

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 847**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.09.2011 E 11761000 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.01.2015 EP 2611428**

54 Título: **Forma de dosificación inviolable que comprende un polímero aniónico**

30 Prioridad:

02.09.2010 EP 10009124

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

29.04.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 534 847 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 inviolable 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 polisacárido aniónico (B) que se obtiene mediante la introducción en un polisacárido en forma protonada, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, de grupos funcionales aniónicos; y un óxido de polialquileno (C); donde el ingrediente (A) está presente en una matriz de liberación controlada que comprende el polisacárido aniónico (B) y el óxido de polialquileno (C).

10 Muchos ingredientes farmacológicamente activos constituyen un peligro de abuso potencial y, por ello, ventajosamente se proporcionan como formas de dosificación farmacéuticas inviolables. Ejemplos prominentes de tales ingredientes farmacológicamente activos son los opioides.

Es sabido que los abusadores rompen las tabletas convencionales, que contienen opioides, para eliminar la "micro-encapsulación" de liberación en el tiempo y después ingerir el polvo resultante vía oral, intranasal, rectal o por inyección.

15 Se han desarrollado varios conceptos para evitar el abuso de drogas. Un concepto se basa en las propiedades mecánicas de las formas de dosificación farmacéuticas, en particular de una mayor resistencia a la rotura (resistencia a la rotura). La ventaja principal de estas formas de dosificación farmacéuticas es que la trituración, en particular la pulverización, por medios convencionales, tal como molienda en un mortero o fracturación con un martillo, es imposible o al menos se impide sustancialmente.

20 Tales formas de dosificación farmacéuticas son útiles para evitar el abuso del ingrediente farmacológicamente activo contenido en las mismas, ya que no pueden pulverizarse por medios convencionales y, por ello, no pueden administrarse en forma de polvo, por ejemplo vía nasal. Las propiedades mecánicas, en particular la alta resistencia a la rotura de estas formas de dosificación farmacéuticas las vuelve resistentes a la alteración. En el contexto de tales formas de dosificación farmacéuticas resistentes a la alteración puede hacerse referencia a, por ejemplo, la US 2005/031546, 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 WO 2009/092601.

30 La WO 2007/085024 describe una forma de dosificación y un método para el suministro de fármacos, en particular fármacos de potencial abuso, caracterizada por ser resistente a la extracción en disolvente, a la alteración, aplastado o molienda, y por proporcionar una liberación inicial del fármaco seguida de un periodo prolongado de liberación controlada del mismo.

35 Las cinéticas de liberación de los ingredientes farmacológicamente activos de tales formas de dosificación resistentes a la alteración es un factor importante. Es bien sabido que dependiendo de cómo un ingrediente farmacéuticamente activo se formula en una tableta, su patrón de liberación puede modificarse. A este respecto, las tabletas que proporcionan un perfil de liberación retardada son de importancia principal. 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 normalmente la dosificación utilizada en las tabletas de liberación retardada es mucho mayor que para las tabletas de liberación no retardada. Esto puede provocar diversos efectos adversos o incluso la muerte, dependiendo del ingrediente activo y su potencia.

45 La liberación controlada (por ejemplo liberación retardada, prolongada, sostenida, y similar) puede basarse en varios conceptos, como revestimiento de la forma de dosificación farmacéutica con una membrana de liberación controlada, incrustación del ingrediente farmacológicamente activo en una matriz, enlace del ingrediente farmacológicamente activo con una resina de intercambio iónico, formación de un complejo del ingrediente farmacológicamente activo y similares. En este contexto, puede hacerse referencia, por ejemplo, a W.A. Ritschel, Die Tablette, 2. Auflage, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2002.

50 Es bien conocido que una formulación farmacéutica o su modo de fabricación, por ejemplo para una forma de dosificación oral, puede experimentar modificaciones durante los ensayos clínicos, por ejemplo en referencia a los ingredientes utilizados o a la cantidad relativa de excipientes, o con respecto a las condiciones de reacción y a los reactivos utilizados durante la fabricación. Con frecuencia, tales modificaciones tienen un impacto, al menos en cierto grado, en el perfil de liberación de los ingredientes farmacéuticamente activos. Esto es particularmente problemático si, para una formulación específica, ya se ha encontrado un perfil de liberación optimizado aprobado que no puede reproducirse con la formulación modificada. En este caso, los ensayos clínicos o bien deben interrumpirse o bien iniciarse desde el principio. Dados los enormes gastos necesarios para comercializar una nueva formulación farmacéutica y ensayar mediante pruebas clínicas, se ha demostrado que verdaderamente el escenario anterior no es satisfactorio.

Se generan problemas particulares cuando la dosis del ingrediente farmacológicamente activo y, con ello también el peso total de la forma de dosificación farmacéutica, son comparativamente altos. Dependiendo del contenido y la naturaleza del ingrediente 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, particularmente cuando debe mantenerse una mayor resistencia a la rotura.

Un incremento del contenido del polímero retardante con el fin de desacelerar la liberación del fármaco aumentaría sustancialmente el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y, en caso de un escenario peor, conduciría a un tamaño que no podría ser ingerido por un sujeto.

Así, existe una demanda de formas de dosificación farmacéuticas resistentes a la alteración cuyo perfil de liberación pueda variarse dentro de ciertos límites sin disminuir la resistencia a la alteración y sin deteriorar la aceptación de la forma de dosificación farmacéutica.

Es un objeto de la invención proporcionar formas de dosificación farmacéuticas que tienen ventajas en comparación con formas de dosificación farmacéuticas de la técnica anterior.

Este objeto se consigue de acuerdo con el objeto de las reivindicaciones de la patente.

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

Además, sorprendentemente se ha encontrado que dichos polímeros de matriz que llevan grupos funcionales aniónicos pueden incluso mejorar las propiedades mecánicas de las formas de dosificación.

Figura 1: muestra el perfil de liberación *in vitro* de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención que contiene un 10% en peso respectivamente un 20% en peso de carboximetilalmidón de sodio.

Figura 2: muestra los perfiles de liberación *in vitro* de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención conteniendo un 10% en peso, un 20% en peso de carmelosa sódica respectivamente un 10% en peso carmelosa sódica y un 10% en peso de hipromelosa.

Figura 3: muestra los perfiles de liberación *in vitro* de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención conteniendo un 10% en peso, un 20% en peso de carmelosa respectivamente un 10% en peso de carmelosa y un 10% en peso de hipromelosa.

Figura 4: muestra los perfiles de liberación *in vitro* de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención conteniendo un 10% en peso, un 20% en peso de carmelosa respectivamente un 10% en peso de carmelosa y 10% en peso de hipromelosa en un medio ácido a pH 1,2.

Figura 5: muestra los perfiles de liberación *in vitro* de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención conteniendo un 10% en peso, un 20% en peso croscarmelosa sódica respectivamente un 10% en peso de croscarmelosa sódica y un 10% en peso de hipromelosa.

Figura 6: muestra los perfiles de liberación *in vitro* de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención conteniendo un 10% en peso de κ -carragenanofrente aun 10% en peso de hipromelosa.

Figura 7: muestra el perfil de liberación *in vitro* de una forma de dosificación farmacéutica comparativa que contiene un 10% en peso respectivamente un 20% en peso de almidón de maíz.

Figura 8: muestra el perfil de liberación *in vitro* de una forma de dosificación farmacéutica comparativa conteniendo un 10% en peso respectivamente un 20% en peso de almidón pregelatinizado.

Figura 9: muestra el perfil de liberación *in vitro* de una forma de dosificación farmacéutica comparativa conteniendo un 10% en peso de acetato de celulosa.

Figura 10: muestra el perfil de liberación *in vitro* de una forma de dosificación farmacéutica comparativa conteniendo un 10% en peso de pectina.

Figura 11: muestra el perfil de liberación *in vitro* de una forma de dosificación farmacéutica comparativa conteniendo un 10% en peso respectivamente un 20% en peso de almidón fosfatizado, respectivamente un 10% en peso de almidón fosfatizado y un 10% en peso hipromelosa.

Un primer aspecto de la invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que tiene una resistencia a la rotura de al menos 500 N, conteniendo dicha forma de dosificación

- un ingrediente farmacológicamente activo (A);
- un polisacárido aniónico (B) que se obtiene introduciendo en un polisacárido en forma protonada o en una sal fisiológicamente aceptable del mismo grupos funcionales aniónicos; y
- un óxido de polialquileno (C);

5 donde el ingrediente farmacológicamente activo (A) está presente en una matriz de liberación controlada que comprende el polisacárido aniónico (B) y el óxido de polialquileno (C).

La forma de dosificación según la invención contiene uno o más ingredientes farmacológicamente activos (A).

En general, no existen limitaciones en cuanto al ingrediente farmacológicamente activo (A) (compuesto farmacológicamente activo) que puede incorporarse en la tableta de la invención.

10 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).

Preferentemente, el ingrediente farmacológicamente activo (A) es objeto de un potencial abuso. Los ingredientes activos de potencial abuso son conocidos del experto en la materia y comprenden, por ejemplo, 15 tranquilizantes, estimulantes, barbitúricos, narcóticos, opioides o derivados de opioides.

Preferentemente, el ingrediente farmacológicamente activo (A) tiene efectos psicotrópicos.

Preferentemente, el ingrediente farmacológicamente activo (A) se selecciona del grupo consistente en opiáceos, opioides, estimulantes, tranquilizantes y otros narcóticos.

20 Con particular preferencia, el ingrediente farmacológicamente activo (A) es un opioide. De acuerdo con el índice ATC, los opioides se dividen en alcaloides opioides naturales, derivados de fenilpiperidina, derivados de difenilpropilamina, derivados de benzomorfolano, derivados de oripavina, derivados de morfina y otros.

