisiológicamente aceptable (B) alcanza el 0,5 al 25% en peso, en especial el 1,0 al 20% en peso, en particular el 2,0 al 22.5% en peso, con especial preferencia el 3,0 al 20% en peso y con particular preferencia el 4,0 al 17,5% en peso y con total preferencia el 5,0 al 15% en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.
- 15 En una realización preferente, el contenido de polímero fisiológicamente aceptable (B) está en el rango del $10\pm 9\%$ en peso, en especial $10\pm 8\%$ en peso, en particular $10\pm 7\%$ en peso, con especial preferencia $10\pm 6\%$ en peso, con particular preferencia $10\pm 5\%$ en peso y con total preferencia $10\pm 2,5\%$ en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.
- En otra realización preferente, el contenido de polímero fisiológicamente aceptable (B) está en el rango de $15\pm 14\%$ en peso, en especial $15\pm 12,5\%$ en peso, en particular $15\pm 10\%$ en peso, con especial preferencia $15\pm 7,5\%$ en peso, con particular preferencia $15\pm 5\%$ en peso y con total preferencia $15\pm 2,5\%$ en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.
- 20 En todavía otra realización preferente, el contenido de polímero fisiológicamente aceptable (B) está en el rango de $20\pm 15\%$ en peso, en especial $20\pm 12,5\%$ en peso, en particular $20\pm 10\%$ en peso, con especial preferencia $20\pm 7,5\%$ en peso, con particular preferencia $20\pm 5\%$ en peso y con total preferencia $20\pm 2,5\%$ en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.
- 25 En una realización preferente, el polímero fisiológicamente aceptable (B) tiene un peso molecular promedio en peso (M_w) de al menos 100.000 g/mol, preferentemente de al menos 200.000 g/mol o al menos 400.000 g/mol, en especial en el rango de aproximadamente 500.000 g/mol a aproximadamente 5.000.000 g/mol y en concreto en el rango de aproximadamente 600.000 g/mol a aproximadamente 2.000.000 g/mol. Métodos adecuados para determinar el M_w son bien conocidos del experto en la materia. Por ejemplo, el M_w puede determinarse mediante cromatografía de permeación de gel (GPC).
- 30 En una realización preferente, el pK_A del polímero fisiológicamente aceptable (B) es $6,0\pm 2,0$, más preferentemente $6,0\pm 1,5$, en especial $6,0\pm 1,0$ y en particular $6,0\pm 0,5$. En otra realización preferente, el pK_A del polímero fisiológicamente aceptable (B) es $7,0\pm 2,0$, en especial $7,0\pm 1,5$, en particular $7,0\pm 1,0$ y con especial preferencia $7,0\pm 0,5$. En todavía otra realización preferente, el pK_A del polímero fisiológicamente aceptable (B) es $8,0\pm 2,0$, en especial $8,0\pm 1,5$, con especial preferencia $8,0\pm 1,0$ y con particular preferencia $8,0\pm 0,5$.
- 35 En una realización preferente, el pH (al 1% en peso en dispersión acuosa) del polímero fisiológicamente aceptable (B) es $3,0\pm 3,0$, en especial $3,0\pm 2,0$, en particular $3,0\pm 1,5$ y con especial preferencia $3,0\pm 1,0$.
- En otra realización preferente, el pH (al 1% en peso en dispersión acuosa) del polímero fisiológicamente aceptable (B) es $6,0\pm 3,0$, en especial $6,0\pm 2,0$, en particular $6,0\pm 1,5$ y con especial preferencia $6,0\pm 1,0$.
- 40 El polímero fisiológicamente aceptable (B) preferentemente tiene una viscosidad de 2.000 a 100.000 mPa·s (cp), en especial de 3.000 a 80.000 mPa·s, en particular de 4.000 a 60.000 mPa·s, medida con un viscosímetro Brookfield (RVF, 20 rpm) al 0,5% en peso en solución acuosa a pH 7,5 y 25°C.
- 45 En una realización preferente, el polímero fisiológicamente aceptable (B) tiene una viscosidad superior a 10.000 mPa·s (cp), preferentemente de al menos 11.000 mPa·s, en especial de al menos 15.000 mPa·s, en particular de al menos 20.000 mPa·s o de al menos 30.000 mPa·s, medida con un viscosímetro Brookfield (RVF, 20 rpm) al 0,5% en peso en solución acuosa a pH 7,5 y 25°C.
- 50 En una realización preferente, el polímero fisiológicamente aceptable (B) está distribuido de forma homogénea en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención. Preferiblemente, el ingrediente farmacológicamente activo (A) y el polímero fisiológicamente aceptable (B) están íntimamente y homogéneamente distribuidos en la forma de dosificación farmacéutica, de manera que la forma de dosificación farmacéutica no contiene segmentos donde o el ingrediente farmacológicamente activo (A) está presente en ausencia del polímero fisiológicamente aceptable (B) o donde el polímero fisiológicamente aceptable (B) está presente en ausencia del ingrediente farmacológicamente activo (A).

- 5 Cuando la forma de dosificación farmacéutica está recubierta, el polímero fisiológicamente aceptable (B) está distribuido homogéneamente en el núcleo de la forma de dosificación farmacéutica, es decir, preferiblemente el recubrimiento no contiene el polímero fisiológicamente aceptable (B). Sin embargo, el revestimiento de película como tal puede contener por supuesto uno o más polímeros, los cuales sin embargo, preferentemente, difieren del polímero fisiológicamente aceptable (B) contenido en el núcleo.
- 10 La forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene un óxido de polialquileno (C). El ingrediente activo (A) está presente embebido en una matriz de liberación controlada que contiene dicho óxido de polialquileno y el polímero fisiológicamente aceptable (B).
- 15 Preferentemente, el óxido de polialquileno (C) se selecciona entre óxido de polimetileno, óxido de polietileno y óxido de polipropileno, o copolímeros de los mismos.
- 20 El óxido de polialquileno (C) tiene un peso molecular promedio en peso (M_w), preferiblemente también un peso molecular viscosimétrico promedio (M_v), de al menos 200.000 g/mol o preferentemente de al menos 500.000 g/mol, en especial de al menos 1.000.000 g/mol o al menos 2.500.000 g/mol, con especial preferencia en el intervalo de entre aproximadamente 1.000.000 g/mol a aproximadamente 15.000.000 g/mol, y de manera totalmente preferente en el intervalo de entre aproximadamente 5.000.000 g/mol a aproximadamente 10.000.000 g/mol. Métodos adecuados para determinar M_w y M_v son conocidos por el experto en la materia. M_v se determina preferentemente por medidas reológicas, mientras que M_w puede determinarse por cromatografía de permeabilidad en gel (GPC).
- 25 Preferentemente, el contenido en óxido de polialquileno (C) está en el intervalo de 20 a 99% en peso, en especial de 25 a 95% en peso, en particular de 30 a 90% en peso, con especial preferencia 30 a 85% en peso, con particular preferencia de 30 a 80% en peso y en concreto de 30 a 75% en peso o de 45 a 70% en peso con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica. El contenido en óxido de polialquileno es de al menos un 20% en peso, en especial de al menos un 25% en peso, en particular de al menos un 30% en peso, con especial preferencia de al menos un 35% en peso y con total preferencia de al menos un 40%.
- 30 En una realización preferente, el contenido total de óxido de polialquileno (C) está dentro del intervalo de $25 \pm 20\%$ en peso, en especial $25 \pm 15\%$ en peso y en particular $25 \pm 5\%$ en peso. En otra realización preferente, el contenido total de óxido de polialquileno (C) está en el intervalo de $35 \pm 20\%$ en peso, en especial $35 \pm 15\%$ en peso, con especial preferencia $35 \pm 10\%$ en peso y en particular $35 \pm 5\%$ en peso. En todavía otra realización preferente adicional, el contenido total de óxido de polialquileno (C) está en el intervalo de $45 \pm 20\%$ en peso, en especial $45 \pm 15\%$ en peso, en particular $45 \pm 10\%$ en peso y en concreto $45 \pm 5\%$ en peso. En una realización preferente adicional, el contenido total de óxido de polialquileno (C) está en el intervalo de $55 \pm 20\%$ en peso, en especial $55 \pm 15\%$ en peso, en particular $55 \pm 10\%$ en peso y en concreto $55 \pm 5\%$ en peso.
- 35 En aún una realización preferente adicional, el contenido total de óxido de polialquileno (C) está en el intervalo de $65 \pm 20\%$ en peso, en especial $65 \pm 15\%$ en peso, en particular $65 \pm 10\%$ en peso y en concreto $65 \pm 5\%$ en peso. En una realización preferente adicional, el contenido total de óxido de polialquileno (C) está en el intervalo de $75 \pm 20\%$, preferentemente $75 \pm 15\%$ en peso, en especial $75 \pm 10\%$ en peso y de manera totalmente preferente $75 \pm 5\%$ en peso. En una realización preferente adicional, el contenido total de óxido de polialquileno (C) está en el intervalo de $80 \pm 15\%$ en peso, en especial $80 \pm 10\%$ en peso y de manera totalmente preferente $80 \pm 5\%$ en peso.
- 40 El óxido de polialquileno (C) puede comprender un único óxido de polialquileno con un peso molecular promedio determinado o una mezcla (combinación) de diferentes polímeros, tales como dos, tres, cuatro o cinco polímeros, por ejemplo, polímeros de la misma naturaleza química pero diferente peso molecular promedio, polímeros de diferente naturaleza química pero el mismo peso molecular promedio o polímeros de diferente naturaleza química así como diferente peso molecular.
- 45 Para el propósito de la descripción, un polialquilenglicol tiene un peso molecular de hasta 20.000 g/mol mientras que un óxido de polialquileno tiene un peso molecular de más de 20.000 g/mol. En una realización preferente, el promedio en peso de todos los pesos moleculares de todos los óxidos de polialquileno que se contienen en la forma de dosificación farmacéutica es al menos 200.000 g/mol. De esta manera, los polialquilenglicoles, si los hay, preferentemente no se toman en consideración cuando se determina el peso molecular promedio en peso del óxido de polialquileno (C).
- 50 En una realización preferente, el óxido de polialquileno (C) se distribuye homogéneamente en la forma de dosificación farmacéutica según la invención. Preferentemente, el ingrediente farmacológicamente activo (A) y el óxido de polialquileno (C) se distribuyen homogéneamente e íntimamente en la forma de dosificación farmacéutica, de manera que la forma de dosificación farmacéutica no contiene ningún segmento donde el ingrediente farmacológicamente activo (A) está presente en ausencia de óxido de polialquileno (C) o donde el óxido de polialquileno (C) está presente en ausencia del ingrediente farmacológicamente activo (A).
- 55

5 Cuando la forma de dosificación farmacéutica está recubierta, el óxido de polialquileno (C) preferentemente se distribuye de manera homogénea en el núcleo de la forma de dosificación farmacéutica, es decir, el revestimiento preferentemente no contiene óxido de polialquileno (C). Sin embargo, el revestimiento como tal puede contener por supuesto uno o más polímeros, los cuales sin embargo, preferentemente son diferentes al óxido de polialquileno (C) contenido en el núcleo.

10 El óxido de polialquileno (C) puede combinarse con uno o más polímeros diferentes seleccionados del 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(alq.)acrilato, poli(ácidos grasos hidroxil), por ejemplo poli(3-hidroxi butirato-co-3-hidroxi valerato) (Biopol[®]), poli(ácido hidroxivalérico); policaprolactona, alcohol de polivinilo, poliésteramida, succinato de polietileno, polilactona, poliglicólido, poliuretano, poliamida, poliláctido, poliacetal (por ejemplo polisacáridos opcionalmente con cadenas laterales modificadas), poliláctido/glicólido, polilactona, poliglicólido, poliortoéster, polianhídrido, polímeros en bloque de polietilenglicol y tereftalato de polibutileno (Polyactive[®]), polianhídrido (Polifeprosan), copolímeros de los mismos, copolímeros en bloque de los mismos y mezclas de al menos dos de los polímeros indicados u otros polímeros con las características anteriores.

15 Preferentemente, la dispersión del peso molecular M_w/M_n del óxido de polialquileno (C) está en el intervalo de $2,5 \pm 2,0$, en especial de $2,5 \pm 1,5$, en particular de $2,5 \pm 1,0$, con especial preferencia de $2,5 \pm 0,8$, con total preferencia de $2,5 \pm 0,6$ y en concreto de $2,5 \pm 0,4$.

20 Preferentemente, el óxido de polialquileno (C) tiene una viscosidad a 25°C de 30 a 17.600 cP, en especial de 55 a 17.600 cP, en particular de 600 a 17.600 cP y con total preferencia de 4.500 a 17.600 cP, medida al 5% en peso en disolución acuosa utilizando un viscosímetro Brookfield modelo RVF (husillo. no. 2/velocidad rotacional 2 rpm); de 400 a 4.000 cP, en especial de 400 a 800 cP o de 2.000 a 4.000 cP, medida al 2% en peso en solución acuosa utilizando el viscosímetro indicado (husillo. no.1 o 3/velocidad rotacional 10 rpm); o de 1.650 a 10.000 cP, en especial de 1.650 a 5.500 cP, 5.500 a 7.500 cP o 7.500 a 10.000 cP, medida al 1% en peso en solución acuosa utilizando el viscosímetro indicado (husillo no.2 /velocidad rotacional 2 rpm).

25 En una realización preferente, la proporción relativa en peso entre el óxido de polialquileno (C) y el polímero (B) está en el intervalo de 10:1 a 0,1:1, en especial de 9:1 a 1,25:1, en particular de 8:1 a 1,5:1, con especial preferencia de 7:1 a 1,75:1, con total preferencia de 6,5:1 a 2:1 y en concreto de 6:1 a 2,5:1.

30 En otra realización preferente, la proporción relativa en peso entre el óxido de polialquileno (C) y el polímero (B) está en el intervalo de 20:1 a 1:20, en especial de 10:1 a 1:10, en particular de 7:1 a 1:5, con especial preferencia de 5:1 a 1:1, con total preferencia de 4:1 a 1,5:1 y en concreto de 3:1 a 2:1. En una realización preferente, la proporción relativa en peso entre el óxido de polialquileno (C) y el polímero (B) está en el intervalo de 10:1 a 5:1, en especial de 8:1 a 5:1 y en particular de 7:1 a 5:1.

35 Preferentemente, la proporción relativa en peso entre el óxido de polialquileno (C) y el ingrediente farmacológicamente activo (A) es al menos 0,5:1, en especial 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; con especial preferencia al menos 10:1 o al menos 15:1, con particular preferencia al menos 20:1, con total preferencia al menos 30:1 y en concreto al menos 40:1. En una realización preferente, la proporción relativa en peso entre el óxido de polialquileno (C) y el ingrediente farmacológicamente activo (A) está en el intervalo de 3:1 a 50:1, en especial de 3:1 a 40:1 y en particular 3:1 a 30:1.

40 Además del ingrediente farmacológicamente activo (A), el polímero fisiológicamente aceptable (B) y el óxido de polialquileno (C), la forma de dosificación farmacéutica según la invención puede contener ingredientes adicionales, por ejemplo uno o más excipiente(s) farmacéutico(s) convencional(es), por ejemplo cargas, deslizantes, ligantes, agentes granuladores, agentes anti-endurecimiento, lubricantes, saborizantes, colorantes y/o conservantes.

45 Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica contiene al menos un lubricante.