Los siguientes opiáceos, opioides, tranquilizantes u otros narcóticos son sustancias de efecto psicotrópico, es decir, son de abuso potencial y, por tanto, están contenidos preferentemente en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención: alfentanil, alobarbital, alilprodina, alfaprodina, alprazolam, 25 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, diazepam, 30 dihidrocodeína, dihidromorfina, dihidromorfona, dimenoxadol, dimefetamol, dimetiltiambuteno, dioxafetilbutirato, dipipanona, dronabinol, eptazocina, estazolam, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, loflazepato de etilo, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, faxeladol, fencamfamina, fenetilina, fenpipramida, fenproporex, fentanil, fludiazepam, flunitrazepam, flurazepam, halazepam, haloxazolam, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, hidroximetilmorfinan, ketazolam, ketobemidona, 35 levacetilmetadol (LAAM), levometadona, levorfanol, levofenacilmorfolano, 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, modafinil, morfina, mirofina, nabilona, nalbufeno, nalorfina, narceína, nicomorfina, nimetazepam, nitrazepam, 40 nordazepam, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, opio, oxazepam, oxazolam, oxicodona, oximorfona, somnífero Papaver, papaveretum, pernolina, pentazocina, pentobarbital, petidina, fenadoxona, fenomorfolano, fenazocina, fenoperidina, pimindina, folcodeína, fenmetrazina, fenobarbital, fentermina, pinazepam, pipradrol, piritramida, prazepam, profadol, proheptazina, promedol, properidina, propoxifeno, remifentanil, secbutabarbital, secobarbital, sufentanil, tapentadol, temazepam, tetrazepam, tilidina (cis y 45 trans), tramadol, triazolam, vinilbital, N-(1-metil-2-piperidinetil)-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-metoxifenil)-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, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil 2-(6-metoxi-naftalen-2-il)propionato, 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)fenil 2-(4-isobutilfenil)propionato, 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)fenil 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propionato, ácido (RR-SS)-2-acetoxi-4-trifluorometilbenzoico 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)fenil éster, ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-trifluorometilbenzoico 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster, ácido (RR-SS)-4-cloro-2-hidroxi-benzoico 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster, ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metilbenzoico 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)-fenil éster, ácido (RR-SS)-2-hidroxi-5-nitrobenzoico 3-(2-dimetil-

aminometil-1-hidrox ciclohexil)fenil éster, ácido (RR-SS)-2',4'-difluor-3-hidroxibifenil-4-carboxílico 3-(2-dimetilaminometil-1-hidrox ciclohexil)fenil éster, y compuestos estereoisoméricos correspondientes, en cada caso derivados correspondientes de los mismos, enantiómeros, estereoisómeros, diastereómeros y racematos fisiológicamente aceptables y derivados fisiológicamente aceptables de los mismos, por ejemplo éteres, ésteres o amidas, y en cada caso compuestos fisiológicamente aceptables de los mismos, en particular sales de adición de una base o un ácido de los mismos y solvatos, por ejemplo clorhidratos.

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

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

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

15 En todavía otra realización preferente, 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 son conocidos de, por ejemplo, WO 2004/043967, WO
20 2005/066183.

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

25 Las sales de adición de ácido 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 de sal de adición de amina o metal no tóxico por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. El término sal de adición también comprende hidratos y formas de adición de disolventes que los ingredientes activos son capaces de formar. Ejemplos de tales formas son por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

30 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 a tratar, la severidad de dicha condición, el paciente a tratar y si la forma de dosificación está diseñada para una liberación inmediata o retardada. La cantidad de
35 ingrediente(s) activo(s) utilizado en la presente invención preferentemente varía de aproximadamente un 0,01% en peso a aproximadamente un 95% en peso, en especial de aproximadamente un 0,1% en peso a aproximadamente un 80% en peso, en particular de aproximadamente un 1,0% en peso a aproximadamente un 50% en peso, con especial preferencia de aproximadamente un 1,5% en peso a aproximadamente un 30% en peso y con particular preferencia de aproximadamente un 2,0% en peso a un 20% en peso.

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

Preferentemente, el contenido de ingrediente farmacológicamente activo (A) está en el rango del 0,01 al 80% en peso, en especial del 0,1 al 50% en peso, en particular 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
50 farmacológicamente activo (A) está en el rango de $7\pm 6\%$ en peso, en especial $7\pm 5\%$ en peso, en particular $5\pm 4\%$ en peso, $7\pm 4\%$ en peso o $9\pm 4\%$ en peso, con especial preferencia $5\pm 3\%$ en peso, $7\pm 3\%$ en peso o $9\pm 3\%$ en peso y con particular preferencia $5\pm 2\%$ 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 rango de $11\pm 10\%$ en peso, en especial $11\pm 9\%$ en peso, en particular
55 $9\pm 6\%$ en peso, $11\pm 6\%$ en peso, $13\pm 6\%$ en peso o $15\pm 6\%$ en peso, con especial preferencia $11\pm 4\%$ en peso, $13\pm 4\%$ en peso o $15\pm 4\%$ en peso y con particular preferencia $11\pm 2\%$ 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, en especial $20\pm 5\%$ en peso, en particular $20\pm 4\%$ en peso, con especial preferencia $20\pm 3\%$ en peso y con particular preferencia $20\pm 2\%$ en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

5 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.

15 Preferentemente la forma de dosificación farmacéutica proporciona una liberación del ingrediente farmacológicamente activo (A) después de 1 hora preferentemente de como máximo un 60%, en especial como máximo un 40%, incluso más preferentemente como máximo un 30%, con especial preferencia como máximo un 20% y con particular preferencia como máximo un 17%. Después de 2 horas preferentemente como máximo un 80%, en especial como máximo un 60%, incluso más preferentemente como máximo un 50%, aún más preferentemente como máximo un 40% y en particular como máximo un 32%. Después de 3 horas preferentemente como máximo un 85%, en especial como máximo un 65%, incluso más preferentemente como máximo un 55%, aún más preferentemente como máximo un 48% y en particular como máximo un 42%. Después de 4 horas preferentemente como máximo un 90%, en especial como máximo un 75%, incluso más preferentemente como máximo un 65%, con especial preferencia como máximo un 55% y en particular como máximo un 49%. Después de 7 horas preferentemente como máximo un 95%, en especial como máximo un 85%, incluso más preferentemente como máximo un 80%, con especial preferencia como máximo un 70% y en particular como máximo un 68%. Después de 10 horas preferentemente como máximo un 99%, en especial como máximo un 90%, incluso más preferentemente como máximo un 88%, con especial preferencia como máximo un 83% y en particular como máximo un 80%. Después de 13 horas preferentemente como máximo un 99%, en especial como máximo un 95%, incluso más preferentemente como máximo un 93%, con especial preferencia como máximo un 91% y en particular como máximo un 89%.

35 En una realización particularmente preferida, 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, preferentemente el ingrediente farmacológicamente activo (A) está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 25 a 250 mg.

40 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, preferentemente el ingrediente farmacológicamente activo (A) está contenido 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, preferentemente el ingrediente farmacológicamente activo (A) está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 10 a 80 mg.

45 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, preferentemente el ingrediente farmacológicamente activo (A) está contenido 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, preferentemente el ingrediente farmacológicamente activo (A) está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 10 a 320 mg.

55 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, preferentemente el ingrediente farmacológicamente activo (A) está contenido 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, preferentemente el ingrediente farmacológicamente activo (A) está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 4 a 104 mg.

La forma de dosificación farmacéutica según la invención se caracteriza por una excelente estabilidad en almacenamiento. Preferentemente, después de un almacenamiento de 4 semanas a 40°C y 75% humedad rel., el contenido de ingrediente farmacológicamente activo (A) es al menos un 98,0%, en especial al menos un 98,5%, en particular al menos un 99,0%, incluso más preferentemente al menos un 99,2%, con especial preferencia al menos un 99,4% y en particular al menos un 99,6% de su contenido original antes del almacenamiento. El experto en la materia conoce métodos adecuados para medir el contenido del ingrediente farmacológicamente activo (A) en la forma de dosificación farmacéutica. En este sentido se hace referencia a Eur. Ph. o USP, especialmente al análisis HPLC de fase inversa. Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica se almacena en contenedores cerrados, preferentemente sellados, preferentemente como se describe en la sección experimental, en especial equipándose con un secuestrante de oxígeno, en particular un secuestrante de oxígeno efectivo incluso a una baja humedad relativa.

La forma de dosificación según la invención contiene un polisacárido aniónico (B) que se obtiene introduciendo grupos funcionales aniónicos en un polisacárido, en forma protonada o en una sal fisiológicamente aceptable del mismo. El ingrediente activo (A) se incrusta en una matriz de liberación controlada que comprende dicho polisacárido aniónico (B).

Para el propósito de la especificación, los términos "sacárido" y "polisacárido" respectivamente se refieren no sólo a los compuestos (poli-)hidroxicarbonilo planos, sino particularmente también a sus derivados químicamente modificados, tales como ésteres y éteres. Los polisacáridos aniónicos preferentes llevan grupos éter en la cadena lateral polisacárida, que a su vez contienen grupos funcionales aniónicos tales como $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$ o grupos éster de ácidos multicarboxílicos inorgánicos, tal como $-\text{OSO}_3\text{H}$.

Preferentemente, el grupo funcional aniónico se selecciona de entre grupos carboxilo, grupos sulfonilo, grupos sulfato y grupos fosforilo, en cada caso opcionalmente enlazados a uno de los grupos hidroxilo del polisacárido a través de grupos alquilenos (C_1-C_4). Son particularmente preferentes los grupos carboxilo enlazados a través de $-\text{CH}_2-$ (es decir, $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$) y los grupos sulfato directamente esterificados (es decir, $-\text{OSO}_3\text{H}$) con un grupo hidroxilo del polisacárido.

En una realización preferente, el polisacárido es un compuesto polihidroxicarbonilo que no contiene grupos funcionales diferentes a grupos hidroxilo primarios y secundarios, grupos carbonilo, grupos acetal y cetal, respectivamente. De acuerdo con esta realización, el polisacárido como tal no contiene ningún grupo ácido aniónico funcional, el cual a su vez se introduce por derivación química del polisacárido, por ejemplo mediante esterificación de los grupos hidroxilo primarios y secundarios (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$) o por esterificación de los mismos (por ejemplo, $-\text{OSO}_3\text{H}$).