Los lubricantes especialmente preferentes se seleccionan de

- 50 – estearato de magnesio y ácido esteárico;
- glicéridos de ácidos grasos, incluyendo monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos y mezclas de los mismos; preferentemente de ácidos grasos C6 a C22; especialmente preferentes son glicéridos parciales de ácidos grasos C16 a C22, como behenato de glicerol, palmitoestearato de glicerol y monoestearato de glicerol;
- 55 – polioxietilenglicérol ésteres de ácidos grasos, tales como mezclas de mono-, di- y triésteres de glicerol y di- y monoésteres de macrogols con pesos moleculares en el rango de 200 a 4.000 g/mol, por ejemplo macrogolglicerol-caprilocaprato, macrogolglicerol-laurato, macrogolglicerol-cocoato, macrogolglicerol-

- linoleato, macrogol-20-glicerol-monoestearato, macrogol-6-glicerol-caprilocaprato, macrogolglicerol-oleato; macrogolglicerol-estearato, macrogolglicerol-hidroxiestearato y macrogolglicerol-rizinoleato;
- 5
- glicéridos poliglicolizados, como el conocido y comercial bajo la marca "Labrasol";
 - alcoholes grasos lineales o ramificados, tales como cetil alcohol, estearil alcohol, cetilestearil alcohol, 2-octildodecan-1-ol y 2-hexildecán-1-ol;
 - polietilenglicoles con un peso molecular entre 10.000 y 60.000 g/mol; y
 - ceras sintéticas o semi-sintéticas naturales, preferentemente ceras con un punto de ablandamiento de al menos 50°C, en especial de 60°C y en particular cera de carnauba y cera de abeja.
- 10
- Preferentemente, la cantidad de lubricante varía del 0,1% en peso a aproximadamente el 30% en peso, en especial en el rango del 1,0% en peso a aproximadamente el 25% en peso, en particular en el rango del 2,0% en peso a aproximadamente el 20% en peso y con especial preferencia en el rango del 5% en peso a aproximadamente el 15% en peso.
- 15
- En una realización preferente, la proporción relativa en peso entre el óxido de polialquileo (C) y el lubricante está en el rango de 4,5±2:1, en especial 4,5±1,5:1, en particular 4,5±1:1, con especial preferencia 4,5±0,5:1, con particular preferencia 4,5±0,2:1 y con total preferencia 4,5±0,1:1.
- 20
- Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica además contiene un plastificante. El plastificante mejora la capacidad de procesamiento del óxido de polialquileo (C) y, opcionalmente, también del polímero fisiológicamente aceptable (B). Un plastificante preferente es un polialquilenglicol, como polietilenglicol, triacetina, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, ceras y/o ceras microcristalinas. Los plastificantes particularmente preferentes son polietilenglicoles, como PEG 6000.
- 25
- Preferentemente, el contenido en plastificante está en el intervalo de 0,5 a 30% en peso, en especial de 1,0 a 25% en peso, en particular de 2,5 a 22,5% en peso, con especial preferencia de 5 a 20% en peso, con particular preferencia de 7,5 a 20% en peso y en concreto de 10 a 17,5% en peso con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.
- 30
- En una realización preferente, el plastificante es un polialquilenglicol cuyo contenido está en el intervalo de 10±8% en peso, en especial 10±6% en peso, con especial preferencia 10±5% en peso, en particular 10±4% en peso, con particular preferencia 10±3% en peso y en concreto 10±2% en peso con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.
- 35
- En otra realización preferente, el plastificante es un polialquilenglicol cuyo contenido está en el intervalo de 15±8% en peso, en especial 15±6% en peso, con especial preferencia 15±5% en peso, en particular 15±4% en peso, con particular preferencia 15±3% en peso y en concreto 15±2% en peso con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.
- 40
- En una realización preferente, la proporción relativa en peso entre el óxido de polialquileo (C) y el polialquilenglicol está en el intervalo de 4,2±2 : 1, en especial 4,2±1,5 : 1, con especial preferencia 4,2±1 : 1, en particular 4,2±0,5 : 1, con particular preferencia 4,2±0,2 : 1 y en concreto 4,2±0,1 : 1. Esta proporción satisface los requisitos de un alto contenido relativo de óxido de polialquileo (C) y buena capacidad de extrusión.
- 45
- En la fabricación de las formas de dosificación a partir de trozos que se obtienen al cortar el filamento del producto extruido, el peso de los trozos determina el peso de la forma de dosificación resultante. La pronunciada variación en peso de estos trozos resulta en una desviación en peso concordante de formas de dosificación del peso objetivo. La variación en peso de los trozos depende en gran medida de las propiedades superficiales del filamento de producto extruido. Un filamento con una superficie completamente lisa permite obtener trozos con una baja variación en peso. En contraste, un filamento de pelado ondulado o puntiagudo resulta en pedazos con una variación en peso más alta, incrementando así el número de rechazos. Sorprendentemente se ha encontrado que las propiedades superficiales del filamento de producto extruido pueden ser debidas a la proporción en peso entre el óxido de polialquileo y el polialquilenglicol.
- 50
- Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica además comprende un antioxidante. Los oxidantes adecuados incluyen ácido ascórbico, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), sales de ácido ascórbico, monotioglicerol, ácido fosforoso, vitamina C, vitamina E y derivados de los mismos, benzoato de coniferilo, ácido nordihidroguajarético, ésteres de ácido gallus, bisulfito de sodio, con particular preferencia butilhidroxitolueno o butilhidroxianisol y α -tocoferol. El antioxidante se utiliza preferentemente en cantidades del 0,01 al 10% en peso, preferentemente del 0,03 al 5% en peso, en especial del 0,05 al 5% y con total preferencia del 0,05 al 2,5% en peso relativas al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.
- 55
- En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica además comprende un ácido, preferentemente ácido cítrico. La cantidad de ácido está preferentemente en el intervalo de 0,01 a aproximadamente 20% en peso, en especial en el intervalo de 0,02 a aproximadamente 10% en peso y en

- particular en el intervalo de 0,05 a aproximadamente 5% en peso y con total preferencia en el intervalo de 0,1 a aproximadamente 1,0% en peso.
- 5 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica además comprende otro polímero, preferentemente seleccionado de entre ésteres de celulosa y éteres de celulosa, en particular hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).
- Otros polímeros preferentes son copolímeros de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilooligolietilenglicol, tal como el comercial de la marca Soluplus®.
- 10 La cantidad de polímero adicional, preferentemente hidroxipropilmetilcelulosa, preferentemente varía del 0,1% en peso a aproximadamente el 30% en peso, en especial en el intervalo de 1,0% en peso a aproximadamente 20% en peso, en particular en el intervalo de 2,0% en peso a aproximadamente 15% en peso y con total preferencia en el intervalo de 7,5% en peso a aproximadamente 12,5% en peso.
- En una realización preferente, la proporción relativa en peso entre el óxido de polialquileño (C) y el polímero adicional está en el rango de $4,5 \pm 2:1$, en especial $4,5 \pm 1,5:1$, en particular $4,5 \pm 1:1$, con especial preferencia $4,5 \pm 0,5:1$, con particular preferencia $4,5 \pm 0,2:1$ y con total preferencia $4,5 \pm 0,1:1$.
- 15 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención no contiene ningún polímero adicional además del polímero fisiológicamente aceptable (B), el óxido de polialquileño (C) y opcionalmente el polietilenglicol.
- 20 La forma de dosificación farmacéutica según la invención es preferentemente una forma de dosificación oral, particularmente una tableta. También es posible, sin embargo, administrar la forma de dosificación farmacéutica a través de diferentes vías, de esta manera la forma de dosificación farmacéutica puede adaptarse alternativamente para la administración bucal, lingual, rectal o vaginal. Los implantes también son posibles. Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica es monolítica. Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica no está en forma de película ni de multiparticulado.
- 25 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es una tableta redonda. Las tabletas de esta modalidad preferentemente tienen un diámetro en el intervalo de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 30 mm, en particular en el intervalo de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 25 mm, más en particular aproximadamente de 5 mm a aproximadamente 23 mm, en concreto aproximadamente de 7 mm a aproximadamente 13 mm; y un espesor en el intervalo de aproximadamente 1,0 mm a aproximadamente 12 mm, en particular en el intervalo de aproximadamente 2,0 mm a aproximadamente 10 mm, aún más en particular de 3,0 mm a aproximadamente 9,0 mm, incluso además en concreto de aproximadamente 4,0 mm a aproximadamente 8,0 mm.
- 30 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es una tableta oblonga. Las tabletas de esta modalidad preferentemente tienen una extensión en el sentido de la longitud (extensión longitudinal) de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 30 mm, en particular en el intervalo de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 25 mm, más en particular de aproximadamente 5 mm a aproximadamente 23 mm, en concreto de aproximadamente 7 mm a aproximadamente 20 mm; y un espesor en el intervalo de aproximadamente 1,0 mm a aproximadamente 12 mm, en particular en el intervalo de aproximadamente 2,0 mm a aproximadamente 10 mm, aún más en particular de 3,0 mm a aproximadamente 9,0 mm, incluso además en concreto de aproximadamente 4,0 mm a aproximadamente 8,0 mm.
- 35 40 Preferentemente la forma de dosificación farmacéutica según la invención tiene un peso en el intervalo de 0,01 a 1,5 g, en especial en el intervalo de 0,05 a 1,2 g, con especial preferencia en el intervalo de 0,1 g a 1,0 g, en particular en el intervalo de 0,2 g a 0,9 g y en concreto en el intervalo de 0,25 g a 0,8 g.
- 45 Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención se prepara mediante extrusión en fusión, aunque también pueden emplearse otros métodos de termoformado para fabricar la forma de dosificación de la invención, como moldeado en prensa a temperatura elevada o calentamiento de tabletas que fueron fabricadas por compresión convencional en una primera etapa y después se calientan por encima de la temperatura de ablandamiento del polímero en la tableta en una segunda etapa para formar tabletas duras. En este sentido, el termoformado significa la formación o moldeado de una masa después de la aplicación de calor. En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica se termoconforma mediante extrusión en fusión en caliente.
- 50 55 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica se prepara por extrusión en fusión, preferentemente mediante una extrusora de tornillos gemelos. La extrusión en fusión preferentemente proporciona un filamento extruido por fusión que se corta preferentemente en monolitos, los cuales luego se comprimen y se conforman en tabletas. En este sentido, el término "tabletas" preferentemente no debe entenderse como formas de dosificación realizadas por compresión de polvo o gránulos (*compressi*) sino más

bien como en una forma extrusionada. Preferentemente, la compresión se logra por medio de una matriz y un punzón, preferentemente de una masa monolítica obtenida por extrusión por fusión. Si se obtiene por extrusión en fusión, la etapa de compresión preferentemente se lleva a cabo con una masa monolítica a temperatura ambiente, es decir, una temperatura en el rango de 20 a 25°C. Los filamentos obtenidos por extrusión pueden o bien someterse a la etapa de compresión como tales o bien pueden cortarse antes de la etapa de compresión. Este corte puede llevarse a cabo por técnicas usuales, por ejemplo utilizando cuchillos giratorios o aire comprimido. Alternativamente, la formación puede llevarse a cabo como se describe en la EP-A 240 906, pasando el material extruido entre dos rodillos calandrados contragiratorios y conformándolo directamente en tabletas. Por supuesto también es posible someter los filamentos extruidos a la etapa de compresión o a la etapa de corte cuando aún están calientes, es decir más o menos inmediatamente después de la etapa de extrusión. La extrusión preferentemente se lleva a cabo en una extrusora de tornillos gemelos.

La forma de dosificación farmacéutica de la invención opcionalmente puede proporcionarse, parcial o completamente, con un revestimiento convencional. Las formas de dosificación de la presente invención preferentemente se revisten de una película con composiciones de revestimiento de película convencionales.

Los materiales de revestimiento adecuados son comercialmente disponibles, por ejemplo bajo las marcas Opadry® y Eudragit®.

Ejemplos de materiales adecuados incluyen ésteres de celulosa y éteres de celulosa, tales como metilcelulosa (MC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa de sodio (Na-CMC), etilcelulosa (EC), ftalato de acetato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP); poli(met)acrilatos, tales como copolímeros de aminoalquilmacrilato, copolímeros de metilmacrilato-etilacrilato, copolímeros de metilmacrilato-ácido metacrílico, copolímeros de metilmacrilato-ácido metacrílico; polímeros de vinilo, tales como polivinilpirrolidona, polivinilacetatoftalato, alcohol de polivinilo, polivinilacetato; y formadores de película naturales, tales como goma laca.

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

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

El revestimiento también puede aplicarse, por ejemplo, para mejorar la impresión estética y/o el sabor de las formas de dosificación y la facilidad para ser tragadas. El revestimiento de las formas de dosificación de la presente invención también puede servir a otros propósitos, por ejemplo mejorar la estabilidad y la vida útil. Las formulaciones de revestimiento adecuadas comprenden un polímero formador de película, por ejemplo alcohol de polivinilo o hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo hipromelosa, un plastificante, por ejemplo un glicol, por ejemplo propilenglicol o polietilenglicol, un opacificador, por ejemplo dióxido de titanio, y un alisador de película, por ejemplo talco. Disolventes de revestimiento adecuados son agua así como disolventes orgánicos. Ejemplos de disolventes orgánicos son alcoholes, por ejemplo etanol o isopropanol, cetonas, por ejemplo acetona, o hidrocarburos halogenados, por ejemplo cloruro de metileno. Opcionalmente, el revestimiento puede contener una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más ingredientes activos para proporcionar una liberación inmediata de dicho ingrediente activo (A) y por tanto un alivio inmediato de los síntomas tratados por dicho ingrediente activo (A). Las formas de dosificación revestidas de la presente invención preferentemente se preparan haciendo primero los núcleos y revistiendo posteriormente dichos núcleos utilizando técnicas convencionales, tal como revestimiento en una sartén de revestimiento.

De acuerdo a la invención, preferentemente el ingrediente activo (A) está presente embebido en una matriz de liberación controlada que contiene el polímero fisiológicamente aceptable (B) y un óxido de polialquileno (C).

La liberación controlada de un ingrediente activo de una forma de dosificación oral es conocida para el experto en la materia. Para el propósito de la descripción, la liberación controlada comprende liberación retrasada, liberación retardada, liberación sostenida, liberación extendida, liberación prolongada y similares.

Preferentemente la liberación prolongada o controlada se entiende, de acuerdo con la invención, en el sentido de un perfil de liberación en el que el ingrediente farmacológicamente activo (A) se libera durante un periodo relativamente largo con una menor frecuencia de toma para la acción terapéutica extendida. Preferentemente, el significado del término "liberación prolongada" está de acuerdo con la directriz Europea en la nomenclatura del perfil de liberación de formas de dosificación farmacéuticas (CHMP). Esto se logra en particular con la administración peroral. La expresión "liberación al menos parcialmente retrasada o prolongada" abarca de acuerdo a la invención cualquier forma de dosificación farmacéutica que asegure la liberación modificada de los opioides (A) contenidos en la misma. Las formas de dosificación farmacéuticas preferentemente comprenden formas revestidas o no revestidas de dosificación farmacéuticas, que se producen con sustancias auxiliares específicas, por procesos particulares o por una combinación de las dos opciones posibles para cambiar a propósito la velocidad de liberación o lugar de liberación

En el caso de las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo a la invención, el perfil de tiempo de liberación de una forma de liberación controlada puede modificarse por ejemplo como sigue: liberación extendida, repetición de acción de liberación, liberación prolongada y liberación sostenida.

Para el propósito de la especificación "liberación controlada" preferentemente significa un producto en el cual la liberación de compuesto activo con el tiempo se controla por el tipo y composición de la formulación. Para el propósito de la especificación "liberación extendida" preferentemente significa un producto en el cual la liberación de compuesto activo se retrasa por una demora finita, después del cual la liberación no se dificulta. Para el propósito de la especificación "repetición de acción de liberación" preferentemente significa un producto en el cual una primera porción de ingrediente activo se libera inicialmente, seguido por al menos una porción adicional de ingrediente activo que se libera posteriormente. Para el propósito de la especificación "liberación prolongada" preferentemente significa un producto en el cual la velocidad de liberación de ingrediente activo de la formulación después de la administración se ha reducido con el tiempo, para mantener la actividad terapéutica, para reducir los efectos tóxicos, o para algún otro propósito terapéutico. Para el propósito de la especificación "liberación sostenida" preferentemente significa una manera de formular una medicina de manera que se libera en el cuerpo de manera constante, durante un largo periodo de tiempo, de esta manera reduciendo la frecuencia de dosificación. Para detalles adicionales, puede hacerse referencia, por ejemplo, a K.H. Bauer, Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 6th edition, WVG Stuttgart, 1999; y Eur. Ph.

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

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

Perfiles de liberación preferentes adicionales R₇ a R₁₂ se resumen en la tabla de abajo [todos los datos en % en peso de ingrediente farmacológicamente activo (A) liberado]:

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±11,5	64,5±10,5	64,5±9,5	64,5±8,5	64,5±7,5
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

Preferentemente, el perfil de liberación de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a la presente invención es estable en almacenamiento, preferentemente en almacenamiento a temperatura elevada, por ejemplo 40°C, durante 3 meses en contenedores sellados. En este sentido "estable" significa que cuando se

compara el perfil inicial de liberación con el perfil de liberación después de almacenamiento, en cualquier punto temporal dado, los perfiles de liberación se desvían el uno del otro en no más de 20%, en especial no más del 15%, en particular no más del 10%, de forma especialmente preferente no más del 7,5%, de forma particularmente preferente no más del 5,0% y en particular no más del 2,5%.

5 Preferentemente, bajo condiciones *in vitro* la forma de dosificación farmacéutica libera después de 0,5 h del 1,0 al 35% en peso, después de 1 h del 5,0 al 45% en peso, después de 2 h del 10 al 60% en peso, después de 4 h al menos del 15% en peso, después de 6 h al menos el 20% en peso, después de 8 h al menos el 25% en peso y después de 12 h al menos el 30% en peso del ingrediente farmacológicamente activo (A) que estaba contenido originalmente en la forma de dosificación farmacéutica.

10 Las condiciones *in vitro* adecuadas son conocidas por el experto en la materia. En este sentido puede hacerse referencia a, por ejemplo, Eur. Ph. Preferentemente, el perfil de liberación se mide bajo las siguientes condiciones: aparato con paleta equipado con perforador, 75 rpm, 37±5°C, 600 ml de fluido intestinal simulado pH 6,8 (tampón fosfato) o pH 4,5. En una realización preferente, la velocidad rotacional de la paleta se aumenta a 100 rpm.

15 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención se adapta para su administración una vez al día. En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de la invención se adapta para su administración dos veces al día. En otra realización preferente adicional, la forma de dosificación farmacéutica de la invención se adapta para su administración tres veces al día.

20 Para el propósito 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 el propósito 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 horas, entre las administraciones individuales.

25 Preferentemente la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a la invención libera después de 5 h como máximo un 99%, en especial como máximo un 90%, en particular como máximo un 75% y con total preferencia como máximo un 60% del ingrediente activo (A).

30 El polímero fisiológicamente aceptable (B) es preferentemente hidrofílico, lo que significa que una matriz que contiene el polímero (B) y óxido de polialquileno (C) tiende a hincharse en contacto con fluidos acuosos después de la administración, y preferentemente resulta en una capa de gel viscosa que regula la liberación del ingrediente farmacológicamente activo.

En una realización preferente, la matriz que contiene el polímero fisiológicamente aceptable (B) y el óxido de polialquileno (C) contiene el polímero (B) en tal cantidad que,

35 a) bajo condiciones *in vitro*, la liberación del ingrediente activo (A) se retarda adicionalmente; y/o
 b) bajo exposición al agua, se acelera el proceso de hidratación de la forma de dosificación farmacéutica; durante este proceso la forma de dosificación farmacéutica forma una cubierta conteniendo agua (gel) alrededor de un núcleo seco, de manera que preferentemente durante los primeros 270 minutos la proporción núcleo/gel disminuye, mientras el volumen de dicha forma de dosificación aumenta no más del 20%, en particular no más del 10% del volumen original de la forma de dosificación;

40

en cada caso en comparación con una forma de dosificación farmacéutica comparativa idéntica donde el polímero fisiológicamente aceptable (B) se sustituye con la cantidad de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) correspondiente.