Preferentemente, el polisacárido aniónico (B) se selecciona del grupo consistente en carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilalmidón, carboximetilalmidón sódico, croscarmelosa y carragenano, preferentemente κ -carragenano.

El polisacárido aniónico (B) se obtiene principalmente por derivación aniónica de un polímero existente (reacción análoga polimérica) y/o por polimerización de una composición de un monómero que contiene monómeros que ya se han derivado aniónicamente. Esto no necesariamente requiere que el polisacárido aniónico (B) se haya obtenido por cualquiera de estos métodos. En otras palabras, el polisacárido aniónico (B) es un polímero que se obtiene introduciendo grupos funcionales aniónicos en un polisacárido, en forma protonada o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o que resulta de la polimerización de un monómero sacárido que se modifica después de su polimerización mediante una reacción análoga polimérica introduciendo un grupo funcional aniónico en al menos una unidad de repetición.

El polisacárido aniónico (B) puede ser lineal o ramificado y/o reticulado.

Preferentemente, polisacárido aniónico (B) es hidrofílico, en especial soluble o hinchable en agua.

El polisacárido aniónico (B) puede ser un homopolímero o un copolímero.

Cuando el polisacárido aniónico (B) es un homopolímero, comprende un tipo único de unidad de repetición, por ejemplo es el producto de polimerización de una composición monomérica que comprende un tipo único de monómeros.

Cuando el polisacárido aniónico (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, o que comprende un monómero único que puede reaccionar en varias posiciones, de manera que se forman unidades de repetición diferentes (por ejemplo glucosa en amilopectina).

Ya que el polisacárido aniónico (B) se obtiene introduciendo grupos funcionales aniónicos en un polisacárido,

- dicho polisacárido (material inicial) puede ser por ejemplo un homopolímero. Sin embargo, la introducción de grupos funcionales aniónicos durante una reacción análoga polimérica puede generar diferentes tipos de unidades de repetición, en particular unidades de repetición que llevan grupos funcionales aniónicos y unidades de repetición que no llevan grupos funcionales aniónicos. Por tanto, al introducir grupos funcionales aniónicos, el homopolímero (material inicial) puede volverse un copolímero (polisacárido aniónico) en el sentido de la invención.
- 5
- En una realización preferente, el polisacárido aniónico (B) es un copolímero que comprende de aproximadamente un 50 mol% a un 99,999 mol%, en especial 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.
- 10
- En una realización preferente, el polisacárido aniónico (B) está reticulado. La reticulación puede lograrse mediante un agente reticulante.
- Agentes reticulantes adecuados incluyen compuestos con al menos dos grupos funcionales capaces de reaccionar con otros grupos funcionales de una o más de las unidades de repetición del polisacárido aniónico (B).
- 15
- 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 polisacárido aniónico (B) incluyen glicoxal; polioles tal como etilenglicol; poliaminas tales como alquilendiaminas (por ejemplo, etilendiamina), polialquilen-poliaminas, poliepóxidos, éteres de di- o poliglicidilo y similares.
- 20
- Reacciones de reticulación adecuadas son la polimerización que implica un reticulante mencionado arriba y/o la formación de un enlace glicosídico. La polimerización preferentemente tiene lugar en las posiciones 2, 3, 5 y 6 de una aldohexosa o cetohehexosa. Se forma un enlace glicosídico entre el grupo hemiacetal del carbono anomérico de una piranosa, preferentemente glucosa, o una molécula derivada de una piranosa, y el grupo hidroxilo de un compuesto orgánico, tal como un alcohol, u otra unidad de piranosa.
- 25
- En una realización preferente, los grupos funcionales aniónicos del polisacárido aniónico (B) como tal no contribuyen a la reticulación. Así, por ejemplo, preferentemente la reticulación no se logra a través de partes fosfato, por ejemplo mediante diésteres de ácido fosfórico. De esta manera, cuando los grupos funcionales aniónicos son grupos fosfato, estos grupos fosfato están preferentemente presentes como monoésteres de ácido fosfórico, pero no como diésteres de ácido fosfórico, que reticulan dos estructuras poliméricas una con otra.
- 30
- La reticulación genera unidades de repetición con al menos tres enlaces a otras unidades de repetición. Dos de dichos enlaces son necesarios para la estructura polimérica, mientras el tercer enlace constituye un punto de ramificación. Para el propósito de la especificación, tales unidades de repetición también se denominan unidades de ramificación.
- 35
- En una realización preferente, el polisacárido aniónico (B) comprende aproximadamente de 0,001 mol% a 5 mol% unidades de ramificación, en especial de 0,01 mol% a 3 mol%, con respecto a todos los monómeros que forman polisacárido aniónico (B), en base al número total de unidades de repetición del polisacárido aniónico (B).
- 40
- En una realización preferente, el polisacárido aniónico (B) es una polipiranosa, preferentemente una polialdopiranosa, opcionalmente reticulada. Los monómeros de piranosa pueden unirse por ejemplo a través de enlaces alfa 1-4, beta 1-4, alfa 1-3 y beta 1-3, respectivamente.
- En otra realización preferente, el polisacárido aniónico (B) es una poliglucosa, opcionalmente sustituida con grupos alcoxi, carboxilo, sulfato o fosfato, preferentemente -O-alquilo(C₁-C₄), -(C₁-C₄)-CO₂H, -OSO₃H, -(C₁-C₄)-OSO₃H, -OPO₃H₂ o -(C₁-C₄)-OPO₃H₂.
- 45
- Los monómeros de glucosa también pueden unirse por ejemplo mediante enlaces alfa 1-4 y beta 1-4, respectivamente. Los monómeros de glucosa unidos mediante enlaces alfa 1-4 unos a otros forman celulosa. Monómeros de glucosa unidos unos a otros mediante beta 1-4 forman amilosa.
- El polisacárido aniónico (B) puede derivarse aniónicamente en una o más posiciones de las partes sacárido (unidades de repetición). Cuando la unidad de repetición es una parte glucosa, preferentemente se deriva aniónicamente en la posición 2, 3 y/o 5. A este respecto, "derivar aniónicamente" significa que se ha introducido un grupo funcional aniónico en la posición respectiva, es decir enlazado covalentemente a la misma.
- 50
- Preferentemente, el polisacárido aniónico (B) contiene unidades de repetición de acuerdo con la fórmula



donde

- 5 “x” denota el grado de grupos hidroxilo libres y está preferentemente en el rango de 1,5 a 2,8, en especial de 1,7 a 2,6, en particular de 1,9 a 2,4; “y” denota el grado de sustitución y está preferentemente en el rango de 0,2 a 1,5, en especial entre 0,4 y 1,3, aún más preferentemente 0,6 a 1,1; y “n” denota el número promedio de unidades de repetición del polímero, que preferentemente está en el rango de 100 a 15.000, en especial de 200 a 13.000 y en particular de 500 a 10.000.

Preferentemente, x+y está en el rango de 2,0 a 4,0, en especial de 2,5 a 3,5, en particular es aproximadamente 3,0.

- 10 Cada R se selecciona preferentemente de manera independiente del grupo consistente en alcoxi(C₁-C₄) (-O-alquilo(C₁-C₄)) o carboxilo(C₁-C₄), sulfato o fosfato o sales aceptables de los mismos.

El peso molecular promedio en peso del polisacárido aniónico (B) está preferentemente en el rango de 10.000 a 500.000 g mol⁻¹, en especial de 13.000 a 400.000 g mol⁻¹, en particular de 17.000 a 300.000 g mol⁻¹.

- 15 La viscosidad del polisacárido aniónico (B) al 1% en peso en solución acuosa está preferentemente entre 5 y 20 mPa·s, en especial entre 8 y 17 mPa·s y en particular entre 10 y 15 mPa·s.

La viscosidad del polisacárido aniónico (B) al 2% en peso en solución acuosa está preferentemente entre 15 y 50 mPa·s, en especial entre 18 y 47 mPa·s y en particular entre 20 y 45 mPa·s.

La viscosidad del polisacárido aniónico (B) al 4% en peso en solución acuosa está preferentemente entre 150 y 550 mPa·s, en especial entre 180 y 520 mPa·s y en particular entre 200 y 500 mPa·s.

- 20 Preferentemente, al menos algunos de los grupos funcionales aniónicos contenidos en el polisacárido aniónico (B) están presentes en forma neutralizada, es decir, no están presentes en sus formas protonadas, sino que son sales con cationes formadores de sal. Cationes formadores de sal adecuados incluyen metales alcalinos, amonio, aminas y amonio sustituido. Más preferentemente, al menos algunos de los grupos funcionales aniónicos, por ejemplo aniones carboxilato y/o sulfonato, son sales de cationes sodio o potasio.

- 25 Este porcentaje de grupos funcionales aniónicos neutralizados, en base 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 rango de 35±30%, en especial 35±25%, aún más preferentemente 35±20%, en particular 35±15%, con especial preferencia 35±10% y con particular preferencia 35±5%. En otra realización preferente, el grado de neutralización está en el rango de 65±30%, más preferentemente 65±25%, en especial 65±20%, incluso más preferentemente 65±15%, con especial preferencia 65±10% y en particular 65±5%.