En una realización preferente particular,

45 – la forma de dosificación farmacéutica es termoformada, preferentemente mediante extrusión de fusión en caliente; y/o
 – la forma de dosificación farmacéutica tiene una resistencia a la rotura de al menos 1.500 N; y/o
 – la forma de dosificación farmacéutica se adapta para su administración una vez, dos veces o tres veces al día; y/o

50 – el ingrediente farmacológicamente activo (A) se selecciona del grupo de opioides y opiatos; y/o
 – el polímero (B) se obtiene por polimerización de una composición monomérica que comprende un agente reticulante y un monómero, seleccionado de entre ácidos carboxílicos etilénicamente insaturados y anhídridos de ácidos, ácidos sulfónicos etilénicamente insaturados y mezclas de los mismos; y/o

- el contenido de polímero (B) varía del 2,0% en peso al 50% en peso; y/o
 - el óxido de polialquileno (C) se selecciona de óxido de polimetileno, óxido de polietileno y óxido de polipropileno, o copolímeros de los mismos; con un peso molecular promedio en peso (M_w) de al menos 500.000 g/mol, en especial en el intervalo de 1.000.000 g/mol a 10.000.000 g/mol;
- 5 – y/o el contenido de óxido de polialquileno (C) es al menos un 30% en peso con respecto al peso total de la forma de dosificación.

En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención no contiene sustancias que irritan las fosas nasales y/o la faringe, es decir, sustancias que, cuando se administran a través de las fosas nasales y/o la faringe, originan una reacción física que es tan desagradable para el paciente que él/ella no desea o no puede continuar la administración, por ejemplo quemazón, o fisiológicamente contrarresta la toma del compuesto activo correspondiente, por ejemplo debido a una secreción nasal incrementada o estornudos. Ejemplos adicionales de sustancias que irritan los pasajes nasales y/o faringe son aquellas que causan quemazón, picor, urgencia de estornudar, aumentan las secreciones o una combinación de al menos dos de estos estímulos. Las sustancias correspondientes y la cantidad de las mismas utilizadas convencionalmente son conocidas por el experto en la materia. Algunas de las sustancias que irritan las fosas nasales y/o faringe se basan correspondientemente en uno o más constituyentes o una o más partes de una planta de un ingrediente farmacológicamente activo de sustancia caliente. Los ingredientes farmacológicamente activos de sustancia caliente correspondientes son bien conocidos del experto en la materia y se describen, por ejemplo, en "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" por Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2nd., edición revisada, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1982, páginas 82 y sig. La descripción correspondiente se introduce aquí como una referencia y se considera parte de la descripción.

Además la forma de dosificación farmacéutica según la invención preferentemente no contiene antagonistas para el ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente no contiene antagonistas contra sustancias psicotrópicas, en particular no contiene antagonistas contra los opioides (A). Los antagonistas adecuados para un ingrediente farmacológicamente activo dado (A) son conocidos del experto en la materia y pueden estar presentes como tales o en la forma de derivados correspondientes, en particular ésteres o éteres, o en cada caso en la forma de compuestos fisiológicamente aceptables correspondientes, en particular en la forma de sales o solvatos de los mismos. La forma de dosificación farmacéutica de la invención preferentemente no contiene antagonistas seleccionados de entre el grupo consistente en naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalida, nalmexona, nalorfina o nalufina, en cada caso opcionalmente en forma de un compuesto fisiológicamente aceptable correspondiente, en particular en forma de base, sal o solvato; y no contiene neurolépticos, por ejemplo un compuesto seleccionado de entre el grupo que comprende haloperidol, prometacina, flufenazina, perfenazina, levomepromazina, tioridazina, perazina, clorpromazina, clorprotixina, zuclopentixol, flupentixol, protipendil, zotepina, benperidol, pipamperona, melperona y bromperidol.

Además la forma de dosificación farmacéutica según la invención preferentemente no contiene eméticos. Los eméticos son conocidos del experto en la materia y pueden estar presentes como tal o en la 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 de acuerdo a la invención preferentemente no contiene eméticos basados en uno o más constituyentes de raíz de ipecacuanha (ipecac), por ejemplo basado en el constituyente emetina, por ejemplo tal como se describen en "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" por Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2nd, edición revisada, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1982. La descripción bibliográfica correspondiente se introduce aquí como una referencia y se considera parte de la descripción. Por tanto, la forma de dosificación farmacéutica de la invención preferentemente no contiene apomorfina como emético.

Finalmente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención también preferentemente no contiene sustancias amargas. Las sustancias amargas y sus cantidades efectivas de uso pueden encontrarse en US-2003/0064099 A1, de la cual la descripción correspondiente podría ser considerada la descripción de la presente solicitud y se introduce aquí como una referencia. Ejemplos de sustancias amargas son aceites aromáticos, tales como aceite de menta, aceite de eucalipto, aceite de almendra amarga, mentol, sustancias aromáticas frutales, sustancias de aroma de limón, naranja, lima, pomelo o mezclas de los mismos, y/o benzoato de denatonio.

Así, la forma de dosificación farmacéutica de la invención preferentemente no contiene sustancias que irritan las fosas nasales y/o faringe, ni antagonistas para el ingrediente farmacológicamente activo (A), ni eméticos, ni sustancias amargas.

La forma de dosificación farmacéutica según la invención tiene una resistencia a la rotura de al menos 500 N.

- La forma de dosificación farmacéutica según la invención es preferentemente resistente a la manipulación. Preferentemente, la resistencia a la manipulación se logra en base a las propiedades mecánicas de la forma de dosificación farmacéutica, de manera que se evita la trituración o al menos se impide sustancialmente. De acuerdo a la invención, el término trituración significa la pulverización de la forma de dosificación farmacéutica utilizando medios convencionales usualmente disponibles para un abusador, por ejemplo una mano de mortero y mortero, un martillo, un mazo u otro medio convencional para pulverizar bajo la acción de fuerza. De esta manera, la resistencia a la manipulación preferentemente significa que la pulverización de la forma de dosificación farmacéutica utilizando medios convencionales se evita o al menos se impide sustancialmente.
- 5
- 10 Preferentemente, las propiedades mecánicas de la forma de dosificación farmacéutica de la invención, en particular su resistencia a la rotura, esencialmente se basan en la presencia y distribución espacial del polímero (B) y el óxido de polialquileno (C), aunque su mera presencia típicamente no es suficiente para lograr dichas propiedades. Las propiedades mecánicas ventajosas de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención pueden no lograrse automáticamente al procesar simplemente el ingrediente farmacológicamente activo (A), el polímero (B), el óxido de polialquileno (C) y opcionalmente los excipientes adicionales mediante métodos convencionales de preparación de formas de dosificación farmacéuticas. De hecho, los aparatos usualmente adecuados deben seleccionarse para la preparación y los parámetros de procesamiento críticos deben ajustarse, particularmente presión/fuerza, temperatura y tiempo. De esta manera, incluso si se utilizan aparatos convencionales, los protocolos de proceso usualmente deben adaptarse para satisfacer los criterios requeridos.
- 15
- 20
- En general, las formas de dosificación que presentan las propiedades deseadas sólo pueden obtenerse si, durante la preparación de la forma de dosificación,
- los componentes adecuados
 - en las cantidades adecuadas
- 25 se exponen a
- una presión suficiente
 - una temperatura suficiente
 - durante un periodo de tiempo suficiente.
- 30 Así, sin considerar el aparato utilizado, los protocolos de proceso deben adaptarse para satisfacer los criterios requeridos. Por tanto, la resistencia a la rotura es independiente de la composición.
- La forma de dosificación farmacéutica según la invención tiene una resistencia a la rotura de al menos 500 N, preferentemente de al menos 600 N, en especial de al menos 700 N, en particular de al menos 800 N, con especial preferencia de al menos 1.000 N, con particular preferencia de al menos 1.250 N y en concreto de al menos 1.500 N.
- 35 La "resistencia a la rotura" (resistencia a aplastado) de una forma de dosificación farmacéutica es conocida por el experto. En este sentido puede hacerse referencia a, por ejemplo, W.A. Ritschel, *Die Tablette*, 2. Auflage, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2002; H Liebermann *et al.*, *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*, Vol. 2, Informa Healthcare; 2 edition, 1990; y *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Informa Healthcare; 1 edition.
- 40 Para el propósito de la descripción, la resistencia a la rotura se define preferentemente como la cantidad de fuerza es decir necesaria para fracturar la forma de dosificación farmacéutica (= fuerza de rotura). Así, para el propósito de la descripción, la forma de dosificación farmacéutica preferentemente no tiene la resistencia a la rotura deseada cuando se rompe, es decir, se fractura en al menos dos partes independientes que se separan la una de la otra. En otra realización preferente, sin embargo, la forma de dosificación farmacéutica se considera como rota si la fuerza disminuye en un 25% (valor umbral) de la fuerza más alta medida durante la medición (ver abajo).
- 45
- Las formas de dosificación farmacéuticas según la invención se distinguen de las formas de dosificación farmacéuticas convencionales en que, debido a su resistencia a la rotura, no pueden pulverizarse por la aplicación de una fuerza con medios convencionales, por ejemplo con una mano de mortero y mortero, un martillo, un mazo u otros medios usuales para la pulverización, en dispositivos particulares desarrollados para este propósito (aplastadores de tableta). En este sentido "pulverización" significa despedazar en partículas pequeñas que inmediatamente liberarían el ingrediente farmacológicamente activo (A) en un medio adecuado. El evitar la pulverización virtualmente descarta el abuso oral o parenteral, en particular intravenoso o nasal.
- 50
- 55 Las tabletas convencionales típicamente tienen una resistencia a la rotura muy por debajo de 200 N en cualquier dirección de extensión. La resistencia a la rotura de tabletas redondas convencionales puede

estimarse de acuerdo a la siguiente fórmula empírica: *Resistencia a la rotura* [en N] = $10 \times \text{Diámetro de la Tableta}$ [en mm]. Así, de acuerdo a dicha fórmula empírica, una tableta redonda con una resistencia a la rotura de al menos 300 N requeriría un diámetro de al menos 30 mm. Tal tableta, sin embargo, no se podría tragar. La fórmula empírica anterior preferentemente no se aplica a las formas de dosificación farmacéuticas de la invención, que no son convencionales sino especiales.

Además, la fuerza de masticado promedio real es de aproximadamente 220 N (compárese, por ejemplo, P.A. Proeschel y col., *J Dent Res*, 2002, 81(7), 464-468). Esto significa que las tabletas convencionales con una resistencia a la rotura muy por debajo de 200 N pueden aplastarse por masticado natural, mientras que las formas de dosificación farmacéuticas según la invención no.

Además, cuando se aplica una aceleración gravitacional de aproximadamente $9,81 \text{ m/s}^2$, 500 N corresponden a una fuerza gravitacional de más de 50 kg, es decir, las formas de dosificación farmacéuticas de la invención preferentemente pueden soportar un peso de más de 50 kg sin pulverizarse.

Los métodos para medir la resistencia a la rotura de una forma de dosificación farmacéutica son conocidos del experto en la materia. Los dispositivos adecuados son comercialmente disponibles.

Por ejemplo, la resistencia a la rotura (resistencia a aplastado) puede medirse de acuerdo con Eur. Ph. 5.0, 2.9.8 o 6.0, 2.09.08 "Resistance to Crushing of Tablets". La prueba tiene el propósito de determinar, bajo condiciones definidas, la resistencia al aplastado de tabletas, medida por la fuerza necesaria para destruirlas por aplastamiento. El aparato consiste de 2 mandíbulas, una frente a la otra, una de las cuales se mueve hacia la otra. Las superficies planas de las mandíbulas son perpendiculares a la dirección de movimiento. Las superficies de aplastado de las mandíbulas son planas y más largas que la zona de contacto con la tableta. El aparato se calibra utilizando un sistema con una precisión de 1 Newton. La tableta se coloca entre las mandíbulas, teniendo en cuenta, donde sea aplicable, la forma, la marca de rompimiento y la inscripción; para cada medición, la tableta se orienta en la misma manera con respecto a la dirección de aplicación de la fuerza (y la dirección de extensión en la cual la resistencia a la rotura va a medirse). La medición se lleva a cabo en 10 tabletas, teniendo cuidado de que todos los fragmentos de tabletas se hayan retirado antes de cada determinación. El resultado se expresa como los valores promedio, mínimo y máximo de las fuerzas medidas, todas expresadas en Newton.

Una descripción similar de la resistencia a la rotura (fuerza de rotura) puede encontrarse en la USP. La resistencia a la rotura puede medirse alternativamente de acuerdo con el método descrito ésta, donde se establece que la resistencia a la rotura es la fuerza requerida para causar que una tableta falle (es decir, se rompa) en un plano específico. Las tabletas generalmente se colocan entre dos pletinas, una de las cuales se mueve para aplicar suficiente fuerza a la tableta para causar fractura. Para tabletas redondas (sección transversal circular), convencionales, la carga ocurre se produce a través de su diámetro (algunas veces referida como carga diametral), y la fractura en el plano. La fuerza de rotura de las tabletas comúnmente se denomina dureza en la literatura farmacéutica; sin embargo, el uso de este término es engañoso. En ciencia de materiales, el término dureza se refiere a la resistencia de una superficie a la penetración o hendidura por una sonda pequeña. El término resistencia al aplastado también se utiliza frecuentemente para describir la resistencia de tabletas a la aplicación de una carga de compresión. Aunque este término describe la naturaleza real de la prueba más exactamente de lo que lo hace dureza, implica que las tabletas actualmente se aplastan durante la prueba, que con frecuencia no es el caso.

Alternativamente, la resistencia a la rotura (resistencia al aplastamiento) puede medirse de acuerdo con WO 2005/016313, WO 2005/016314 y WO 2006/082099, que puede considerarse como una modificación del método descrito en Eur. Ph. El aparato utilizado para la medición es preferentemente un probador de materiales "Zwick Z 2.5", $F_{\text{max}} = 2,5 \text{ kN}$ con una extracción máxima de 1.150 mm, que se establecería con una columna y un husillo, un espacio detrás de 100 mm y una velocidad de prueba ajustable entre 0,1 y 800 mm/min junto con software testControl. La medición se realiza utilizando un pistón de presión con inserciones de atornillado y un cilindro (diámetro 10 mm), un transductor de fuerza, $F_{\text{max}} = 1 \text{ kN}$, diámetro = 8 mm, clase 0.5 de 10 N, clase 1 de 2 N para ISO 7500-1, con certificado de prueba del fabricante M de acuerdo a DIN 55350-18 (fuerza burda Zwick $F_{\text{max}} = 1.45 \text{ kN}$) (todos los aparatos de Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Alemania) con Orden No BTC-FR 2.5 TH. D09 para el probador, de orden No BTC-LC 0050N. P01 para el transductor de fuerza, de orden No BO 70000 S06 para el dispositivo centrador.

En una realización preferente de la invención, la resistencia a la rotura se mide por medio de un probador de resistencia a la rotura, por ejemplo Sotax[®], tipo HT100 o tipo HT1 (Allschwil, Suiza). Ambos, Sotax[®] HT100 y Sotax[®] HT1 pueden medir la resistencia a la rotura de acuerdo a dos principios de medición diferentes: velocidad constante (donde la mandíbula de prueba se mueve a una velocidad constante ajustable de 5-200 mm/min) o fuerza constante (donde la mandíbula de prueba incrementa la fuerza linealmente ajustable de 5-100 N/s). En principio, ambos principios de medición son adecuados para medir la resistencia a la rotura de la forma de dosificación farmacéutica de la invención. Preferentemente, la resistencia a la rotura se mide a velocidad constante, preferentemente a una velocidad constante de 120 mm/min.

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

5 La forma de dosificación farmacéutica según la invención preferentemente tiene resistencia mecánica sobre un amplio intervalo de temperaturas, además de la resistencia a la rotura (resistencia a aplastamiento), opcionalmente también suficiente dureza, resistencia a impacto, elasticidad de impacto, 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 hacer virtualmente imposible la pulverización por masticado natural, molienda en mortero, martilleo, etc. Así, preferentemente, en la dirección de extensión E_1 , la resistencia comparativamente alta a la rotura de la forma de dosificación farmacéutica de la invención se mantiene incluso a bajas o muy bajas temperaturas, por ejemplo, cuando la forma de dosificación farmacéutica se enfría inicialmente para incrementar su fragilidad, por ejemplo a temperaturas por debajo de -25°C, por debajo de -40°C o aún en nitrógeno líquido.

15 La forma de dosificación farmacéutica según la invención se caracteriza por un cierto grado de resistencia a la rotura. Esto no significa que la forma de dosificación farmacéutica deba también mostrar un cierto grado de dureza. La dureza y resistencia a la rotura son propiedades físicas diferentes. Por tanto, la resistencia a la manipulación de la forma de dosificación farmacéutica no depende necesariamente de su dureza. Por ejemplo, debido a su resistencia a la rotura, resistencia al impacto, módulo de elasticidad y resistencia a la tracción, respectivamente, la forma de dosificación farmacéutica preferentemente puede deformarse, por ejemplo plásticamente, cuando se ejerce una fuerza externa, por ejemplo utilizando un martillo, pero no puede pulverizarse, es decir, triturarse en un alto número de fragmentos. En otras palabras, 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.

25 Así, en el sentido de la descripción, una forma de dosificación farmacéutica que se deforma cuando se expone a una fuerza en una dirección particular de extensión pero que no se rompe (deformación plástica o flujo plástico) preferentemente se considera que tiene la resistencia a la rotura deseada en dicha dirección de extensión.