- 35 El contenido de polisacárido aniónico (B) varía preferentemente del 0,1% en peso al 95% en peso, en especial del 1,0% en peso al 80% en peso, aún más preferentemente del 2,0% en peso al 50% en peso, con especial preferencia del 5% en peso al 30% en peso y en particular del 9% en peso al 21% en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

En una realización preferente, el contenido de polisacárido aniónico (B) alcanza el 0,5 al 35% en peso, en especial el 1,0 al 30% en peso, aún más preferentemente el 2,0 al 32,5% en peso, incluso más preferentemente el 3,0 al 30% en peso, en especial el 4,0 al 27,5% en peso y en particular el 5,0 al 25% en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

- 40 En una realización preferente, el contenido de polisacárido aniónico (B) está en el rango de 10±9%, en especial 10±8%, aún más preferentemente 10±7%, con especial preferencia 10±6%, en particular 10±5% y con particular preferencia 10±2,5%, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

- 45 En todavía otra realización preferente, el contenido de polisacárido aniónico (B) está en el rango de 15±14%, en especial 15±12,5%, aún más preferentemente 15±10%, con especial preferencia 15±7,5%, en particular 15±5% y con particular preferencia 15±2,5%, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

- 50 En todavía otra realización preferente, el contenido de polisacárido aniónico (B) está en el rango de 20±15%, en especial 20±12,5%, aún más preferentemente 20±10%, en particular 20±7,5%, con especial preferencia 20±5% y con particular preferencia 20±2,5%, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

- En una realización preferente, el pK_A del polisacárido aniónico (B) es $6,0 \pm 2,0$, en especial $6,0 \pm 1,5$, aún más preferentemente $6,0 \pm 1,0$ y en particular $6,0 \pm 0,5$. En otra realización preferente, el pK_A del polisacárido aniónico (B) es $7,0 \pm 2,0$, en especial $7,0 \pm 1,5$, aún más preferentemente $7,0 \pm 1,0$ y en particular $7,0 \pm 0,5$. En todavía otra realización preferente, el pK_A del polisacárido aniónico (B) es $8,0 \pm 2,0$, en especial $8,0 \pm 1,5$, aún más preferentemente $8,0 \pm 1,0$ y en particular $8,0 \pm 0,5$.
- 5 En una realización preferente, el pH (al 1% en peso en dispersión acuosa) del polisacárido aniónico (B) es $3,0 \pm 3,0$, en especial $3,0 \pm 2,0$, aún más preferentemente $3,0 \pm 1,5$ y en particular $3,0 \pm 1,0$.
- En una realización preferente, el pH (al 1% en peso en dispersión acuosa) del polisacárido aniónico (B) es $4,5 \pm 3,0$, en especial $4,5 \pm 2,0$, aún más preferentemente $4,5 \pm 1,5$ y en particular $4,5 \pm 1,0$.
- 10 En otra realización preferente, el pH (al 1% en peso en dispersión acuosa) del polisacárido aniónico (B) es $6,0 \pm 3,0$, en especial $6,0 \pm 2,0$, aún más preferentemente $6,0 \pm 1,5$ y en particular $6,0 \pm 1,0$.
- En una realización preferente, el polisacárido aniónico (B) preferentemente tiene una viscosidad de 2.000 a 15.000 mPa·s (cp), en especial de 3.000 a 12.000 mPa·s, aún más preferentemente de 4.000 a 11.000 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.
- 15 En una realización preferente, el polisacárido aniónico (B) se distribuye homogéneamente en la forma de dosificación farmacéutica según la invención. Preferentemente, el ingrediente farmacológicamente activo (A) y el polisacárido aniónico (B) se distribuyen homogéneamente de manera íntima en la forma de dosificación farmacéutica, de manera que la forma de dosificación farmacéutica no contiene ningún segmento donde o bien el ingrediente farmacológicamente activo (A) está presente en ausencia de polisacárido aniónico (B) o bien donde el polisacárido aniónico (B) está presente en ausencia de ingrediente farmacológicamente activo (A).
- 20 Cuando la forma de dosificación farmacéutica se reviste con una película, el polisacárido aniónico (B) preferentemente se distribuye de manera homogénea en el núcleo de la forma de dosificación farmacéutica, es decir, el revestimiento con la película preferentemente no contiene el polisacárido aniónico (B). Sin embargo, el revestimiento con película como tal puede contener por supuesto uno o más polímeros, los cuales, sin embargo, preferentemente son diferentes al polisacárido aniónico (B) contenido en el núcleo.
- 25 La forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene un óxido de polialquileno (C). El ingrediente activo (A) se incrusta en una matriz de liberación controlada que comprende dicho polisacárido aniónico (B).
- 30 Preferentemente, el óxido de polialquileno (C) se selecciona de entre óxido de polimetileno, óxido de polietileno y óxido de polipropileno, o copolímeros de los mismos.
- En una realización preferente, el óxido de polialquileno (C) tiene un peso molecular promedio en peso (M_W) o peso molecular promedio en viscosidad (M_η) de al menos 200.000 o al menos 500.000 g/mol, preferentemente al menos 1.000.000 g/mol o al menos 2.500.000 g/mol, en especial en el rango de aproximadamente 1.000.000 g/mol a aproximadamente 15.000.000 g/mol y en particular en el rango de aproximadamente 5.000.000 g/mol a aproximadamente 10.000.000 g/mol. El experto en la materia conoce métodos adecuados para determinar M_W y M_η . El M_η se determina preferentemente por mediciones reológicas, mientras el M_W puede determinarse mediante cromatografía de permeabilidad en gel (GPC).
- 35 Preferentemente, el contenido en óxido de polialquileno (C) está en el rango desde el 20 al 99% en peso, en especial del 25 al 95% en peso, con especial preferencia del 30 al 90% en peso, incluso más preferentemente del 30 al 85% en peso, en particular del 30 al 80% en peso y con particular preferencia del 30 al 75% en peso o del 45 al 70% en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica. En una realización preferente, el contenido en óxido de polialquileno es de al menos el 20% en peso, en especial al menos el 25% en peso, con especial preferencia al menos el 30% en peso, incluso más preferentemente al menos el 35% en peso y en particular al menos el 40% en peso.
- 40 En una realización preferente, el contenido total de óxido de polialquileno (C) está en el rango de $25 \pm 20\%$ en peso, en especial $25 \pm 15\%$ en peso, con especial preferencia $25 \pm 10\%$ 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 rango 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, el contenido total de óxido de polialquileno (C) está en el rango de $45 \pm 20\%$ en peso, en especial $45 \pm 15\%$ en peso, con especial preferencia $45 \pm 10\%$ en peso y en particular $45 \pm 5\%$ en peso. En todavía otra realización preferente, el contenido total de óxido de polialquileno (C) está en el rango de $55 \pm 20\%$ en peso, en especial $55 \pm 15\%$ en peso, con especial preferencia $55 \pm 10\%$ en peso y en particular $55 \pm 5\%$ en peso. En una realización preferente adicional, el contenido total de óxido de polialquileno
- 50
- 55

(C) está en el rango de $65\pm 20\%$ en peso, en especial $65\pm 15\%$ en peso, con especial preferencia $65\pm 10\%$ en peso y en particular $65\pm 5\%$ en peso. En aún una realización preferente adicional, el contenido total de óxido de polialquileno (C) está en el rango de $75\pm 20\%$ en peso, en especial $75\pm 15\%$ en peso, con especial preferencia $75\pm 10\%$ en peso y en particular $75\pm 5\%$ en peso. En una realización preferente adicional, el contenido total de óxido de polialquileno (C) está en el rango de $80\pm 15\%$ en peso, en especial $80\pm 10\%$ en peso y en particular $80\pm 5\%$ en peso.

El óxido de polialquileno (C) puede comprender un único óxido de polialquileno con un peso molecular promedio particular o una mezcla (composición) 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 mismo peso molecular promedio o polímeros de diferente naturaleza química y diferente peso molecular.

Para el propósito de la especificación, un polialquilenglicol tiene un peso molecular de hasta 20.000 g/mol, mientras que un óxido de polialquileno tiene un peso molecular superior a 20.000 g/mol. En una realización preferente, el promedio en peso sobre todos los pesos moleculares de todos los óxidos de polialquileno contenidos en la forma de dosificación farmacéutica es de al menos 200.000 g/mol. Así, los polialquilenglicoles, si los hay, preferentemente no se tienen en consideración cuando se determina el peso molecular promedio en peso del óxido de polialquileno (C).

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 de manera íntima 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 del óxido de polialquileno (C) o donde el óxido de polialquileno (C) está presente en ausencia del ingrediente farmacológicamente activo (A).

Cuando la forma de dosificación farmacéutica se reviste con una película, el óxido de polialquileno (C) preferentemente se distribuye de manera homogénea en el núcleo de la forma de dosificación farmacéutica, es decir, el revestimiento de película preferentemente no contiene un óxido de polialquileno (C). Sin embargo, el revestimiento de película como tal puede contener por supuesto uno o más polímeros que, sin embargo, preferentemente son diferentes al óxido de polialquileno (C) contenido en el núcleo.

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(alquíl)acrilato, poli(hidroxi-ácidos grasos), tales como poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) (Biopol[®]), poli(ácido hidroxivalérico); policaprolactona, alcohol de polivinilo, poliesteramida, succinato de polietileno, polilactona, poliglicólido, poliuretano, poliamida, poliláctido, poliactal (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 citados u otros polímeros con las características anteriores.

Preferentemente, la dispersabilidad en peso molecular M_w/M_n del óxido de polialquileno (C) está en el rango de $2,5\pm 2,0$, en especial $2,5\pm 1,5$, con especial preferencia $2,5\pm 1,0$, incluso más preferentemente $2,5\pm 0,8$, en particular $2,5\pm 0,6$ y con particular preferencia $2,5\pm 0,4$.

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, aún más preferentemente de 600 a 17.600 cP y en particular de 4.500 a 17.600 cP, medida al 5% en peso en solución acuosa utilizando un viscosímetro Brookfield modelo RVF (nº husillo. 2/velocidad de rotación 2 rpm); de 400 a 4.000 cP, en especial de 400 a 800 cP o 2.000 a 4.000 cP, medida al 2% en peso en solución acuosa utilizando el viscosímetro citado (nº husillo. 1 o 3/velocidad de rotación 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 citado (nº husillo. 2/velocidad de rotación 2 rpm).

En una realización preferente, la proporción relativa en peso entre el óxido de polialquileno (C) y el polisacárido aniónico (B) está en el rango de 10:1 a 1:1, en especial de 9:1 a 1,25:1, con especial preferencia de 8:1 a 1,5:1, incluso más preferentemente de 7:1 a 1,75:1, en particular de 6,5:1 a 2:1 y con particular preferencia de 6:1 a 2,5:1.

En otra realización preferente, la proporción relativa en peso entre el óxido de polialquileno (C) y el polisacárido aniónico (B) está en el rango de 20:1 a 1:20, en especial de 10:1 a 1:10, con especial preferencia de 7:1 a 1:5, incluso más preferentemente de 5:1 a 1:1, en particular de 4:1 a 1,5:1 y con particular preferencia de 3:1 a 2:1. En una realización preferente, la proporción relativa en peso entre el óxido de polialquileno (C) y el polisacárido aniónico (B) está en el rango de 10:1 a 5:1, en especial de 8:1 a 5:1, más

preferentemente de 7:1 a 5:1.