30 Se ha encontrado sorprendentemente, sin embargo, que las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo a la invención, debido a la presencia del polímero fisiológicamente aceptable (B), demuestran propiedades mecánicas que son aún superiores a las propiedades mecánicas de las formas de dosificación resistentes a la manipulación convencionales, con una resistencia a la rotura incrementada tal como se describe en 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, WO 2008/107149 y WO2009/092601. Sorprendentemente se ha encontrado que la resistencia mecánica de las formas de dosificación farmacéuticas se incrementa en comparación con las formas de dosificación farmacéuticas comparativas que tienen la misma composición pero donde el polímero fisiológicamente aceptable (B) no comprende grupos funcionales aniónicos tal como hidroxipropilmetilcelulosa.

40 Dichas propiedades mecánicas superiores parecen dar como resultado básicamente una dureza incrementada y/o una deformabilidad reducida cuando se exponen a una fuerza externa. En particular, cuando se mide la resistencia a la rotura de las formas de dosificación farmacéuticas de la invención mediante un dispositivo de ensayo de resistencia a la rotura equipado con mandíbulas planas, las formas de dosificación farmacéuticas según la invención preferentemente no se rompen, incluso aunque la fuerza ejercida alcance 1.500 N, es decir, las formas de dosificación farmacéuticas preferentemente tienen una resistencia a la rotura de al menos 1.500 N.

45 Además, bajo estas circunstancias, es decir, cuando las formas de dosificación farmacéuticas se someten a una fuerza de 1.500 N en un dispositivo de ensayo de la resistencia a la rotura (Zwick) equipado con mandíbulas planas, las dimensiones de las formas de dosificación farmacéuticas en la dirección de la fuerza preferentemente disminuyen en no más del 75% o en no más del 70% de las dimensiones originales, en especial en no más del 65% o no más del 60%, en particular en no más del 55% o no más del 50%, con especial preferencia en no más del 45% o no más del 40%, con particular preferencia en no más del 35% o no más del 30%, con total preferencia en no más del 25% o no más del 20% y en concreto en no más del 15% o no más del 10% de las dimensiones originales. Por ejemplo, una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a la invención con una altura de por ejemplo 5 mm y exponiéndose a una fuerza de 1.500 N en un dispositivo de ensayo de la resistencia a la rotura equipado con mandíbulas planas se comprime y deforma a una muestra durante la medida, la altura de tal muestra preferentemente es todavía al menos el 65% de 5 mm, es decir 3,25 mm.

55 Cuando las formas de dosificación farmacéuticas se someten a una fuerza de 1.000 N en un dispositivo de ensayo de la resistencia a la rotura equipado con mandíbulas planas, las dimensiones de las formas de dosificación farmacéuticas en la dirección de la fuerza preferentemente disminuyen en no más del 60% de las dimensiones originales, en especial en no más del 55%, en particular en no más del 50%, con especial

preferencia en no más del 45%, con particular preferencia en no más del 40%, con total preferencia en no más del 35% y concretamente en no más del 30%, no más del 25%, no más del 20%, no más del 15% o no más del 10% de las dimensiones originales.

5 Cuando las formas de dosificación farmacéuticas se someten a una fuerza de 800 N en un dispositivo de ensayo de la resistencia a la rotura equipado con mandíbulas planas, las dimensiones de las formas de dosificación farmacéuticas en la dirección de la fuerza preferentemente disminuyen en no más del 40% de las dimensiones originales, en especial en más del 35%, en particular en no más del 30% y con especial preferencia en no más del 25%, no más del 20%, no más del 15% o no más del 10% de las dimensiones originales.

10 La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a la invención contiene el polímero fisiológicamente aceptable (B), el cual debido a sus grupos funcionales aniónicos, preferentemente es un polímero hidrofílico. Los polímeros hidrofílicos tienden a hincharse rápidamente al contacto con un medio acuoso, acelerando así la hidratación de una matriz en la cual están embebidos. La forma de dosificación farmacéutica de la invención se caracteriza por tal proceso de hidratación acelerado. Sorprendentemente, sin embargo, la liberación del ingrediente farmacológicamente activo (A) no se acelera por este proceso, sino que, en su lugar, se retarda adicionalmente. Además, la forma de dosificación farmacéutica de la invención se caracteriza por un proceso de hidratación durante el cual la forma de dosificación farmacéutica forma una cubierta que contiene agua (gel) alrededor de un núcleo seco, de manera que la proporción núcleo/gel disminuye mientras el volumen de dicha forma de dosificación no aumenta visiblemente.

15 20 Esto incluye grados ligeros de cambio de volumen, pero en comparación con procesos de hidratación convencionales de polímeros hidrofílicos, que se hinchan al contacto con un medio acuoso, el volumen de la forma de dosificación farmacéutica substancialmente no cambia durante el proceso de hidratación.

Una forma de realización preferente de la invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica resistente a la manipulación con un perfil de liberación retardada, especialmente una forma de dosificación oral resistente a la manipulación con un perfil de liberación retardada, en particular una tableta resistente a la manipulación con un perfil de liberación retardada, que comprende al menos un ingrediente farmacéuticamente activo (A) (compuesto farmacológicamente activo) de potencial abuso.

25 30 La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a la invención puede producirse por procesos diferentes, los particularmente preferidos se explican en mayor detalle abajo. Procesos adecuados ya se han descrito en la técnica anterior. En este sentido puede hacerse referencia a, por ejemplo, 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 también se refiere a formas de dosificación farmacéuticas que se obtienen por cualquiera de los procesos descritos abajo.

35 En general, el proceso para la producción de la forma de dosificación farmacéutica según la invención preferentemente comprende las siguientes etapas:

- a) mezclar todos los ingredientes;
- b) opcionalmente pre-conformar la mezcla obtenida en la etapa (a), preferentemente aplicando calor y/o fuerza a la mezcla obtenida en la etapa (a), preferentemente de forma que la cantidad de calor suministrada para calentar el óxido de polialquileño (C) no sea suficiente para alcanzar su punto de ablandamiento;
- 40 c) endurecer la mezcla aplicando calor y fuerza, siendo posible suministrar el calor durante y/o antes de la aplicación de fuerza y siendo suficiente la cantidad de calor suministrada para calentar el óxido de polialquileño (C) al menos hasta su punto de ablandamiento; y entonces permitir que el material se enfríe y retirar la fuerza;
- 45 d) opcionalmente conformar individualmente la mezcla endurecida;
- e) opcionalmente conformar la forma de dosificación farmacéutica; y
- f) opcionalmente proporcionar un revestimiento de película.

50 Puede suministrarse directamente calor, por ejemplo por contacto o por medio de un gas caliente, tal como aire caliente, o con la ayuda de ultrasonidos. Puede aplicarse fuerza y/o la forma de dosificación farmacéutica puede formarse por ejemplo mediante formación directa en tabletas o con la ayuda de una extrusora adecuada, particularmente con una extrusora de tornillo equipada con dos tornillos (extrusora de tornillos gemelos) o con una extrusora de engranajes planetarios.

55 La forma final de la forma de dosificación farmacéutica puede proporcionarse durante el endurecimiento de la mezcla aplicando calor y fuerza (etapa (c)) o en una etapa subsiguiente (etapa (e)). En ambos casos, la mezcla de todos los componentes está preferentemente en estado plastificado, es decir, preferentemente, la

conformación se realiza a una temperatura al menos por encima del punto de ablandamiento del óxido de polialquileno (C). Sin embargo, la extrusión a temperaturas inferiores, por ejemplo a temperatura ambiente, también es posible y puede ser preferente.

5 La formación puede realizarse, por ejemplo, mediante una prensa de formación de tabletas comprendiendo boquilla y perforadoras de forma apropiada.

Un proceso particularmente preferente para la fabricación de la forma de dosificación farmacéutica de la invención incluye la extrusión en fusión en caliente. En este proceso, la forma de dosificación farmacéutica de la invención se produce mediante termoconformado con la ayuda de una extrusora, preferiblemente sin que sea observable una consecuente decoloración del material extruido.

10 Este proceso se caracteriza en que

- a) todos los componentes se mezclan,
- b) la mezcla resultante se calienta en la extrusora al menos hasta el punto de ablandamiento del óxido de polialquileno (C) y se extruye a través del orificio de salida de la extrusora por aplicación de una fuerza,
- 15 c) el material extruido aún plástico se conforma de manera individual y se conforma en la forma de dosificación farmacéutica o
- d) el material extruido enfriado y opcionalmente conformado de manera individual recalentado se conforma en la forma de dosificación farmacéutica.

La mezcla de los componentes en la etapa a) del proceso también puede realizarse en la extrusora.

20 Los componentes también pueden mezclarse en un mezclador conocido por el experto en la materia. El mezclador puede ser, por ejemplo, un mezclador de rodillo, de agitación, de cizalla o forzado.

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

25 El proceso de acuerdo con la invención requiere el uso de extrusoras adecuadas, preferentemente extrusoras de tornillos. Son particularmente preferentes las extrusoras de tornillo con dos tornillos (extrusora de tornillos gemelos).

30 Preferentemente la extrusión se lleva a cabo de manera que la expansión del filamento debido a la extrusión no es más del 30%, es decir, que cuando se utiliza una boquilla con un orificio interior de un diámetro de por ejemplo 6 mm, el filamento extruido debe tener un diámetro de no más de 8 mm. En especial, la expansión del filamento es de no más del 25%, aún más preferentemente no más del 20%, con especial preferencia no más del 15% y en particular no más del 10%.

Preferentemente, la extrusión se lleva a cabo en ausencia de agua, es decir, no se añade agua. Sin embargo, pueden estar presentes trazas de agua (por ejemplo, debidas a la humedad atmosférica).

35 La extrusora preferentemente comprende al menos dos zonas de temperatura, donde el calentamiento de la mezcla al menos hasta el punto de ablandamiento del óxido de polialquileno (C) se produce en la primera zona, que está aguas abajo de una zona de alimentación, y opcionalmente una zona de mezclado. El rendimiento de la mezcla es preferentemente de 1,0 kg a 15 kg/hora. En una realización preferente, el rendimiento es de 1 a 3,5 kg/hora. En otra realización preferente, el rendimiento es de 4 a 15 kg/hora.

40 En una realización preferente, la presión en la cabeza de la boquilla está en el intervalo de 25 a 100 bar. La presión en la cabeza de la boquilla puede ajustarse, entre otras, mediante la geometría de la boquilla, el perfil de temperatura y la velocidad de extrusión.

45 La geometría de boquilla o la geometría de los orificios se seleccionan libremente. La boquilla o los orificios pueden mostrar de acuerdo a lo anterior una sección transversal redonda, oblonga u oval, donde la sección transversal redonda preferentemente tiene un diámetro de 0,1 mm a 15 mm y la sección transversal oblonga preferentemente tiene un máximo de extensión longitudinal de 21 mm y una extensión transversal de 10 mm. Preferentemente, la boquilla o los orificios tienen una sección transversal redonda. La cubierta de la extrusora utilizada de acuerdo con la invención puede calentarse o enfriarse. El control de temperatura correspondiente, es decir, calentamiento o enfriamiento, se ordena de manera que la mezcla a extruir tiene al menos una temperatura promedio (temperatura de producto) correspondiente a la temperatura de ablandamiento del óxido de polialquileno (C) y no se eleva por encima de una temperatura a la cual el ingrediente farmacológicamente activo (A) a procesar pueda deteriorarse. Preferentemente, la temperatura de la mezcla a extruir se ajusta por debajo de 180°C, preferentemente por debajo de 150°C, pero al menos a la

temperatura de ablandamiento del óxido de polialquileno (C). Temperaturas de extrusión típicas son 120°C y 130°C.

5 En una realización preferente, el par de torsión de la extrusora está en el rango de 30 a 95%. El par de torsión de la extrusora puede ajustarse, entre otras, por la geometría de la boquilla, el perfil de temperatura y la velocidad de extrusión.

Después de la extrusión de la mezcla fundida y enfriamiento opcional del o de los filamentos extruidos, preferentemente los materiales extruidos se conforman individualmente. Esta conformación individual preferentemente puede realizarse cortando los materiales extruidos con cuchillos revolventes o giratorios, cortadores de chorro de agua, alambres, cuchillas o con la ayuda de cortadores láser.

10 Preferentemente, el almacenamiento intermedio o final del material extruido, opcionalmente conformado de manera individual, o la forma final de la forma de dosificación farmacéutica de la invención se lleva a cabo bajo atmósfera libre de oxígeno, la cual puede lograrse, por ejemplo, mediante captadores de oxígeno.

El material extruido conformado de manera individual puede conformarse en una prensa en tabletas para impartir la forma final a la forma de dosificación farmacéutica.

15 La aplicación de fuerza en la extrusora sobre la mezcla al menos plastificada se ajusta controlando la velocidad rotacional del dispositivo transportador en la extrusora y su geometría y dimensionando el orificio de salida de manera que la presión necesaria para extruir la mezcla plastificada se consigue en la extrusora, preferentemente inmediatamente antes de la extrusión. Los parámetros de extrusión que son necesarios para cada composición particular con el fin de proporcionar una forma de dosificación farmacéutica con las propiedades mecánicas deseadas pueden establecerse mediante sencillos ensayos preliminares.

20 Por ejemplo pero no limitante, la extrusión puede realizarse en una extrusora de tornillos gemelos tipo ZSE 18 o ZSE27 (Leistritz, Nürnberg, Alemania), diámetros de tornillo de 18 o 27 mm. Pueden utilizarse tornillos de extremos excéntricos. Puede utilizarse una boquilla calentable con un orificio redondo de un diámetro de 7, 8, o 9 mm. Los parámetros de extrusión pueden ajustarse por ejemplo a los siguientes valores: velocidad rotacional de los tornillos: 120 Upm; velocidad de suministro 2 kg/h para ZSE 18 o 8 kg/h para ZSE27; temperatura del producto: delante de la boquilla 125°C y detrás de la boquilla 135°C; y temperatura de camisa: 110°C.

Preferentemente, la extrusión se realiza con extrusoras de tornillos gemelos o extrusoras de engranajes planetarios, siendo particularmente preferentes las extrusoras de tornillos gemelos (co- o contra-giratorios).

30 La forma de dosificación farmacéutica según la invención se produce preferiblemente mediante termoconformado con ayuda de una extrusora sin ninguna decoloración observable subsiguiente de los productos extruidos.

35 Para hacer la composición de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a la invención termoformable, preferentemente mediante extrusión por fusión, el óxido de polialquileno (C) está contenido preferentemente en exceso en relación al polímero fisiológicamente aceptable (B). En especial, la proporción en peso entre el óxido de polialquileno (C) y el polímero fisiológicamente aceptable (B) está en el rango de 10:1 a 1,1:1, con especial preferencia en el rango de 8:1 a 1,5:1, en particular en el rango de 7:1 a 2:1 y con particular preferencia en el rango de 6:1 a 2,5:1.

40 El proceso para la preparación de la forma de dosificación farmacéutica según la invención se realiza preferentemente en continuo. Preferentemente, el proceso incluye la extrusión de una mezcla homogénea de todos los componentes. Es particularmente ventajoso que el compuesto intermedio así obtenido, por ejemplo el filamento obtenido por extrusión, tenga propiedades uniformes. Particularmente deseables son una densidad uniforme, una distribución uniforme del ingrediente activo, propiedades mecánicas uniformes, porosidad uniforme, apariencia superficial uniforme, etc. Sólo bajo estas circunstancias la uniformidad de las propiedades farmacológicas, tal como la estabilidad del perfil de liberación, puede asegurarse y la cantidad de rechazos puede mantenerse baja.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un ingrediente farmacológicamente activo (A) para la fabricación de la forma de dosificación farmacéutica como se describe arriba para el tratamiento del dolor.

50 Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de una forma de dosificación farmacéutica como se describe arriba para evitar o dificultar el abuso del ingrediente farmacológicamente activo (A) contenido en la misma.

Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de una forma de dosificación farmacéutica como se describe arriba para evitar o dificultar la sobredosis no intencionada del ingrediente farmacológicamente activo (A) contenido en la misma.

5 En este sentido, la invención también se refiere al uso de un ingrediente farmacológicamente activo (A) como se describe arriba y/o un óxido de polialquileno (C) como se describe arriba para la fabricación de la forma de dosificación farmacéutica según la invención para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno, previniendo así una sobredosis del ingrediente farmacológicamente activo (A), particularmente debido a la trituración de la forma de dosificación farmacéutica por acción mecánica.

10 Además, la invención se refiere a un método para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno comprendiendo la administración de la forma de dosificación farmacéutica de la invención, previniendo así una sobredosis del ingrediente farmacológicamente activo (A), particularmente debido a la trituración de la forma de dosificación farmacéutica por acción mecánica. Preferentemente, la acción mecánica se selecciona del grupo consistente en masticado, molienda en un mortero, martilleo, y utilizando aparatos para pulverizar formas de dosificación convencionales farmacéuticas.

15 Los siguientes ejemplos ilustran además la invención pero no deben interpretarse como limitantes de su alcance.

Composición	I-1		I-2		I-3		C-1	
	[mg]	[% en peso]	[mg]	[% en peso]	[mg]	[% en peso]	[mg]	[% en peso]
Tramadol HCl	80,0	13,3%	80,0	13,3%	80,0	13,3%	80,0	13,3%
Óxido de polietileno 7000000	365,8	61,0%	305,8	51,0%	305,8	51,0%	365,8	61,0%
Carbopol 971P	60,0	10,0%	120,0	20,0%	60,0	10,0%	–	–
Hipromelosa 100000	–	–	–	–	60,0	10,0%	60,0	10,0%
Macrogol 6000	90,0	15,0%	90,0	15,0%	90,0	15,0%	90,0	15,0%
α-Tocoferol	1,2	0,2%	1,2	0,2%	1,2	0,2%	1,2	0,2%
Ácido cítrico (anh.)	3,0	0,5%	3,0	0,5%	3,0	0,5%	3,0	0,5%
Peso total	600,0		600,0		600,0		–	

Procedimiento general

20 El óxido de polietileno, α-tocoferol, clorhidrato de tramadol, Carbopol 971P, Macrogol 6000 e Hipromelosa (en caso del ejemplo de la invención I-3) se pesan y criban entre sí. El polvo se mezcla y dosifica de manera gravimétrica a una extrusora. La extrusión por fusión en caliente se lleva a cabo con una extrusora de tornillos gemelos del tipo Micro 27 GL 40 D (Leistritz, Nürnberg, Alemania) equipada con una boquilla redonda calentable de un diámetro de 10 mm.