5 Preferentemente, la proporción relativa en peso entre el óxido de polialquileño (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; aún más preferentemente al menos 10:1 o al menos 15:1, con especial preferencia al menos 20:1, más preferentemente al menos 30:1 y en particular al menos 40:1. En una realización preferente, la proporción relativa en peso entre el óxido de polialquileño (C) y el ingrediente farmacológicamente activo (A) está en el rango de 3:1 a 50:1, en especial de 3:1 a 40:1 y en particular 3:1 a 30:1.

10 Además del ingrediente farmacológicamente activo (A), el polisacárido aniónico (B) y el óxido de polialquileño (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, agentes de unión, agentes granuladores, agentes anti-endurecimiento, lubricantes, saborizantes, tintes y/o conservantes.

15 Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica además comprende un plastificante. El plastificante mejora la capacidad de procesamiento del óxido de polialquileño (C) y, opcionalmente, también del polisacárido aniónico (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.

20 Preferentemente, el contenido de plastificante está en el rango del 0,1 al 25% en peso, en especial del 0,5 al 22,5% en peso, aún más preferentemente del 1,0 al 20% en peso, incluso más preferentemente del 2,5 al 17,5% en peso, con especial preferencia del 5,0 al 15% en peso y en particular del 7,5 al 12,5% en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

25 En una realización preferente, el plastificante es un polialquilenglicol con un contenido en el rango de 10±8% en peso, en especial 10±6% en peso, aún más preferentemente 10±5% en peso, incluso más preferentemente 10±4% en peso, con especial preferencia 10±3% en peso y en particular 10±2% en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

30 En otra realización preferente, el plastificante es un polialquilenglicol con un contenido en el rango de 15±8% en peso, en especial 15±6% en peso, aún más preferentemente 15±5% en peso, incluso más preferentemente 15±4% en peso, con especial preferencia 15±3% en peso y en particular 15±2% en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

35 En una realización preferente, la proporción relativa en peso entre el óxido de polialquileño (C) y el polialquilenglicol está en el rango de 1,5-7,0:1, en especial 2,0-6,5:1, aún más preferentemente 2,5-6,0:1, incluso más preferentemente 3,0-5,5:1, con especial preferencia 3,5-5,0:1 y en particular 3,7-4,7:1. Esta proporción satisface los requisitos de un alto contenido relativo en óxido de polialquileño (C) y una buena capacidad de extrusión.

40 Cuando las formas de dosificación se fabrican a partir de trocitos que se obtienen al cortar el filamento de extrudado, el peso de los trocitos determina el peso de la forma de dosificación resultante. Una variación en peso pronunciada de estos trozos resulta en una correspondiente desviación en peso de las formas de dosificación del peso diana. La variación en peso de los trozos depende en gran medida de las propiedades superficiales del filamento de extrudado. Una hebra con una superficie completamente lisa permite generar trozos con una baja variación en peso. Por el contrario, un filamento ondulado o dentado resulta en trozos con una mayor variación en peso, incrementando así el número de rechazos. Sorprendentemente se ha encontrado que las propiedades superficiales del filamento de extrudado pueden variarse mediante la proporción en peso óxido de polialquileño:polialquilenglicol.

45 Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica además comprende un antioxidante. Oxidantes adecuados incluyen ácido ascórbico, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), sales de ácido ascórbico, monioglicerol, ácido fosforoso, vitamina C, vitamina E y derivados de los mismos, benzoato de coniferilo, ácido nordihidroguajarético, ésteres de ácido gallus, bisulfito de sodio, en particular preferentemente 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, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

50 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica además comprende un ácido, preferentemente ácido cítrico. La cantidad de ácido está preferentemente en el rango del 0,01 a aproximadamente el 20% en peso, en especial en el rango del 0,02 a aproximadamente el 10% en peso y más preferentemente en el rango del 0,05 a aproximadamente el 5% en peso.

En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica contiene una cera natural, semi-sintética o sintética. Son preferentes ceras con un punto de ablandamiento de al menos 50°C, en especial de 60°C. Son especialmente preferentes las ceras de carnauba y de abeja, en particular la cera de carnauba.

5 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica además comprende otro polímero, seleccionado preferentemente de entre ésteres de celulosa y éteres de celulosa, en particular hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). La cantidad de polímero adicional, preferentemente hidroxipropilmetilcelulosa, preferentemente varía del 0,1% en peso a aproximadamente el 30% en peso, en especial está en el rango del 1,0% en peso a aproximadamente el 20% en peso, en particular en el rango del 2,0% en peso a aproximadamente el 15% en peso.

10 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención no contiene ningún polímero adicional además del polisacárido aniónico (B), el óxido de polialquileno (C) y, opcionalmente, el polietilenglicol.

15 Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención es una forma de dosificación oral, en particular una tableta. También es posible, sin embargo, administrar la forma de dosificación farmacéutica a través de diferentes vías y, así, la forma de dosificación farmacéutica puede adaptarse alternativamente para la administración bucal, lingual, rectal o vaginal. Son también posibles implantes. Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica es monolítica. Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica no está en forma de película ni multiparticulada.

20 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 rango de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 30 mm, en particular en el rango de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 25 mm, más particularmente aproximadamente 5 mm a aproximadamente 23 mm, aún más en particular aproximadamente 7 mm a aproximadamente 13 mm; y un espesor en el rango de aproximadamente 1,0 mm a aproximadamente 12 mm, en particular en el rango de aproximadamente 2,0 mm a aproximadamente 10 mm, aún más en particular de 3,0 mm a aproximadamente 9,0 mm, aún además en particular de aproximadamente 4,0 mm a aproximadamente 8,0 mm.

25 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 rango de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 25 mm, más en particular aproximadamente 5 mm a aproximadamente 23 mm, aún más en particular aproximadamente 7 mm a aproximadamente 20 mm; y un espesor en el rango de aproximadamente 1,0 mm a aproximadamente 12 mm, en particular en el rango de aproximadamente 2,0 mm a aproximadamente 10 mm, aún más en particular de 3,0 mm a aproximadamente 9,0 mm, aún además en particular de aproximadamente 4,0 mm a aproximadamente 8,0 mm.

30 Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención tiene un peso en el rango de 0,01 a 1,5 g, en especial en el rango de 0,05 a 1,2 g, aún más preferentemente en el rango de 0,1 g a 1,0 g, con especial preferencia en el rango de 0,2 g a 0,9 g y en particular en el rango de 0,25 g a 0,8 g.

35 Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención se prepara mediante termoformado, aunque también pueden emplearse otros métodos de termoformación para fabricar la forma de dosificación farmacéutica según la invención, tal como moldeado en prensa a temperatura elevada o calentamiento de tabletas que se fabrican 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 estos aspectos, 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 termoforma mediante extrusión por fusión en caliente.

40 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica se prepara por extrusión en fusión en caliente, preferentemente con una extrusora de tornillos gemelos. La extrusión por fusión preferentemente proporciona un filamento extruido por fusión, que preferentemente se corta en monolitos, los cuales se comprimen entonces para formar tabletas. En este aspecto, el término "tabletas" preferentemente no se entiende como formas de dosificación haciéndose por compresión de polvo o gránulos (*compressi*), sino preferentemente como extrudados formados. Preferentemente, la compresión se logra por medio de una boquilla y una perforadora, preferentemente de una masa monolítica obtenida por extrusión por fusión. Si se obtiene por extrusión por 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 someterse a la etapa de compresión como tal o pueden cortarse antes de la etapa de compresión. Este corte puede realizarse por técnicas usuales, por ejemplo utilizando cuchillos giratorios o aire comprimido. Alternativamente, la formación puede tener lugar como se describe en la EP-A 240 906, pasando el extrudado entre dos rodillos calandrados contragiratorios y formándose 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.

- 5 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 con película con composiciones de revestimiento de película convencionales.

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

- 10 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-acetato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP); poli(met)acrilatos, tales como copolímeros de aminoalquilmetacrilato, copolímeros de metilmetacrilato-etilacrilato, copolímeros de metilmetacrilato-ácido metacrílico, copolímeros de metilmetacrilato-ácido metacrílico; polímeros de vinilo, como polivinilpirrolidona, aceto-ftalato de polivinilo, alcohol de polivinilo, acetato de polivinilo; y formadores de película naturales, tal como goma laca.
- 15

- 20 En una realización particularmente preferente, el revestimiento es soluble en agua. En una realización preferente, el revestimiento se basa en un alcohol de polivinilo, tal como parte de alcohol de polivinilo, hidrolizado, y puede contener adicionalmente polietilenglicol, 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.

- 25 El revestimiento puede ser resistente a los jugos gástricos y disolverse en función del pH del ambiente de liberación. Con este revestimiento es posible asegurar que la forma de dosificación farmacéutica según 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. El experto en la materia conoce métodos y materiales correspondientes para la liberación retardada de compuestos activos y para la aplicación de revestimientos resistentes a los jugos gástricos, por ejemplo de "Coated Pharmaceutical Dosage Forms - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods y Raw Materials" por Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1st edition, 1998, Medpharm Scientific Publishers.

- 30 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 tragarlas. El revestimiento de las formas de dosificación de la presente invención también puede servir a otros propósitos, por ejemplo mejorar la estabilidad y vida en almacenamiento. Formulaciones de revestimiento adecuadas comprenden un polímero formador de película, tal como, por ejemplo, alcohol de polivinilo o hidroxopropilmetilcelulosa, 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. Los disolventes de revestimiento adecuados son agua y 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 así 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 después revistiendo dichos núcleos utilizando técnicas convencionales, tal como revestimiento en sartén de revestimiento.
- 35
- 40

- 45 De acuerdo con la invención, el ingrediente activo (A) se incrusta en una matriz de liberación controlada que comprende un polímero fisiológicamente aceptable (B) y un óxido de polialquileno (C).