25 Las siguientes condiciones de extrusión adicionales dependen de la composición del producto extruido correspondiente:

	I-1	I-2	I-3
Temperatura de la fusión	118°C	117°C	114°C
Consumo de energía (%)	69%	80%	79%
Fuerza (bar)	43 bar	56 bar	47 bar
Diámetro de filamento	11,1 mm	12,08 mm	11,2 mm
Longitud de filamento	5,3 mm	n.d.	6,2 mm

30 El producto extruido caliente se enfría en una correa transportadora y el filamento de extrusión frío se tritura para cortar piezas de 600 mg de peso cada una. Las piezas cortadas se conforman con una prensa excéntrica. Las tabletas de los ejemplos de la invención I-1, I-2 y I-3 se conforman con una herramienta formadora de tabletas con perforadora superior, perforadora inferior y boquilla para tabletas a un diámetro de 12 mm y un radio de curvatura de 9 mm.

Las tabletas de los ejemplos de la invención I-1, I-2 y I-3 tenían las siguientes dimensiones (valores promedio n = 10):

		I-1	I-2	I-3
Diámetro [mm] n = 10	Min	11,48	11,16	11,64
	Max	12,01	11,83	11,85
	Ø	11,80	11,49	11,74
Ancho [mm] n = 10	Min	5,43	5,79	6,24
	Max	6,21	6,21	6,34
	Ø	5,77	5,96	6,30

- 5 La resistencia a la rotura de las formas de dosificación farmacéuticas se mide mediante un Zwick Z 2.5 a una velocidad constante de 10 mm/min. Se considera que una tableta no supera la prueba de resistencia a la rotura cuando, durante la medida, la fuerza que cae por debajo del valor umbral de 25% de la fuerza máxima que se observa durante la medición, sin considerar si la forma de dosificación se fractura en piezas separadas o no.

Todos los valores se dan como media de 3 mediciones (n = 3).

- 10 Los resultados de las mediciones de resistencia a la rotura se representan para el ejemplo inventivo I-1 en la Figura 1, para el ejemplo inventivo I-2 en la Figura 2, para el ejemplo inventivo I-3 en la Figura 3 y para el ejemplo comparativo C-1 en la Figura 4, respectivamente. Adicionalmente, los resultados se resumen en la tabla de abajo:

Resistencia a la rotura	
I-1	> 800 N
I-2	> 1.500 N
I-3	> 1.500 N
C-1	> 1.500 N

- 15 Sorprendentemente se ha encontrado que la presencia del polímero (B) mejora sustancialmente la resistencia mecánica de las formas de dosificación de acuerdo a la invención. En particular, es evidente a partir de una comparación de los diagramas de fuerza-distancia (Figuras 1 a 4) que las formas de dosificación de acuerdo con la invención (I-1, I-2 y I-3) se deforman menos cuando se someten a fuerzas externas durante la medición de la resistencia a la rotura que el ejemplo comparativo C-1. Por ejemplo, cuando se ejerce una fuerza externa de 800 N (a una velocidad constante de 120 mm/min en dirección del diámetro) la forma de dosificación del ejemplo inventivo I-3 se comprime en aproximadamente un 14%, mientras que la forma de dosificación del ejemplo comparativo C-1 se comprime en aproximadamente un 39%.

20 **Ejemplo 2:**

De acuerdo con el Ejemplo 1, las formas de dosificación farmacéuticas se fabrican a partir de la siguiente composición (por tableta):

Composición	I-4	
Oximorfona HCl (anhidro)	80,0 mg	11,1%
Óxido de polietileno 7000000	395,4 mg	54,9%
Carbopol 971P	144,0 mg	20,0%
Macrogol 6000	95,6 mg	13,3%
α-Tocoferol	1,4 mg	0,2%
Ácido cítrico (anhidro)	3,6 mg	0,5%
Peso total	720,0 mg	

- 25 Desviándose del Ejemplo 1, la extrusión se realiza en una extrusora de tornillos gemelos de tipo Micro 27 GL 40 D (Leistritz, Nürnberg, Alemania) que se equipa con una boquilla redonda calentable con un diámetro de 8 mm.

Las siguientes condiciones de extrusión dependen de la composición del producto extruido correspondiente:

I-4	
Temperatura de la fusión	121°C
Consumo de energía (%)	79%
Fuerza (bar)	64 bar
Diámetro de filamento	9,0 mm
Longitud de filamento	9,5 mm

El producto extruido caliente se enfría en una correa transportadora y el filamento de extrusión frío se tritura para cortar piezas que pesan 720 mg cada una. Las piezas cortadas se conforman en una prensa excéntrica. Las tabletas de los ejemplos inventivos I-4 se conforman mediante un émbolo oblongo convencional (9 x 21 mm).

- 5 Las tabletas del ejemplo inventivo I-4 tenían las siguientes dimensiones (valores promedio n = 10):

		I-4
Longitud [mm] n = 10	Min	15,06
	Max	15,65
	Ø	15,35
Altura [mm] n = 10	Min	8,97
	Max	9,11
	Ø	9,04
Ancho [mm] n = 10	Min	6,37
	Max	6,97
	Ø	6,70

- 10 La resistencia a la rotura de las formas de dosificación farmacéuticas se mide de acuerdo con el Ejemplo 1. Los resultados de las mediciones de resistencia a la rotura se representan en la Figura 5. Sorprendentemente, la forma de dosificación farmacéutica del ejemplo inventivo I-4 fue capaz de soportar una fuerza de 1.500 N (n = 3) sin romperse o deformarse significativamente. Por ejemplo, cuando se ejerce una fuerza externa de 800 N (a una velocidad constante de 10 mm/min en dirección longitudinal) la forma de dosificación se comprime sólo en aproximadamente un 5%; y cuando se incrementa esta fuerza externa a 1.500 N, la forma de dosificación se comprime en aproximadamente un 15%.

Ejemplo 3:

- 15 De acuerdo con el Ejemplo 1, las formas de dosificación farmacéuticas se fabrican a partir de las siguientes composiciones (por tableta):

Composición [mg]	C-1	I-5	I-6
Tramadol HCl	80,0	80,0	80,0
Óxido de polietileno 7000000	365,8	365,8	305,8
Polietilenglicol 6000	90,0	90,0	90,0
α-Tocoferol	1,2	1,2	1,2
Ácido cítrico (anhidro)	3,0	3,0	3,0
HPMC 100000	60,0	–	–
Luquasorb B1110	–	60,0	120,0
Peso total	600,0	600,0	600,0

- 20 El perfil de disolución de las tabletas se investiga bajo las siguientes condiciones: Aparato con paleta equipado con perforador, 75 rpm, 37±5°C, 600 ml fluido intestinal simulado pH 6,8 (tampón fosfato). El perfil de liberación del tramadol se detecta espectrométricamente a 271 nm.

Los resultados se muestran en la Figura 6. Los datos se normalizan al 100% de liberación después de 24h.

- 25 La Figura 6 muestra que la liberación de tramadol de la tableta de acuerdo con el ejemplo inventivo I-5 (10% Luquasorb) se reduce significativamente en comparación con la liberación de tramadol de la tableta del ejemplo comparativo C-1. Además se reduce se emplea cuando una tableta del ejemplo inventivo I-6 (20% Luquasorb), indicando una dependencia del perfil de liberación en relación al contenido del superabsorbente Luquasorb.

- 30 Las conductas de hinchado de los ejemplos inventivos I-5, I-6 y el ejemplo comparativo C-1 se investiga a continuación bajo las siguientes condiciones: un vaso de precipitados (100 ml) se coloca sobre una escala graduada a mm y se agrega una tableta de cada grupo a temperatura ambiente. Se toma una fotografía de la tableta cada 45 min.

Los resultados del experimento de conducta de hinchado se muestran en la tabla de abajo y se representan en la Figura 7:

Diámetro [mm]	C-1			I-5			I-6		
	Núc,	Gel	Núc./Gel	Núc,	Gel	Núc./Gel	Núc,	Gel	Núc./Gel
45,0 min	4,5	5,4	0,8	5,2	6,7	0,8	5,2	7,2	0,7
90,0 min	5,7	7,5	0,8	5,0	7,5	0,7	4,5	7,5	0,6
135,0 min	5,2	8,3	0,6	5,1	8,3	0,6	4,5	8,3	0,5
180,0 min	5,1	8,3	0,6	4,6	8,2	0,6	4,2	8,2	0,5
225,0 min	5,5	9,6	0,6	4,5	8,5	0,5	4,9	10,5	0,5
270,0 min	5,7	10,7	0,5	4,7	10,3	0,5	4,0	11,0	0,4

- Estos resultados demuestran que la proporción entre el diámetro de núcleo y gel de acuerdo a los ejemplos inventivos I-5 y I-6 disminuye más rápido en comparación con la proporción entre el diámetro de núcleo y gel de acuerdo al Ejemplo C-1, indicando una hidratación más rápida de la tableta en presencia de Luquasorb. Al mismo tiempo, el volumen de la tableta de acuerdo a los ejemplos inventivos I-5 y I-6 no se incrementa en comparación con el volumen de la tableta de acuerdo al ejemplo comparativo C-1.

Ejemplo 4:

De acuerdo con el Ejemplo 1, las formas de dosificación farmacéuticas se fabrican a partir de las siguientes composiciones (por tableta):

Composición [mg]	C-1	I-7	I-8	I-9
Tramadol HCl	80,0	80,0	80,0	80,0
Óxido de polietileno 7000000	365,8	365,8	305,8	305,8
Polietilenglicol 6000	90,0	90,0	90,0	90,0
α-Tocoferol	1,2	1,2	1,2	1,2
Ácido cítrico (anhidro)	3,0	3,0	3,0	3,0
HPMC 100000	60,0	–	–	60,0
Peso total	600,0	600,0	600,0	600,0

10

El perfil de disolución de las tabletas se investiga de acuerdo al Ejemplo 3 (pH 6,8). Adicionalmente, el perfil de disolución de las tabletas se investiga a pH 1,2.

Los resultados se muestran en las Figuras 8 y 9.

- La Figura 8 muestra que la liberación de tramadol de la tableta de acuerdo a los ejemplos inventivos I-7 (10% Carbopol 971) se reduce en comparación con el perfil de liberación de la tableta de acuerdo al ejemplo comparativo C-1. Además se reduce cuando se emplea una tableta del ejemplo inventivo I-8 (20% Carbopol 971), indicando una dependencia del perfil de liberación del contenido en Carbopol. La Figura 8 también muestra que el perfil de liberación de una tableta de acuerdo al ejemplo inventivo I-9 (10% Carbopol 971, 10% HPMC 10000) es comparable con el perfil de liberación de una tableta de acuerdo al ejemplo inventivo I-7 (10% Carbopol 971).

20

La Figura 9 muestra que el perfil de liberación de la tableta de cada ejemplo inventivo a pH 6,8 es comparable con el perfil de liberación de la tableta del mismo ejemplo inventivo a pH 1,2, es decir, que el perfil de liberación no depende del pH del medio de liberación.

Ejemplo 5:

- De acuerdo con el Ejemplo 1, las formas de dosificación farmacéuticas se fabrican a partir de las siguientes composiciones (por tableta):

Composición [mg]	C-1	C-2	C-3
Tramadol HCl	80,0	80,0	80,0
Óxido de polietileno 7000000	365,8	365,8	305,8
Polietilenglicol 6000	90,0	90,0	90,0
α-Tocoferol	1,2	1,2	1,2
Ácido cítrico (anhidro)	3,0	3,0	3,0
HPMC 100000	60,0	–	–
Povidona (Kollidon 90 F, BASF)	–	60,0	120,0
Peso total	600,0	600,0	600,0

El perfil de disolución de las tabletas se investiga de acuerdo al Ejemplo 3.

Los resultados se muestran en la Figura 10.

La Figura 10 muestra que los perfiles de liberación de las tabletas de los ejemplos comparativos C-2 (10% Kollidon 90F) y C-3 (20% Kollidon 90F) son comparables con el perfil de liberación de una tableta de acuerdo al ejemplo comparativo C-1, es decir que la presencia del disgregante Kollidon no tiene influencia en el perfil de liberación.

Ejemplo 6:

De acuerdo con el Ejemplo 1, las formas de dosificación farmacéuticas se fabrican a partir de las siguientes composiciones (por tableta):

Composición [mg]	C-1	C-4	C-5
Tramadol HCl	80,0	80,0	80,0
Óxido de polietileno 7000000	365,8	365,8	305,8
Polietilenglicol 6000	90,0	90,0	90,0
α-Tocoferol	1,2	1,2	1,2
Ácido cítrico (anhidro)	3,0	3,0	3,0
HPMC 100000	60,0	–	–
Hidrogenofosfato de calcio dihidrato	–	60,0	120,0
Peso total	600,0	600,0	600,0

10 El perfil de disolución de las tabletas se investiga de acuerdo al Ejemplo 3.

Los resultados se muestran en las Figuras 11.

La Figura 11 muestra que los perfiles de liberación de las tabletas de los ejemplos comparativos C-4 (10% Hidrogenofosfato de calcio) y C-5 (20% Hidrogenofosfato de calcio) son comparables con el perfil de liberación de una tableta de acuerdo al ejemplo comparativo C-1, es decir que la presencia del disgregante hidrogenofosfato de calcio no tiene influencia en el perfil de liberación.

Ejemplo 7:

De acuerdo con el Ejemplo 1, formas de dosificación farmacéuticas se fabrican a partir de las siguientes composiciones (por tableta):

Composición [%]	I-10	I-11	I-12	I-13	I-14	I-15	I-16	I-17	C-6
Tramadol HCl	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3
Óxido de polietileno 7·10 ⁶	44,8	44,8	44,8	44,8	44,8	44,8	44,8	44,8	61,7
Macrogol 6000	11,2	11,2	11,2	11,2	11,2	11,2	11,2	11,2	15,0
α-Tocoferol	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	–
Ác. cítrico (anhidro)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	–
HPMC 100000	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Carbopol 934 NF	20,0	–	–	–	–	–	–	–	–
Carbopol 974P NF	–	20,0	–	–	–	–	–	–	–
Carbopol 980 NF	–	–	20,0	–	–	–	–	–	–
Carbopol 981 NF	–	–	–	20,0	–	–	–	–	–
Carbopol ETD 2020 NF	–	–	–	–	20,0	–	–	–	–
Carbopol 71G NF	–	–	–	–	–	20,0	–	–	–
Carbopol Ultrez 10	–	–	–	–	–	–	20,0	–	–
Polycarbophil Noveon®	–	–	–	–	–	–	–	20,0	–

20 Carbopol 934 NF, Carbopol 974P NF, Carbopol 980 NF, Carbopol 981 NF, y Carbopol 71G NF son homopolímeros, esencialmente polímeros de ácido acrílico reticulados con alilsacarosa o alilpentaeritritol. Carbopol ETD 2020 NF y Carbopol Ultrez 10 son interpolímeros, esencialmente un copolímero u homopolímero de carbómero que contiene un copolímero en bloque de polietilenglicol y un alquil éster de un ácido de cadena larga. Policarbofil es un polímero de ácido acrílico de alto peso molecular reticulado con divinilglicol.

Las tabletas de los ejemplos inventivos I-10 a I-15 tenían las siguientes dimensiones (valores promedio n = 10):

ES 2 487 244 T3

		I-10	I-11	I-12	I-13	I-14	I-15	I-16	I-17	C-6
Peso [mg] n = 10	Min	608	581	582	586	583	590	583	582	595
	Max	619	611	609	609	606	623	611	594	610
	Ø	613	596	596	595	598	603	592	586	603
Diámetro [mm] n = 10	Min	10,92	11,29	11,56	11,06	10,88	11,49	11,55	11,74	11,63
	Max	11,08	11,61	11,93	11,28	11,36	11,67	11,86	12,15	11,79
	Ø	10,99	11,45	11,74	11,18	11,18	11,55	11,67	11,89	11,69
Ancho [mm] n = 10	Min	5,58	5,04	4,97	5,36	5,64	5,81	5,59	5,36	6,43
	Max	5,77	5,29	5,26	5,55	5,93	6,20	6,20	5,72	6,58
	Ø	5,69	5,17	5,13	5,47	5,82	5,98	5,76	5,53	6,53

- 5 La resistencia a la rotura de las formas de dosificación farmacéuticas se mide en un Sotax® HT100 a una velocidad constante de 120 mm/min. Se considera que una tableta falla la prueba de resistencia a la rotura cuando, durante la medición, la fuerza que cae por debajo del valor umbral del 25% de la fuerza máxima que se observa durante la medida, sin considerar si la forma de dosificación se fractura en piezas separadas o no.

Todos los valores se dan como promedio de 10 mediciones (n = 10).

Todas las tabletas de los ejemplos inventivos I-10 a I-17 fueron capaces de soportar una fuerza de 1.000 N sin romperse o deformarse significativamente.

El perfil de disolución de las tabletas se investiga de acuerdo al Ejemplo 3 (a pH 6,8, n = 3).

- 10 Los resultados se muestran en la Figura 12 y se resumen en la tabla de abajo.