El experto en la materia conoce la liberación controlada de un ingrediente activo desde una forma de dosificación oral. Para el propósito de la especificación, la liberación controlada comprende liberación retrasada, liberación retardada, liberación sostenida, liberación prolongada y similar.

- 50 La liberación prolongada o controlada se entiende, de acuerdo con la invención, preferentemente, como un perfil de liberación donde el ingrediente farmacológicamente activo (A) se libera en un periodo relativamente largo, con menor frecuencia de ingesta, con el propósito de una acción terapéutica ampliada. 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 prolongada o al menos parcialmente retrasada" abarca, de acuerdo con la invención, cualquier forma de dosificación farmacéutica que asegura la liberación modificada de los opioides (A) contenidos en la misma. Las formas de dosificación farmacéuticas preferentemente comprenden formas de dosificación farmacéuticas revestidas o no revestidas, que se
- 55

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 el punto de liberación.

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

Para el propósito de la especificación, "liberación controlada" preferentemente significa un producto donde la liberación del compuesto activo se controla con el tiempo por el tipo y la composición de la formulación. Para el propósito de la especificación, "liberación extendida" preferentemente significa un producto donde la liberación del compuesto activo se retrasa por un tiempo de retraso finito, después del cual la liberación no se dificulta. Para el propósito de la especificación, "liberación de acción de repetición" preferentemente significa un producto donde una primera porción del compuesto activo se libera inicialmente, seguida por la liberación posterior de al menos una porción adicional del compuesto activo. Para el propósito de la especificación, "liberación prolongada" preferentemente significa un producto donde la velocidad de liberación del compuesto activo de la formulación después de la administración se ha reducido con el tiempo 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 fija durante un largo periodo de tiempo, reduciendo así 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 según 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). Perfiles de liberación preferentes adicionales R₁ a R₆ se resumen en la tabla siguiente [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				

25

Perfiles de liberación adicionales preferentes R₇ a R₁₂ se resumen en la tabla siguiente [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 según la presente invención es estable en almacenamiento, preferentemente en almacenamiento a temperatura elevada, por ejemplo 40°C, durante 3 meses, en contenedores sellados. A este respecto, "estable" significa que cuando se compara el perfil inicial de liberación con el perfil de liberación después del almacenamiento, en cualquier punto de tiempo dado, los perfiles de liberación no se desvían uno del otro en más de un 20%, en especial de un 15%, aún más preferentemente de un 10%, incluso más preferentemente no más de un 7,5%, con especial preferencia no más de un 5,0% y en particular no más de un 2,5%.

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

40

- Las condiciones *in vitro* adecuadas son conocidas por el experto en la materia. A este respecto puede hacerse referencia a, por ejemplo, Eur. Ph. Preferentemente, el perfil de liberación se mide bajo las siguientes condiciones: aparato de paletas equipado con perforador, 75 rpm, 37±5°C, 600 ml fluido intestinal simulado, pH 6,8 (tampón fosfato) o pH 4,5. En una realización preferente, la velocidad de rotación de la paleta se aumenta a 100 rpm.
- 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 según la invención se adapta para su administración dos veces al día. En todavía otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención se adapta para su administración tres veces al día.
- 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.
- Preferentemente la forma de dosificación farmacéutica según la invención libera después de 5 h como máximo un 99%, en especial como máximo un 90%, aún más preferentemente como máximo un 75% y con especial preferencia como máximo un 60% del ingrediente activo (A).
- El polisacárido aniónico (B) es preferentemente hidrofílico, lo que significa que una matriz que comprende el polisacárido aniónico (B) y el 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 fármaco.
- En una realización preferente, la matriz que comprende el polisacárido aniónico (B) y el óxido de polialquileno (C) contiene el polisacárido aniónico (B) en una cantidad tal que:
- a) bajo condiciones *in vitro* la liberación del ingrediente activo (A) se retarda adicionalmente; y/o
 - b) en 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 que contiene agua (gel) alrededor de un núcleo seco, de manera que preferentemente durante los primeros 270 minutos la proporción núcleo/gel disminuye, mientras que el volumen de dicha forma de dosificación no aumenta más del 20%, en particular no más del 10% del volumen original de la forma de dosificación;
- en cada caso en comparación con una forma de dosificación farmacéutica comparativa así idéntica donde el polisacárido aniónico (B) se sustituye con la cantidad de hidroxipropilmetilcelulosa correspondiente (HPMC).
- En una realización preferente particular,
- la forma de dosificación farmacéutica se termoforma, preferentemente mediante extrusión por fusión en caliente; y/o
 - la forma de dosificación farmacéutica muestra 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
 - el ingrediente farmacológicamente activos (A) se selecciona del grupo de opioides y opiatos; y/o;
 - el polisacárido aniónico (B) se obtiene introduciendo grupos funcionales aniónicos, en forma protonada o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en un polisacárido, seleccionándose los grupos funcionales aniónicos de entre ácidos carboxílicos insaturados y anhídridos de ácidos, ácidos sulfónicos insaturados y mezclas de los mismos; y/o
 - el contenido en polisacárido aniónico (B) varía del 2,0% en peso al 50% en peso; y/o
 - el óxido de polialquileno (C) se selecciona de entre 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 rango de 1.000.000 g/mol a 10.000.000 g/mol; y/o
 - el contenido en 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 irriten las fosas nasales y/o la faringe, es decir, sustancias que, cuando se administran a través de las fosas nasales y/o la faringe, provocan una reacción física que no es placentera para el paciente, de forma que él/ella no desea o no puede continuar la administración, por ejemplo quemaduras, o

5 fisiológicamente contrarresta la toma del compuesto activo correspondiente, por ejemplo provocando estornudos o más secreciones nasales. Ejemplos adicionales de sustancias que irritan las fosas nasales y/o la faringe son aquellas que causan quemaduras, comezón, urgencia de estornudar, mayor formación de secreciones o una combinación de al menos dos de estos estímulos. Las sustancias correspondientes y la cantidad a utilizar de las mismas son conocidas del experto en la materia. Así, algunas de las sustancias que irritan las fosas nasales y/o la faringe se basan de acuerdo con lo anterior en uno o más constituyentes o una o más partes de la planta de un fármacos de esencia caliente. Los fármacos de esencia caliente correspondientes son conocidos *per se* por el 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 referencia y se propone para ser parte de la descripción.

15 Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención no contiene además antagonistas para el ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente no contiene antagonistas contra sustancias psicotrópicas, en particular contra opioides (A). Los antagonistas adecuados para un ingrediente farmacológicamente activo dado (A) se conocen por la persona experta 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 según la invención preferentemente no contiene antagonistas seleccionados de entre el grupo que incluye naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalida, nalmexona, nalorfina o nalufina, en cada caso opcionalmente en forma de un compuesto fisiológicamente aceptable correspondiente, en particular en forma de una base, una sal o un solvato; y ningún neuroléptico, por ejemplo un compuesto seleccionado de entre el grupo comprendiendo haloperidol, prometacina, flufenazina, perfenazina, levomepromazina, tioridazina, perazina, clorpromazina, clorprotixina, zuclopentixol, flupentixol, protipendil, zotepina, benperidol, pipamperona, melperona y bromperidol.

25 Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención no contiene ningún emético. Los eméticos son conocidos del experto en la materia y pueden estar presentes como tal o en forma de derivados correspondientes, en particular ésteres o éteres, o en cada caso en forma de compuestos fisiológicamente aceptables correspondientes, en particular en forma de sales o solvatos de los mismos. La forma de dosificación farmacéutica según la invención preferentemente no contiene ningún emético basado en uno o más constituyentes de raíz de ipecacuanha (ipecac), por ejemplo basado en el constituyente emetina, por ejemplo tal como se describen en "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe",. Dr. Hildebert Wagner, 2ª, edición revisada, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1982. La descripción literaria correspondiente se introduce aquí como referencia y se propone para ser parte de la descripción. También preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención no contiene apomorfina como emético.

40 Finalmente, también preferentemente la forma de dosificación farmacéutica según la invención no contiene sustancias amargas. Las sustancias amargas y las cantidades efectivas a utilizar pueden encontrarse en la US-2003/0064099 A1, cuya descripción sería parte de la descripción de la presente solicitud y se introduce aquí como referencia. Ejemplos de sustancias amargas son aceites aromáticos, tales como aceite de menta, de eucalipto, de almendra amarga, mentol, sustancias de aroma a frutas, sustancias de aroma de limón, naranja, lima, pomelo o mezclas de las mismas y/o bezonato de denatonio.

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

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

50 La forma de dosificación farmacéutica según la invención es preferentemente resistente a la alteración. Preferentemente, la resistencia a la alteración 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 con la invención, el término trituración significa la pulverización de la forma de dosificación farmacéutica utilizando medios convencionales usualmente disponibles para el potencial abusador, por ejemplo una mano de mortero y mortero, martillo, mazo u otro medio convencional para pulverizar por la acción de fuerza. Así, resistencia a la alteración preferentemente significa que la pulverización de la forma de dosificación farmacéutica utilizando medios convencionales se evita o al menos se impide sustancialmente.

55 Preferentemente, las propiedades mecánicas de la forma de dosificación farmacéutica según la invención, en particular su resistencia a la rotura, se basan principalmente en la presencia y distribución espacial del polisacárido aniónico (B) y del 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 según la invención pueden no lograrse automáticamente procesando simplemente el ingrediente farmacológicamente activo (A), el polisacárido aniónico (B), el óxido de polialquileno (C) y

5 opcionalmente excipientes adicionales por métodos convencionales para la preparación de formas de dosificación farmacéuticas. De hecho, deben seleccionarse los aparatos usualmente adecuados para la preparación y deben ajustarse los parámetros de procesamiento críticos, en particular la presión/fuerza, la temperatura y el tiempo. Así, incluso si se utilizan aparatos convencionales, los protocolos de proceso usuales deben adaptarse para satisfacer los criterios requeridos.

En general, las formas de dosificación que presentan las propiedades deseadas sólo pueden obtenerse si, durante la preparación de la forma de dosificación,

- 10
- componentes adecuados
 - en cantidades adecuadas
 - se exponen a
 - una presión suficiente
 - una temperatura suficiente
 - durante un periodo de tiempo suficiente.

15 De esta manera, sin considerar el aparato utilizado, los protocolos de proceso deben adaptarse para satisfacer los criterios requeridos. Por tanto, la resistencia a la rotura se desliga de la composición.

20 La forma de dosificación farmacéutica según la invención tiene una resistencia a la rotura de al menos 500 N, preferentemente al menos 600 N, en especial al menos 700 N, aún más preferentemente al menos 800 N, en particular al menos 1.000 N, con especial preferencia al menos 1.250 N y con particular preferencia al menos 1.500 N.

25 El experto conoce la "resistencia a la rotura" (resistencia al aplastado) de una forma de dosificación farmacéutica. A este respecto puede hacerse referencia a, por ejemplo, W.A. Ritschel, Die Tablette, 2. Auflage, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2002; H Liebermann y col., Pharmaceutical dosage forms: Tablets, Vol. 2, Informa Healthcare; 2 edition, 1990; y Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Informa Healthcare; 1 edition.

30 Para el propósito de la especificación, preferentemente la resistencia a la rotura se define como la fuerza necesaria para fracturar la forma de dosificación farmacéutica (= fuerza de rotura). Por tanto, para el propósito de la especificación, 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 una de otra. En otra realización preferente, sin embargo, la forma de dosificación farmacéutica se considera que se rompe si la fuerza disminuye un 25% (valor umbral) de la fuerza más alta medida durante la medición (ver abajo).

35 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 fuerza con medios convencionales, tales como una mano de mortero y mortero, un martillo, un mazo u otro medio usual para pulverizar, en dispositivos particulares desarrollados para este propósito (aplastadores de tableta). A este respecto, "pulverización" significa despedazar en partículas pequeñas que inmediatamente liberarían el ingrediente farmacológicamente activo (A) en un medio adecuado. El eludir la pulverización virtualmente descarta el abuso oral o parenteral, en particular intravenoso o nasal.

40 Las tabletas convencionales típicamente tienen una resistencia a la rotura por debajo de 200 N en cualquier dirección de extensión. La resistencia a la rotura las de tabletas redondas convencionales puede estimarse de acuerdo con 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 tragaría. La fórmula empírica anterior preferentemente no se aplica a las formas de dosificación farmacéuticas de la invención, que no son convencionales sino son especiales.

45 Además, la fuerza de masticado promedio real es aproximadamente 220 N (véase, 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 por debajo de 200 N pueden aplastarse por masticado espontáneo, mientras que las formas de dosificación farmacéuticas según la invención no.

50 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 según 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

por el experto en la materia. Los dispositivos adecuados están 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 determina, bajo condiciones definidas, la resistencia al aplastado de tabletas medida según la fuerza necesaria para romperlas por aplastado. El aparato consta de 2 mandíbulas una frente a la otra; una de ellas se mueve hacia la otra. Las superficies planas de las mandíbulas son perpendiculares a la dirección del 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, si es aplicable, la forma, la marca de rotura y la inscripción; para cada medida, la tableta se orienta de la misma manera con respecto a la dirección de aplicación de la fuerza (y la dirección de extensión en la cual se va a medir la resistencia a la rotura). La medición se lleva a cabo en 10 tabletas, teniendo cuidado de eliminar todos los fragmentos de las tabletas antes de cada determinación. El resultado se expresa como los valores promedio, mínimo y máximo de las fuerzas medidas, todas expresadas en Newton.

En la USP se encuentra una descripción similar de la resistencia a la rotura (fuerza de rotura). Alternativamente, la resistencia a la rotura puede medirse de acuerdo con el método descrito en la misma, donde se establece que la resistencia a la rotura es la fuerza requerida para provocar que una tableta falle (es decir, se rompa) en un plano específico. Las tabletas generalmente se colocan entre dos platinas, una de las cuales se mueve para aplicar a la tableta una fuerza suficiente para provocar su fractura. Para tabletas redondas (sección transversal circular) convencionales, la carga se produce diametralmente (algunas veces referida como carga diametral) y la fractura se produce en el plano. La fuerza de rotura de las tabletas habitualmente se denomina dureza en la literatura farmacéutica; sin embargo, el uso de este término confunde. En la ciencia de materiales, el término dureza se refiere a la resistencia de una superficie a la penetración o rayado por una sonda pequeña. Con frecuencia también se utiliza el término resistencia al aplastado para describir la resistencia de las tabletas a la aplicación de una carga compresiva. Aunque este término describe la naturaleza real de la prueba más exactamente de lo que lo hace dureza, implica que las tabletas se aplastan durante la prueba, lo que a menudo no ocurre.

Alternativamente, la resistencia a la rotura (resistencia al aplastado) puede medirse de acuerdo con WO 2005/016313, WO 2005/016314 y WO 2006/082099, que pueden considerarse modificaciones al método descrito en Eur. Ph. El aparato utilizado para la medición es preferentemente un probador de materiales "Zwick Z 2.5", $F_{\max} = 2,5$ kN con una extracción máxima de 1.150 mm, que se establecería con una columna y un husillo, un espacio posterior de 100 mm y una velocidad de prueba ajustable entre 0,1 y 800 mm/min, junto con el software testControl. La medición se realiza utilizando un pistón de presión con inserciones de atornillado y un cilindro (diámetro 10 mm), un transductor de fuerza, F_{\max} 1 kN, diámetro = 8 mm, clase 0.5 de 10 N, clase 1 de 2 N, ISO 7500-1, con certificado de prueba del fabricante M de acuerdo con DIN 55350-18 (fuera bruta Zwick $F_{\max} = 1,45$ kN) (todos los aparatos de Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Alemania) con Orden No BTC-FR 2.5 TH. D09 para el probador, Orden No BTC-LC 0050N. P01 para el transductor de fuerza, Orden No BO 70000 S06 para el dispositivo centrador.

En una realización preferente de la invención, la resistencia a la rotura se mide con 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 con dos principios de medida diferentes: a velocidad constante (donde la mandíbula de prueba se mueve a una velocidad constante ajustable de 5-200 mm/min) o a fuerza constante (donde la mandíbula de prueba ajusta la fuerza linealmente 5-100 N/s). A priori, ambos principios de medida son adecuados para medir la resistencia a la rotura de la forma de dosificación farmacéutica según la invención. Preferentemente, la resistencia a la rotura se mide a velocidad constante, preferentemente a una velocidad constante de 120 mm/min.

En una realización preferente, se considera que la forma de dosificación farmacéutica se rompe cuando se fractura en al menos dos partes separadas.

Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención presenta resistencia mecánica a un amplio rango de temperaturas, además de la resistencia a la rotura (resistencia al aplastado), opcionalmente también 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 espontáneo, molienda en mortero, martilleo, etc. Así, preferentemente, en la dirección de la extensión E_1 , se mantiene una resistencia a la rotura comparativamente alta de la forma de dosificación farmacéutica según 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 inferiores a -25°C, a -40°C o en nitrógeno líquido.

La forma de dosificación farmacéutica según la invención se caracteriza por un cierto grado de resistencia a

- la rotura. Esto no significa que la forma de dosificación farmacéutica deba también mostrar un cierto grado de dureza. La dureza y la resistencia a la rotura son propiedades físicas diferentes. Por tanto, la resistencia a la alteración de la forma de dosificación farmacéutica no depende necesariamente de su dureza. Por ejemplo, debido a su resistencia a la rotura, resistencia a impacto, módulo de elasticidad y resistencia a la tracción,
- 5 respectivamente, la forma de dosificación farmacéutica preferentemente puede deformarse, por ejemplo plásticamente, cuando se ejerce una fuerza externa, por ejemplo con un martillo, pero no puede pulverizarse, es decir triturarse en un gran 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.
- 10 Así, en el sentido de la especificación, cuando una forma de dosificación farmacéutica se deforma al exponerse a una fuerza en una dirección particular de extensión sin romperse (deformación plástica o flujo plástico), preferentemente ésta se considera que tiene la resistencia a la rotura deseada en dicha dirección de extensión.
- 15 En una realización preferente, el carboximetilalmidón de sodio, como parte del polisacárido aniónico (B) de acuerdo con la invención, contiene no más de un 25% de NaCl, preferentemente no más de un 15% de NaCl, en especial no más de un 10% NaCl y en particular no más de un 7% de NaCl. El pH del carboximetilalmidón de sodio preferentemente está entre 3,5 y 5,0. El secado del carboximetilalmidón de sodio a 130°C durante al menos 90 minutos resulta en una pérdida de peso preferentemente no superior al 25%, en especial no superior al 20%, incluso más preferentemente no superior al 15%, con especial preferencia no superior al
- 20 10%.
- La carboximetilcelulosa de sodio como parte del polisacárido aniónico (B) de acuerdo con la invención contiene no más de un 25% de sodio, preferentemente no más de un 15% de sodio, en especial no más de un 12% de sodio y en particular entre un 6,5% y un 9,5% de sodio. El pH de la carboximetilcelulosa de sodio preferentemente está entre 6,5 y 8,5. El secado de la carboximetilcelulosa de sodio a 105°C durante al menos
- 25 180 minutos resulta en una pérdida de peso preferentemente no superior al 25%, en especial no superior al 20%, incluso más preferentemente no superior al 15%, en particular no superior al 10%.
- La carboximetilcelulosa como parte del polisacárido aniónico (B) de acuerdo con la invención tiene un pH preferentemente entre 6,0 y 8,5. El secado de la carboximetilcelulosa a 130°C durante al menos 90 minutos resulta en una pérdida de peso preferentemente no superior al 25%, en especial no superior al 20%, incluso
- 30 más preferentemente no superior al 15%, en particular no superior al 8%.
- La croscarmelosa como parte del polisacárido aniónico (B) de acuerdo con la invención tiene un pH preferentemente entre 5,0 y 7,0. El secado de la croscarmelosa a 105°C durante al menos 300 minutos resulta en una pérdida de peso preferentemente no superior al 25%, en especial no superior al 20%, incluso más preferentemente no superior al 15%, en particular no superior al 8%.
- 35 En una realización preferente la invención, ésta se refiere a una forma de dosificación farmacéutica resistente a la alteración con un perfil de liberación retardada, especialmente una forma de dosificación oral resistente a la alteración con un perfil de liberación retardada, particularmente una tableta resistente a la alteración con un perfil de liberación retardada que comprende al menos un ingrediente farmacéuticamente activo (A) (compuesto farmacológicamente activo) de abuso potencial.
- 40 La forma de dosificación farmacéutica según la invención puede producirse mediante diversos procesos, aquellos particularmente preferentes se explican en mayor detalle posteriormente. Ya se han descrito procesos adecuados en la técnica anterior. A este respecto, 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.
- 45 La presente invención también se refiere a formas de dosificación farmacéuticas que se obtienen por cualquiera de los procesos descritos abajo.
- En general, el proceso para la producción de la forma de dosificación farmacéutica según la invención preferentemente comprende las siguientes etapas:
- 50 a) mezclar todos los ingredientes;
- b) opcionalmente pre-formar la mezcla obtenida en la etapa (a), preferentemente aplicando calor y/o fuerza a la mezcla obtenida en la etapa (a), preferentemente no siendo la cantidad de calor suministrada suficiente para calentar el óxido de polialquileno (C) hasta su punto de ablandamiento;
- c) endurecer la mezcla aplicando calor y fuerza y, después del proceso, disminuyendo el calor y la fuerza, siendo posible suministrar calor durante y/o antes de la aplicación de fuerza y siendo la
- 55 cantidad de calor suministrada suficiente para calentar el óxido de polialquileno (C) al menos hasta