Disolución [%]	I-10	I-11	I-12	I-13	I-14	I-15	I-16	I-17	C-6
Después de 60 min	18	18	17	23	19	18	18	17	24
120 min	27	29	26	35	29	28	26	25	38
480 min	57	66	57	74	67	64	59	59	89
720 min	70	81	73	89	84	81	74	74	102
1440 min	90	106	90	105	105	115	96	94	105

La Figura 12 muestra que la liberación de tramadol de las tabletas de acuerdo a los ejemplos inventivos I-10, I-11, I-12, I-14 y I-15 (conteniendo diferentes tipos de polímeros Carbopol) se reduce en comparación con el perfil de liberación de la tableta del ejemplo comparativo C-1 y C-6.

- 15 Las tabletas se cortan en un probador de material (Zwick Roell) equipado con una cuchilla cortadora no. 106 SICURI (Martor). La cuchilla cortadora se monta en un adaptador individualmente diseñado para lograr la guía óptica de la cuchilla cortadora a través de la tableta (central) y monitoreo óptico de medición. Para proteger el sensor de fuerza, el proceso de corte y la medición se interrumpen una vez que la fuerza ha caído 200 N en relación a la fuerza máxima medida.

- 20 Los resultados se muestran en las Figuras 13A a 13E.

Ejemplo 8:

De acuerdo con el Ejemplo 1, las formas de dosificación farmacéuticas se fabrican a partir de las siguientes composiciones (por tableta):

Composición [%]	I-15	I-18	I-19	I-20	I-21	I-22
Tramadol HCl	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3
Óxido de polietileno 7000000	44,8	44,8	44,8	44,8	44,8	44,8
Macrogol 6000	11,2	11,2	11,2	11,2	11,2	11,2
α-Tocoferol	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Ácido cítrico (anhidro)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Carbopol 71G	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
HPMC 100000	10,0	–	–	–	–	–
Soluplus	–	10,0	–	–	–	–
Estearato de magnesio	–	–	10,0	–	–	–
Monoestearato de glicerol	–	–	–	10,0	–	–
Glicerolbehenat (Compritol 888)	–	–	–	–	10,0	–
Oxido de polietileno 600000	–	–	–	–	–	10,0

ES 2 487 244 T3

Las tabletas de los ejemplos inventivos I-15 y I-18 a I-22 tenían las siguientes dimensiones (valores promedio n = 10):

		I-15	I-18	I-19	I-20	I-21	I-22
Peso [mg] n = 10	Min	590	575	584	577	579	577
	Max	623	634	616	616	627	629
	Ø	603	599	602	599	599	598
Diámetro [mm] n = 10	Min	11,49	11,79	11,88	12,00	12,02	12,00
	Max	11,67	11,99	11,95	12,50	12,19	12,08
	Ø	11,55	11,90	11,91	12,22	12,08	12,04
Ancho [mm] n = 10	Min	5,81	5,83	6,28	4,95	4,93	5,32
	Max	6,20	6,15	6,43	5,51	5,29	6,21
	Ø	5,98	5,99	6,34	5,24	5,15	5,73

5 La resistencia a la rotura de las formas de dosificación farmacéuticas se mide de acuerdo al Ejemplo 7. Los resultados se resumen en la tabla de abajo:

Resistencia a la rotura	
I-15	≥ 1.000 N
I-18	≥ 1.000 N
I-19	≥ 1.000 N
I-20	≥ 1.000 N
I-21	≥ 1.000 N
I-22	aprox. 988 N

El perfil de disolución de las tabletas se investiga de acuerdo al Ejemplo 3 (a pH 6,8, n = 3).

Los resultados se resumen en la tabla de abajo.

Disolución [%]	I-15	I-18	I-19	I-20	I-21	I-22
Después de 60 min	18	17	15	18	15	19
120 min	28	27	22	27	23	29
480 min	64	61	49	62	55	72
720 min	81	75	63	81	67	89
1.440 min	115	90	88	103	79	104

10

REIVINDICACIONES

1. Forma de dosificación farmacéutica que tiene una resistencia a la rotura de al menos 500 N, conteniendo dicha dosis
- 5
- un ingrediente farmacológicamente activo (A);
 - un polímero fisiológicamente aceptable (B), que se obtiene por polimerización de una composición monomérica que comprende un monómero etilénicamente insaturado que lleva un grupo funcional aniónico, en forma protonada o una sal fisiológicamente aceptable del mismo;
 - 10 - un óxido de polialquileno (C) con un peso molecular promedio en peso de al menos 200.000 g/mol, donde el contenido en óxido de polialquileno (C) es al menos un 20% en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación;
- donde el ingrediente farmacológicamente activo (A) está presente en una matriz de liberación controlada que comprende el polímero (B) y el óxido de polialquileno (C).
- 15
2. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque el ingrediente farmacológicamente activo (A) es un opiode.
3. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el grupo funcional aniónico se selecciona de grupos carboxilo, grupos sulfonilo, grupos sulfato y grupos fosforilo.
- 20
4. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición monomérica comprende un monómero seleccionado de ácido acrílico, acrilatos de alquilo y alcacrilatos de alquilo o una combinación de los mismos.
5. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición monomérica además comprende un agente reticulante.
- 25
6. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 5, caracterizada porque el agente reticulante se selecciona del grupo consistente en alilsacarosa, alilpentaeritritol, divinilglicol, divinil polietilenglicol y ésteres de ácido (met)acrílico de dioles.
7. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la proporción relativa en peso entre el óxido de polialquileno (C) y el polímero fisiológicamente aceptable (B) está en el intervalo de 8:1 a 1,5:1.
- 30
8. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el óxido de polialquileno (C) es un óxido de polietileno.
9. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 8, caracterizada porque el óxido de polietileno (C) tiene un peso molecular de aproximadamente 500.000 g/mol a aproximadamente 15.000.000 g/mol.
- 35
10. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque se prepara mediante extrusión en fusión.
11. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además polietilenglicol.
- 40
12. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque se adapta para su administración una vez, dos veces o tres veces al día.
13. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque es una tableta.

Figura 1

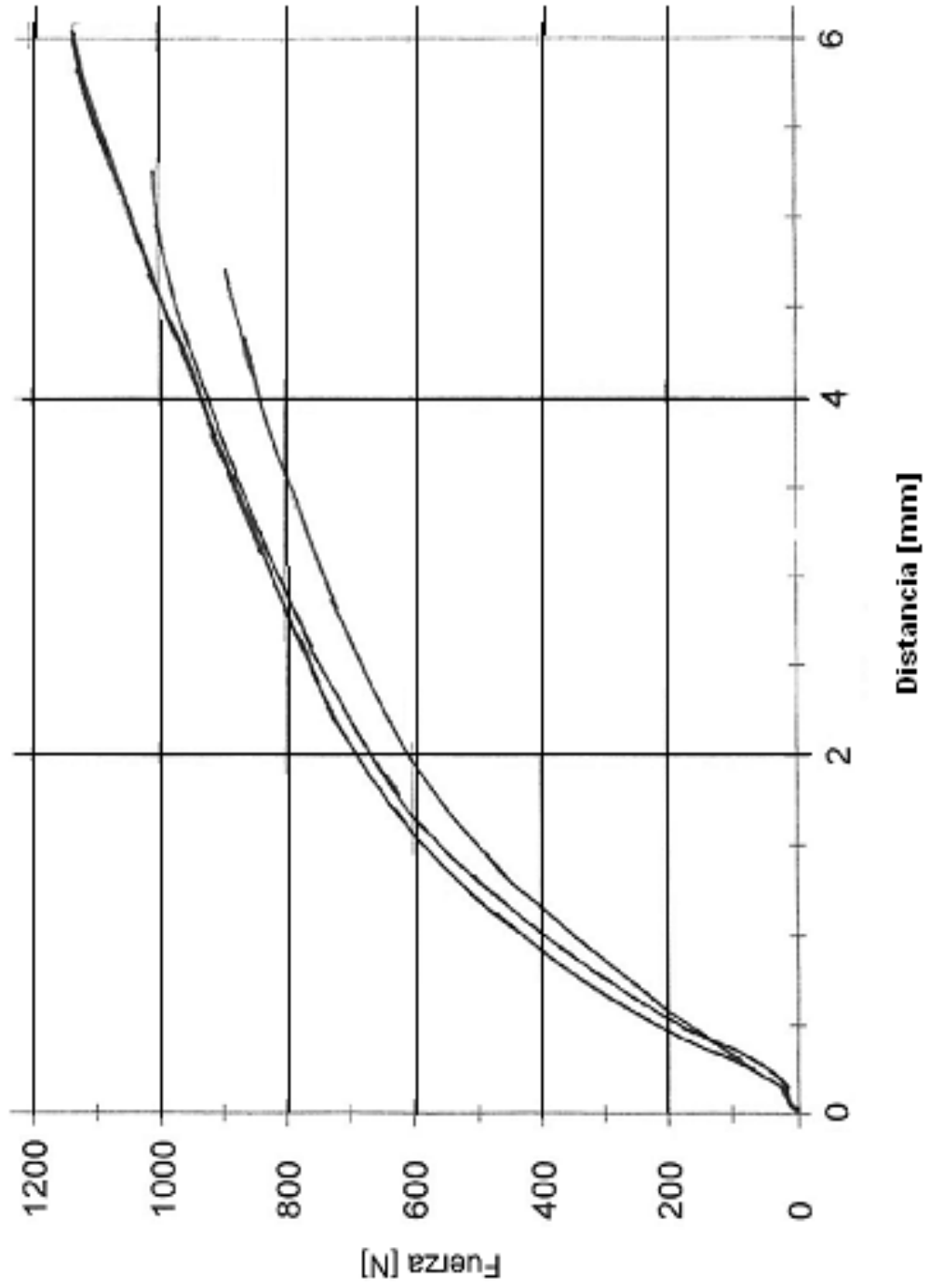


Figura 2

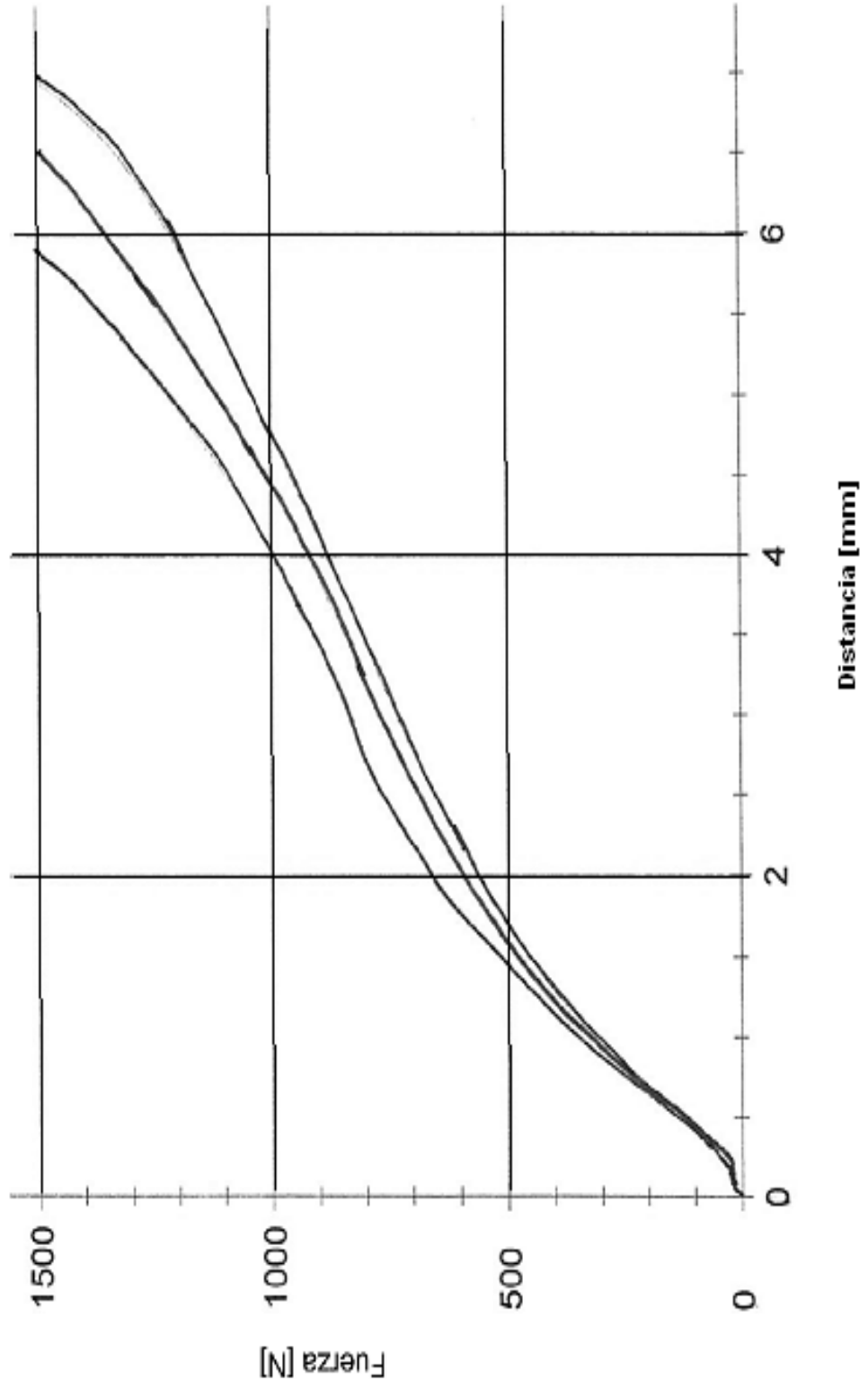


Figura 3

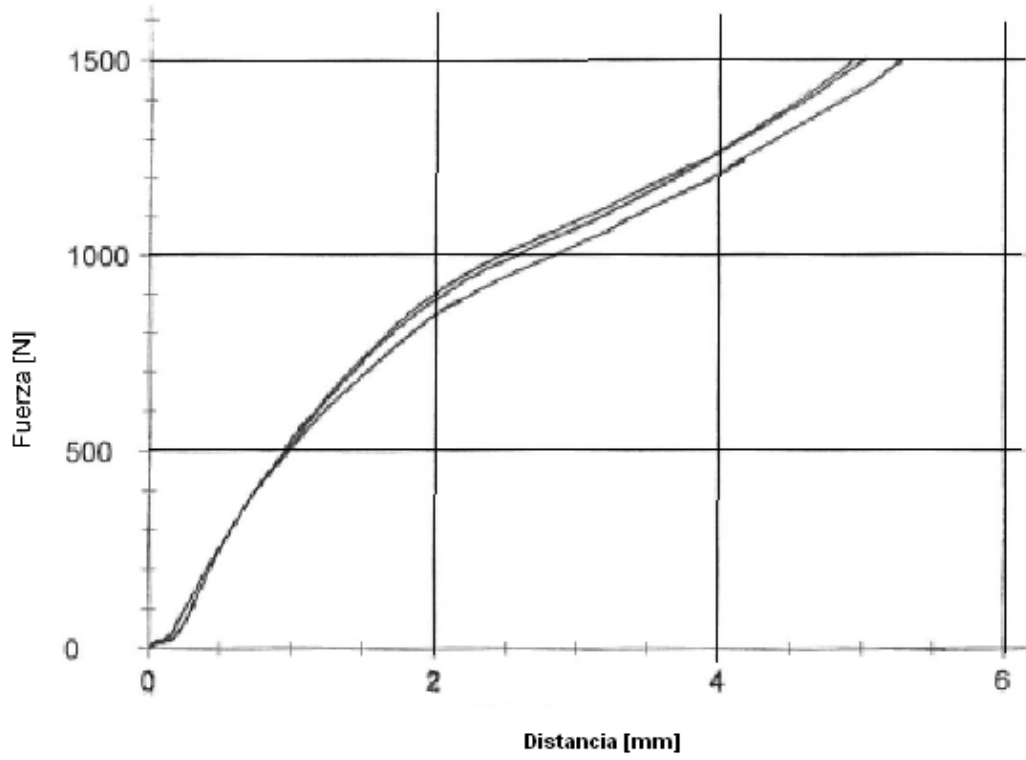


Figura 4

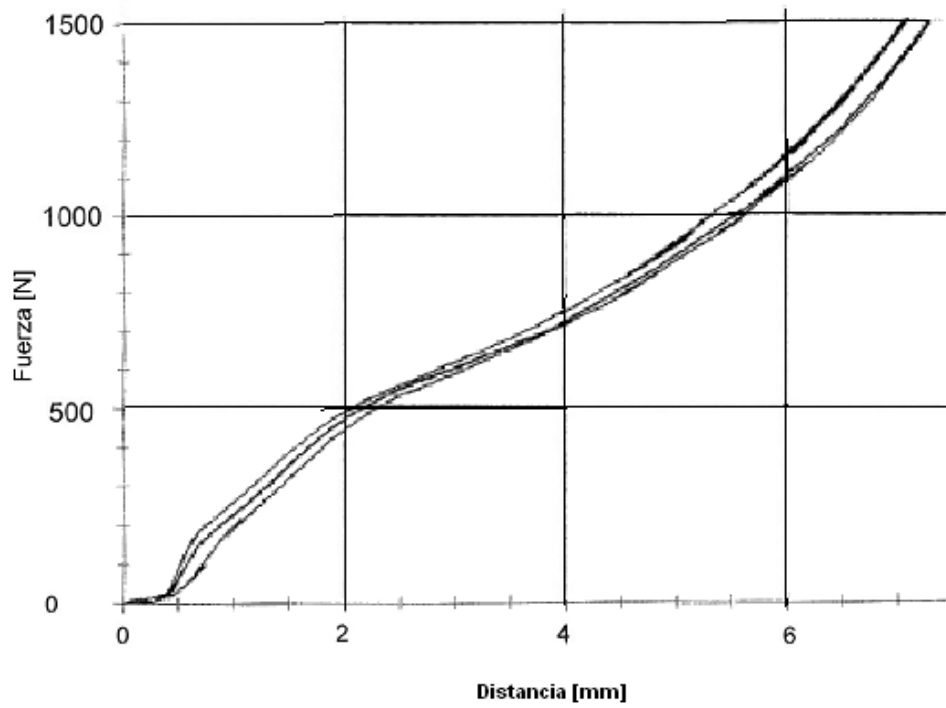


Figura 5

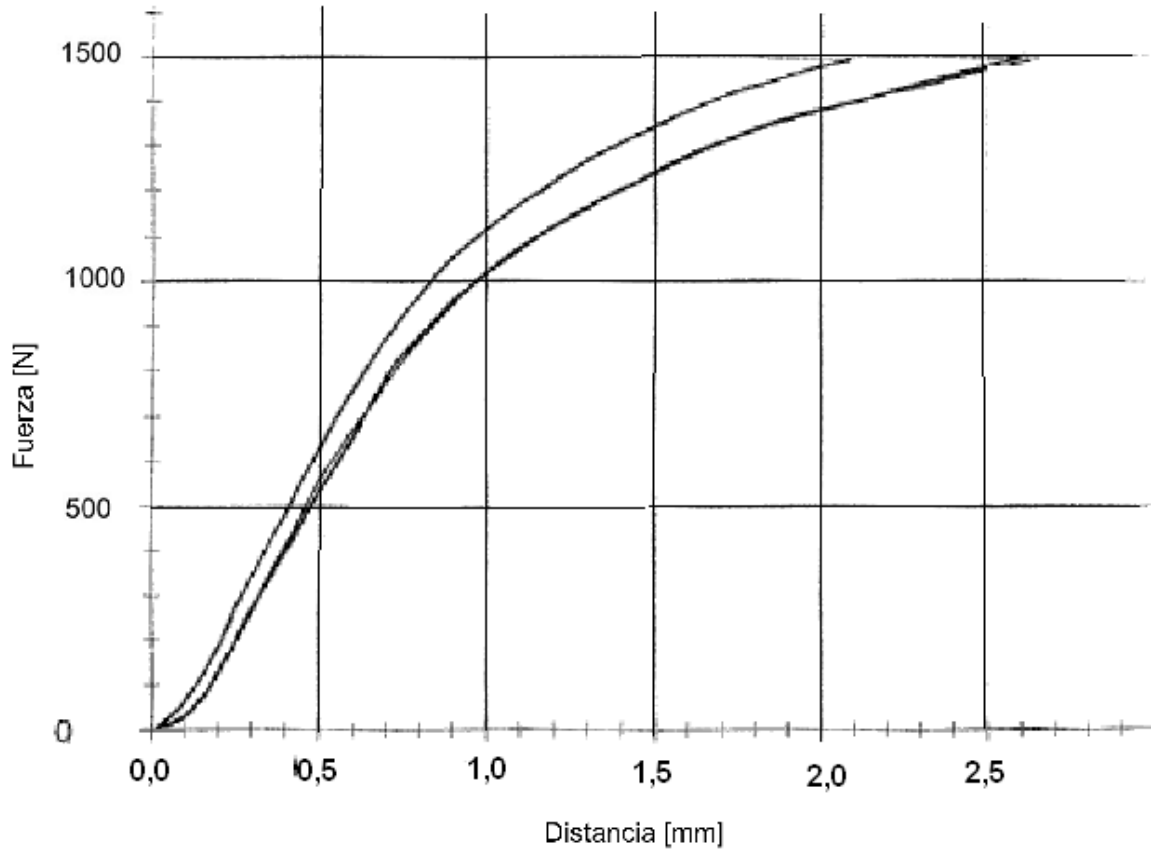


Figura 6

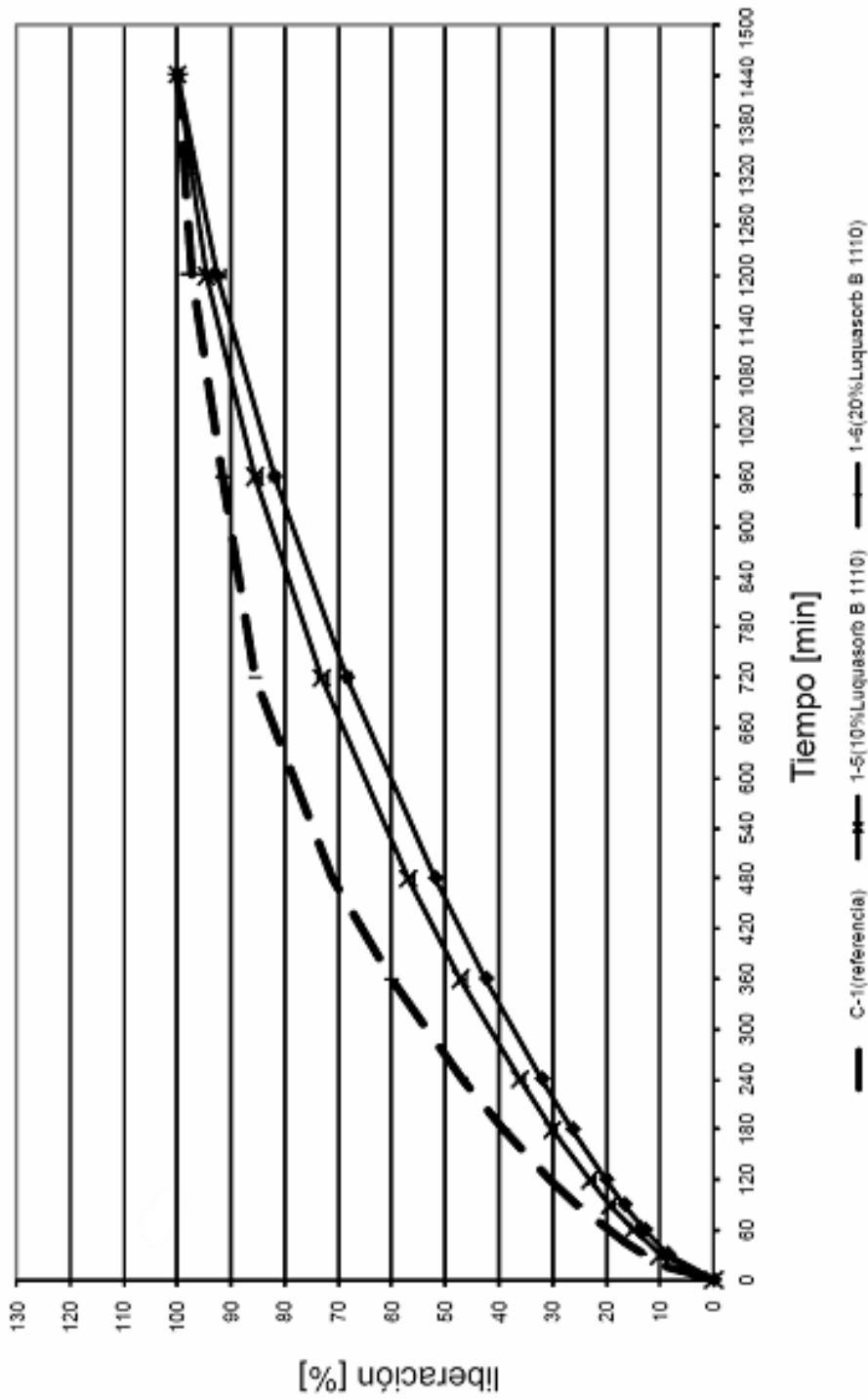


Figura 7

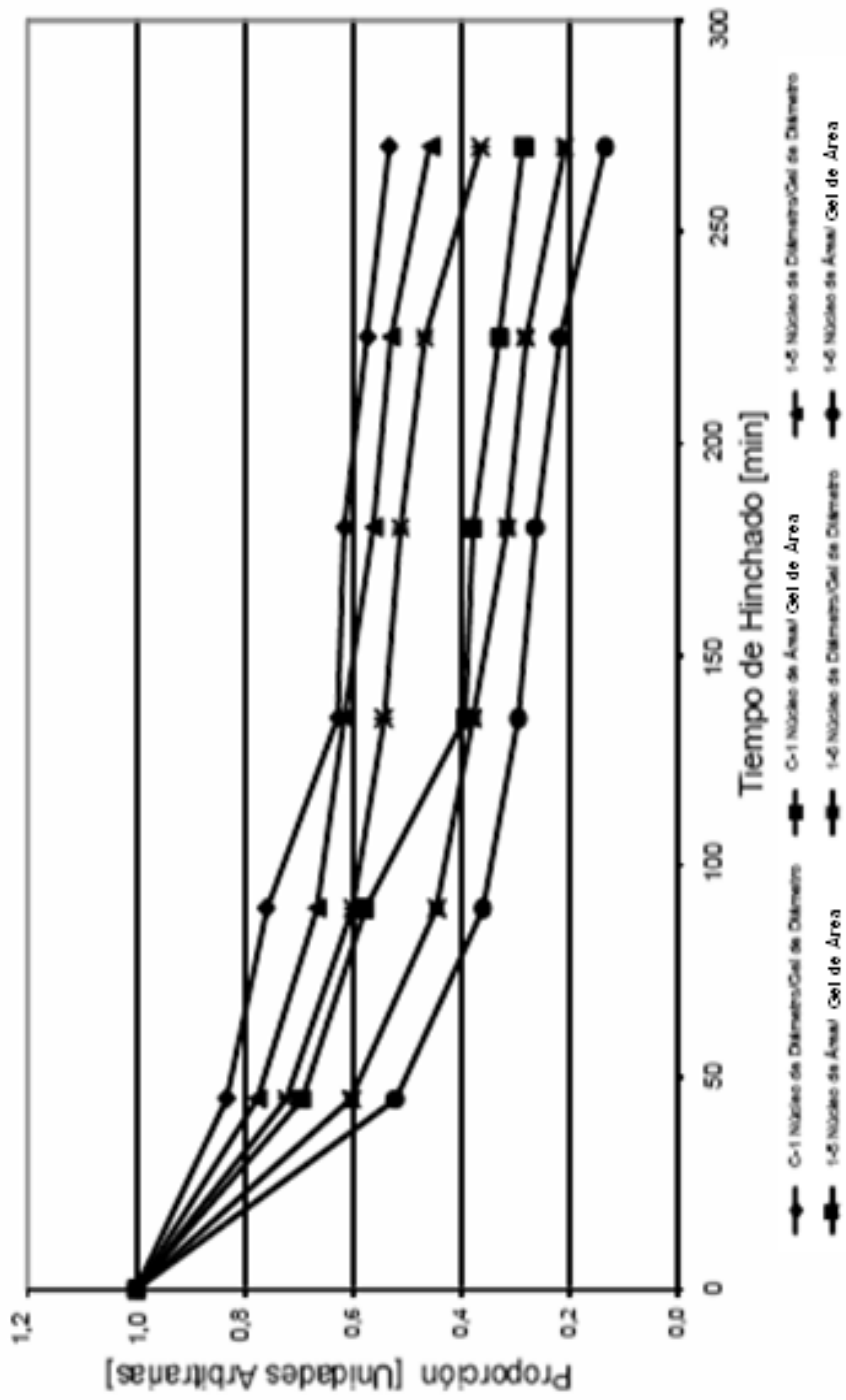


Figura 8

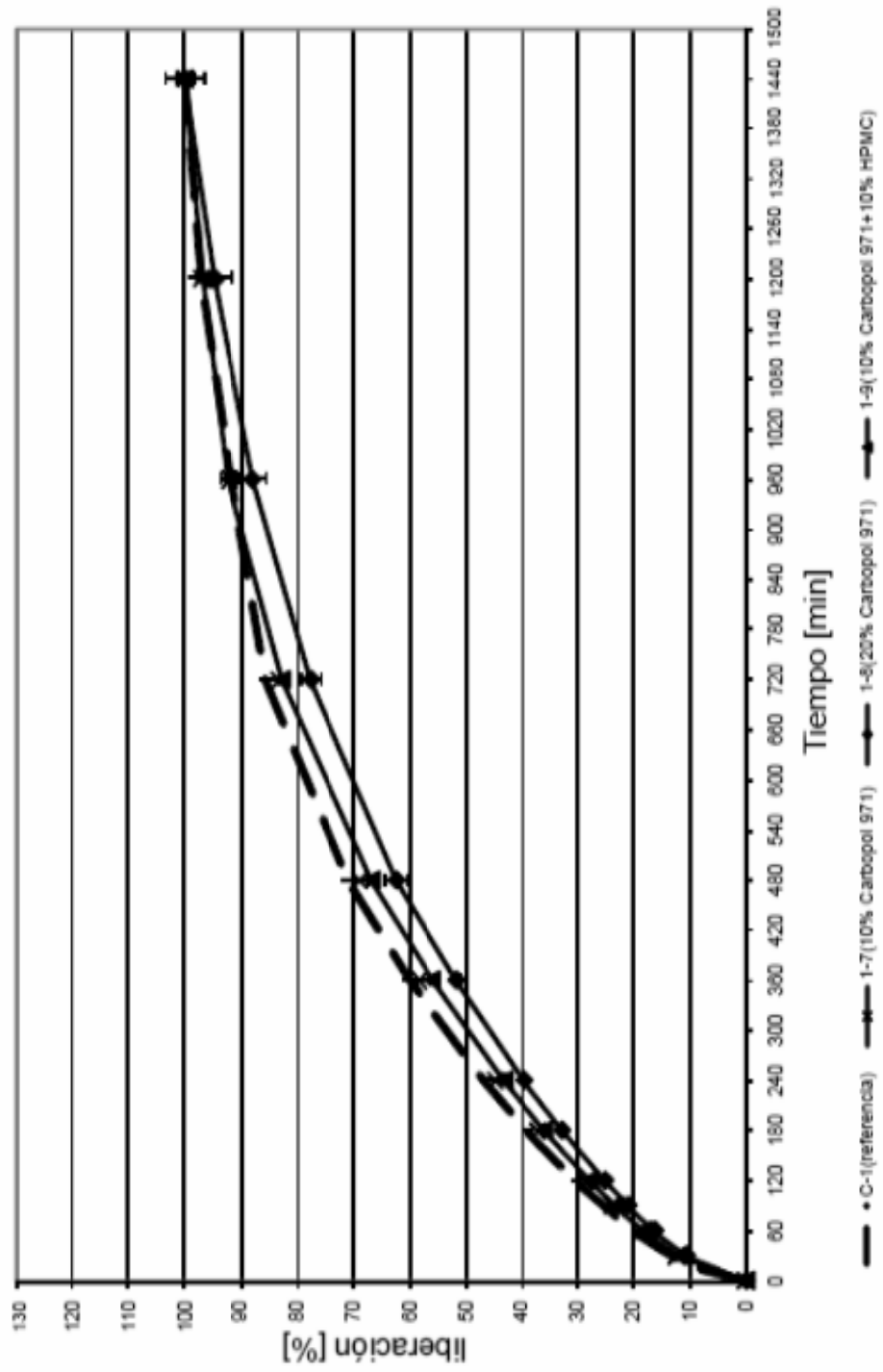


Figura 10

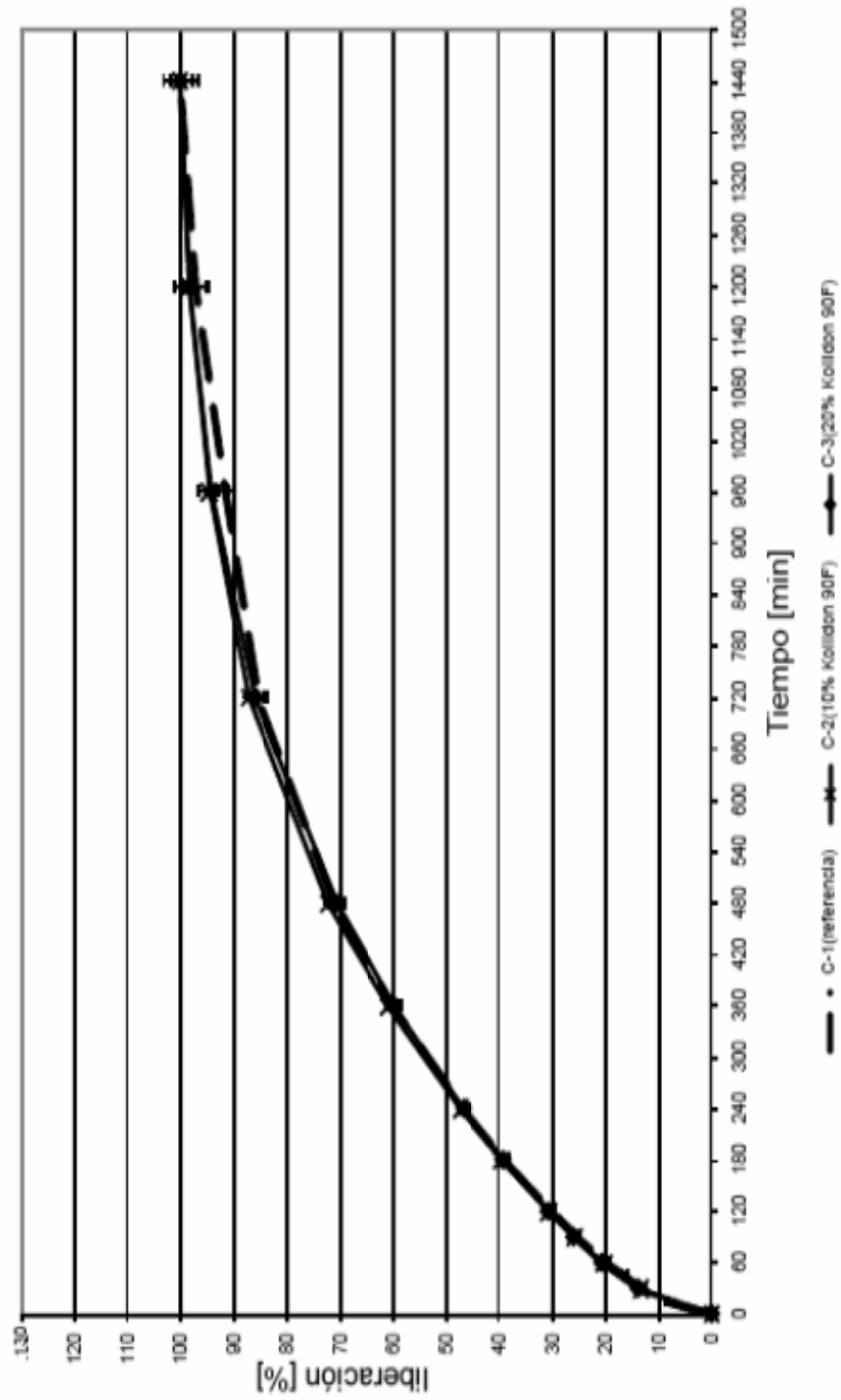


Figura 11

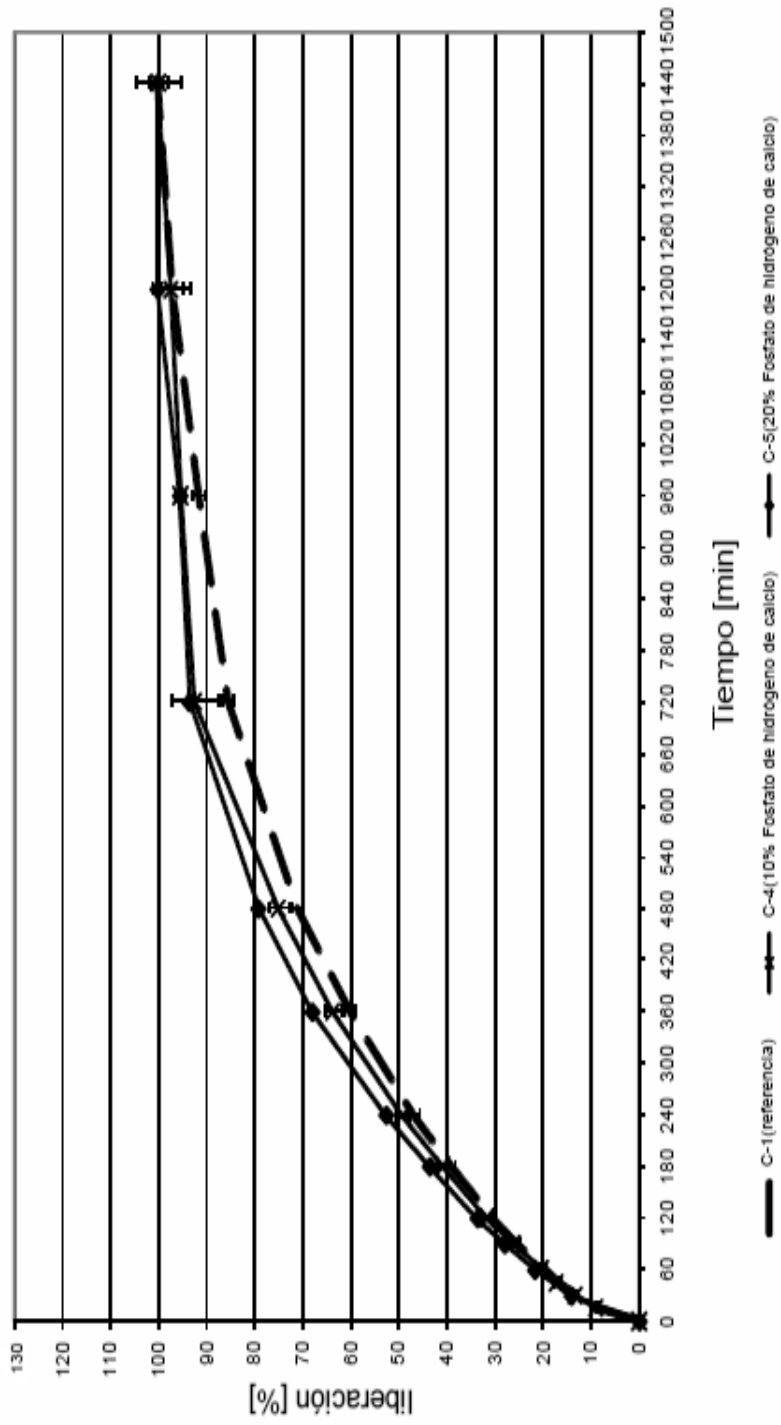
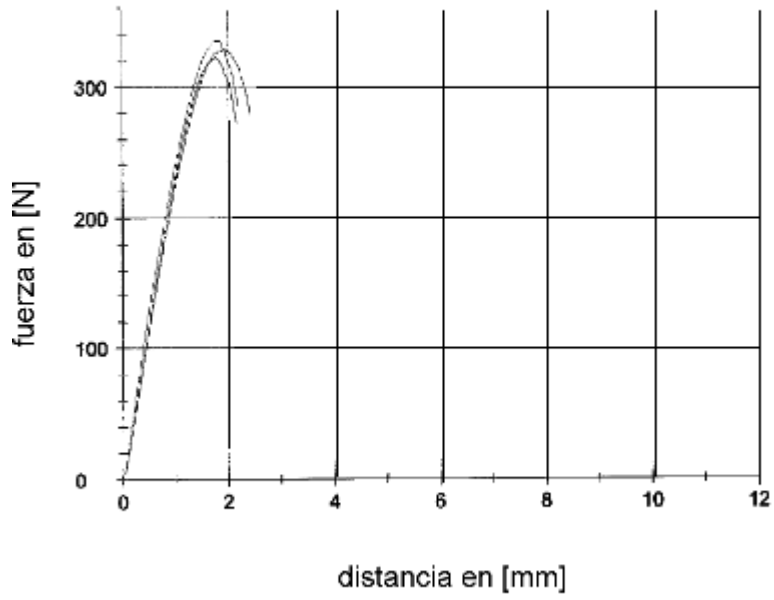
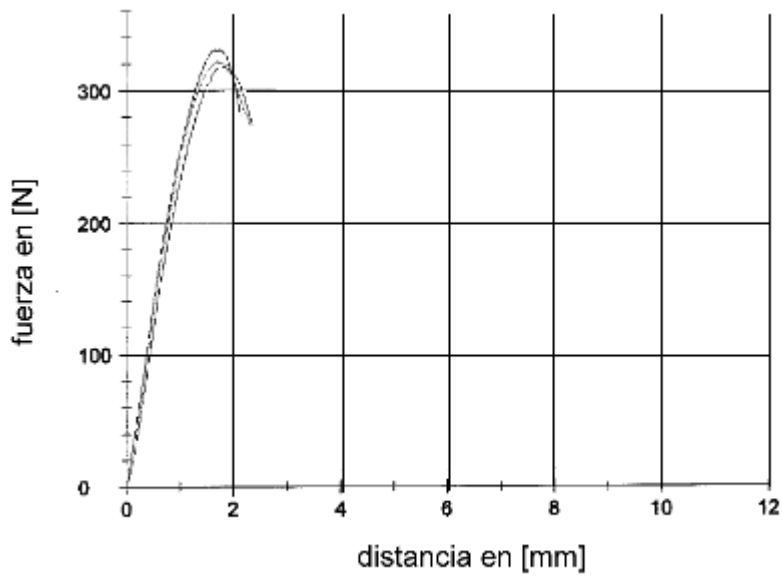


Figura 13-A

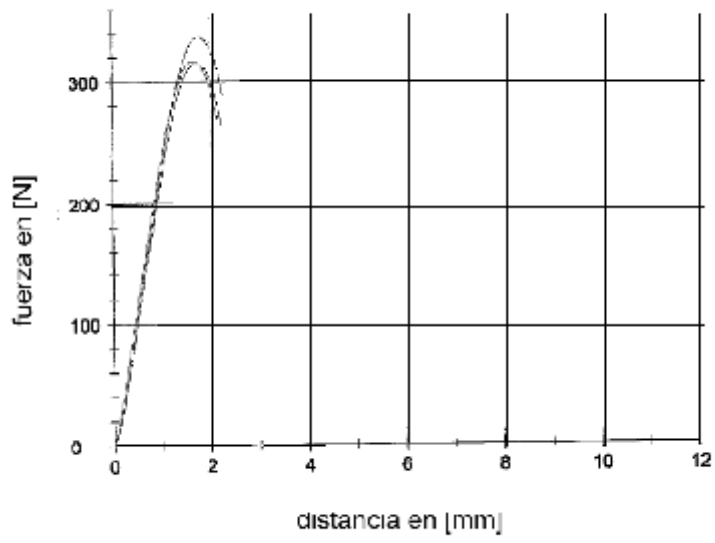


I-10

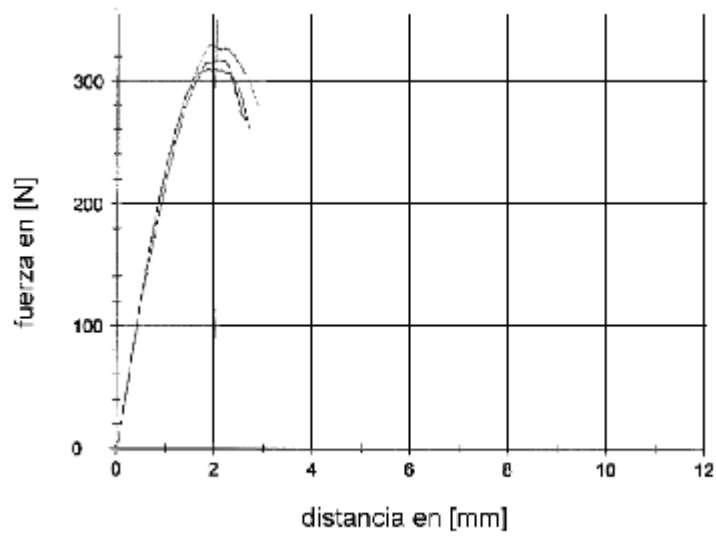


I-11

Figura 13-B

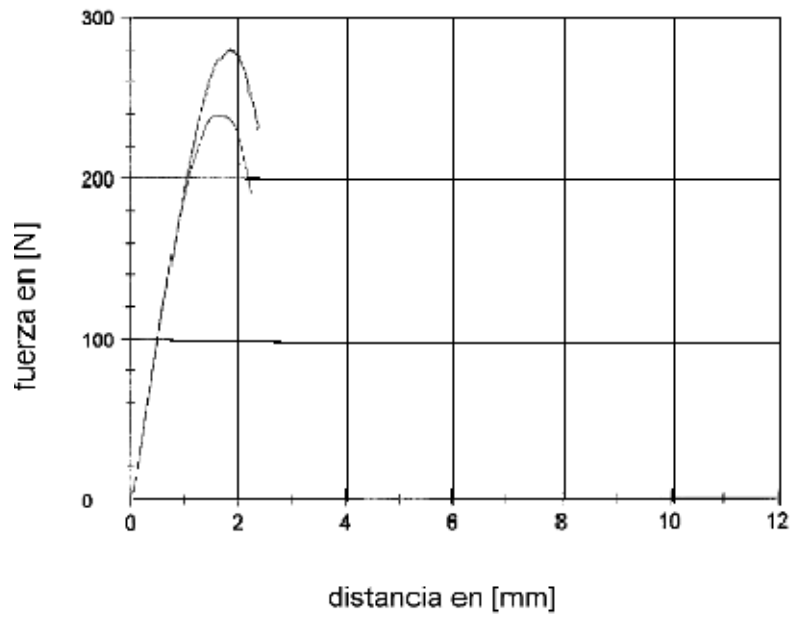


I-12

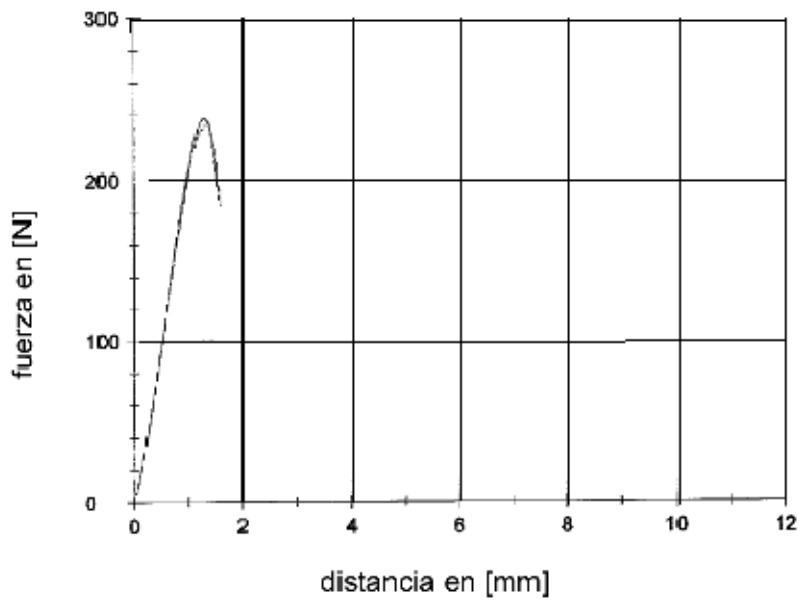


I-13

Figura 13-C

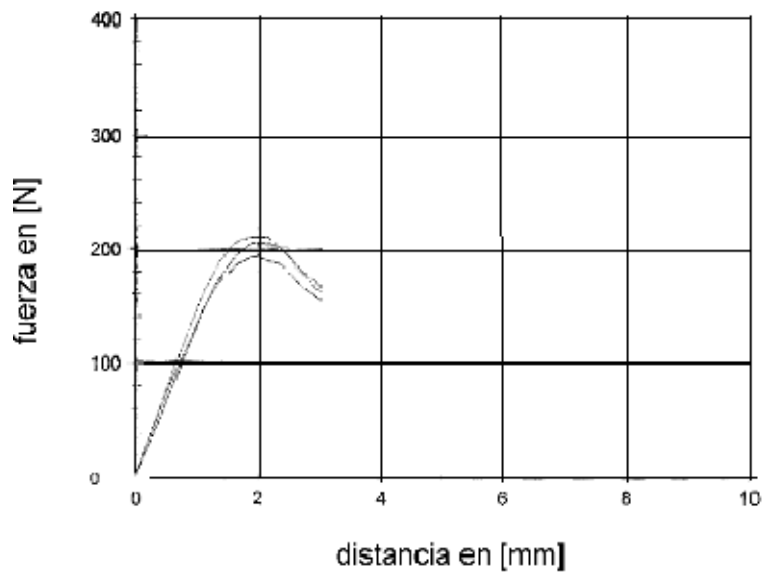


I-14

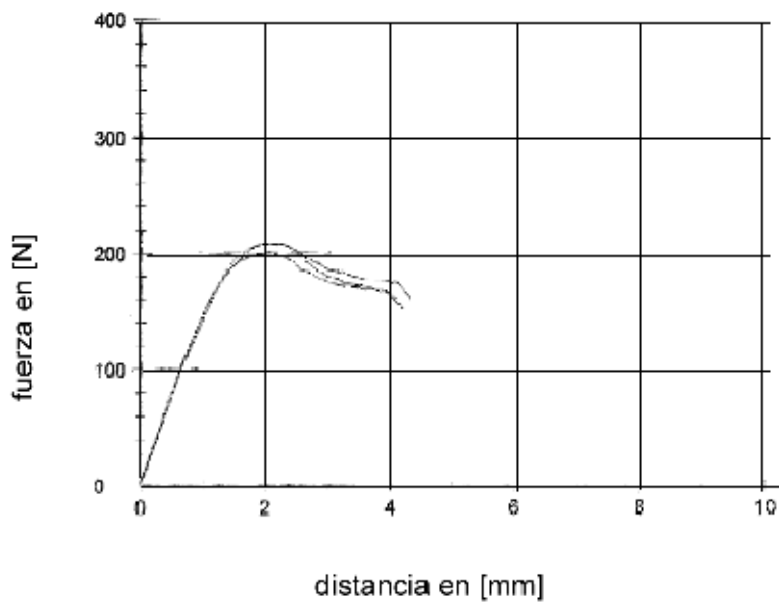


I-15

Figura 13-D

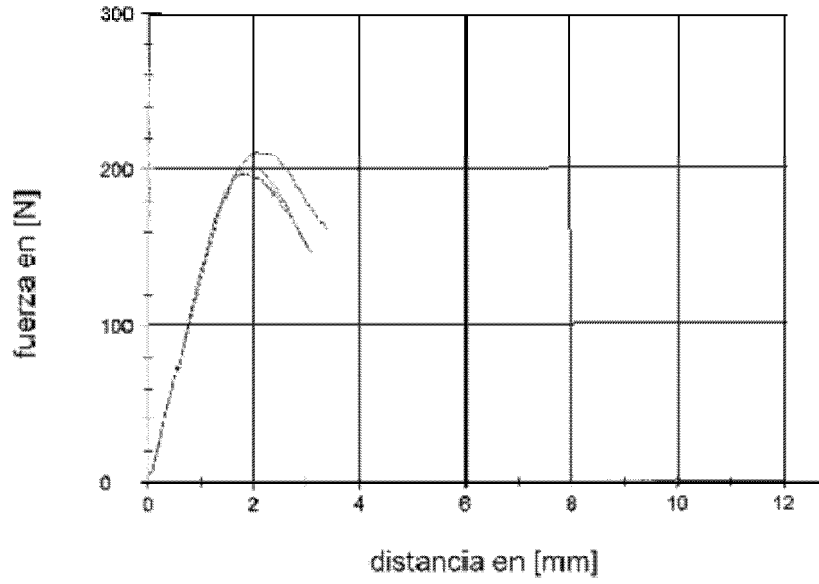


I-16



I-17

Figura 13-E



C-6