- su punto de ablandamiento;
- d) opcionalmente conformar individualmente la mezcla endurecida;
 - e) opcionalmente dar forma a la forma de dosificación farmacéutica; y
 - f) opcionalmente dotar de un revestimiento de película.
- 5 El calor se puede suministrar directamente, por ejemplo por contacto o con gas caliente, tal como aire caliente, o con ayuda de ultrasonidos; o bien se suministra indirectamente por fricción y/o corte. Puede aplicarse una fuerza y/o la forma de dosificación farmacéutica puede formarse por ejemplo mediante formación directa de tabletas o con ayuda de una extrusora adecuada, en particular con una extrusora de tornillo equipada con dos tornillos (extrusora de tornillos gemelos) o con una extrusor de engranaje planetario.
- 10 La forma final de la forma de dosificación farmacéutica puede proporcionarse bien durante el endurecimiento de la mezcla al aplicar calor y fuerza (etapa (c)) o bien en una etapa subsiguiente (etapa (e)). En ambos casos, la mezcla de todos los componentes preferentemente está en estado plastificado, es decir, preferentemente, la formación se lleva a cabo a una temperatura al menos por encima del punto de ablandamiento del óxido de polialquileo (C). Sin embargo, la extrusión a temperaturas inferiores, por ejemplo a temperatura ambiente, también es posible y puede ser preferente.
- 15 La formación puede realizarse, por ejemplo, con una prensa de formación de tabletas comprendiendo una 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 por fusión en caliente. En este proceso, la forma de dosificación farmacéutica según la invención se produce termoformando con ayuda de una extrusora, preferentemente sin que exista decoloración observable del extrudado.
- 20 Este proceso se caracteriza porque
- 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 polialquileo (C) y se extrusiona por el orificio de salida de la extrusora aplicando una fuerza,
 - c) el extrudado aún plástico se conforma de manera individual y se conforma la forma de dosificación farmacéutica o
 - d) el extrudado enfriado y opcionalmente conformado de manera individual recalentado se conforma en la forma de dosificación farmacéutica.
- 25 La mezcla de los componentes de acuerdo con la etapa a) del proceso también puede realizarse en la extrusora.
- 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 cizalladura o forzoso.
- 35 La mezcla, preferentemente fundida, que se ha calentado en la extrusora al menos hasta el punto de ablandamiento del óxido de polialquileo (C) se extruye de la extrusora a través de una boquilla con al menos una superficie interior.
- El proceso de acuerdo a la invención requiere el uso de extrusoras adecuadas, preferentemente extrusoras de tornillo. Son particularmente preferentes las extrusoras de tornillo equipadas con dos tornillos (extrusora de tornillos gemelos).
- 40 Preferentemente, la extrusión se realiza de manera que la expansión del filamento debido a la extrusión es no superior al 30%, es decir, que cuando se utiliza una boquilla con una superficie interior con un diámetro de por ejemplo 6 mm, el filamento extruido debe tener un diámetro no superior a 8 mm. Especialmente, la expansión del filamento es no superior al 25%, aún más preferentemente no superior al 20%, en particular no superior al 15% y con particular preferencia no superior al 10%.
- 45 Preferentemente, la extrusión se lleva a cabo en ausencia de agua, es decir, no se agrega agua. Sin embargo, puede haber trazas de agua (por ejemplo, debidas a la humedad atmosférica).
- 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 polialquileo (C) tiene lugar en la primera zona, que está aguas abajo de una zona de alimentación y opcionalmente 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.
- 50 En una realización preferente, la presión del cabezal de la boquilla está en el rango de 25 a 100 bar. La

presión del cabezal de la boquilla puede ajustarse *inter alia* por la geometría de la boquilla, el perfil de temperaturas y la velocidad de extrusión.

5 La geometría de la boquilla o la geometría de las superficies interiores se seleccionan libremente. De acuerdo con lo anterior, la boquilla o las superficies interiores pueden tener 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 una longitud máxima de 21 mm y una extensión transversal de 10 mm. Preferentemente, la boquilla o las superficies interiores 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 polialquileño (C) y no se eleva por encima de una temperatura a la que el ingrediente farmacológicamente activo (A) a procesa 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 polialquileño (C). Temperaturas de extrusión típicas son 120°C y 130°C.

En una realización preferente, el momento de la extrusora está en el rango del 30 al 95%. El momento de la extrusora puede ajustarse *inter alia* por la geometría de la boquilla, el perfil de temperatura y la velocidad de extrusión.

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

25 Preferentemente, el almacenamiento intermedio o final del extrudado, opcionalmente conformado de manera individual, o de la forma final de la forma de dosificación farmacéutica según la invención se realiza bajo atmósfera libre de oxígeno, la cual puede lograrse, por ejemplo, consecuestrantes de oxígeno.

El extrudado conformado de manera individual puede formarse con una prensa en tabletas para impartir la forma final a la forma de dosificación farmacéutica.

30 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 se consigue la presión necesaria para extruir la mezcla plastificada en la extrusora, preferentemente inmediatamente antes de la extrusión. Los parámetros de extrusión que son necesarios, para cada composición particular, para obtener una forma de dosificación farmacéutica con las propiedades mecánicas deseadas pueden establecerse mediante simples ensayos preliminares.

35 Por ejemplo pero sin limitarse a ello, 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 emplearse tornillos con extremos excéntricos. Puede utilizarse una boquilla calentable con una superficie interior redonda 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 de producto: delante de la boquilla 125°C y detrás de la boquilla 135°C; y temperatura de camisa: 110°C.

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

La forma de dosificación farmacéutica según la invención se produce preferentemente termoformando con ayuda de una extrusora sin decoloración observable consecuente de los extrudados.

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

50 Un aspecto adicional 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.

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.

5 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 intencional del ingrediente farmacológicamente activo (A) contenido en la misma.

10 A este respecto, la invención también se refiere al uso de un ingrediente farmacológicamente activo (A) como se describe arriba y/o de 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.

15 Además, la invención se refiere a un método para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno que comprende la administración de la forma de dosificación farmacéutica según 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 farmacéuticas convencionales.

Los siguientes ejemplos ilustran además la invención, pero no limitan su alcance:

20 En todos los ejemplos las formas de dosificación son tabletas que tienen una forma redonda, con un diámetro de 12 mm.

Procedimiento general:

25 Se pesan y criban el óxido de polietileno, α -tocoferol, clorhidrato de tramadol y todos los otros excipientes. El polvo se mezcla y dosifica de manera gravimétrica a una extrusora. La extrusión por fusión en caliente se realiza 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.

El extrudado caliente se enfría en una cinta transportadora y el filamento de extrusión frío se tritura para cortar piezas. Las piezas cortadas se conforman con una prensa excéntrica.

30 La resistencia a la rotura de las formas de dosificación farmacéuticas se mide con un Sotax® HT100 a una velocidad constante de 120 mm/min y/o con un Zwick Z 2.5 a una velocidad constante de 10 mm/min. Se considera que una tableta falla la prueba de resistencia a la rotura cuando, durante la medida, la fuerza cae por debajo del valor umbral del 25% de la fuerza máxima que se observa durante la medida, sin tener en cuenta si la forma de dosificación se fractura en piezas separadas o no. Todos los valores se dan como promedio de 3 mediciones (Zwick; n = 3) o como promedio de 10 mediciones (Sotax, n = 10).

35 El perfil de liberación *in vitro* del ingrediente farmacológicamente activo se mide en 600 ml de jugo gástrico artificial (pH 6,8) a una temperatura de 37°C con perforador (tipo 4). La velocidad de rotación de la paleta se ajusta a 75/min. El ingrediente farmacológicamente activo se detecta por medición espectrométrica a una longitud de onda de 271 nm.

Ejemplo I: Carboximetilalmidón de sodio

Se preparan las tabletas con la siguiente composición:

Excipiente	Referencia [mg]	Muestra 1 (10%)[mg]	Muestra 2 (20%) [mg]
Tramadol-HCl	80,0	80,0	80,0
Óxido de Polietileno 7.000.000	365,8	365,8	305,8
Polietilenglicol 6.000	90,0	90,0	90,0
Hipromelosa 100.000 mPas	60,0	-	-
α -Tocoferol	1,2	1,2	1,2
Ácido cítrico	3,0	3,0	3,0
Carboximetilalmidón de sodio tipo A	-	60,0	120,0

40

Como se ilustra en la Figura 1, la adición de un 20% de carboximetilalmidón de sodio conduce a una liberación retardada del agente farmacéutico.

Ejemplo II: Carmelosa de sodio

Se preparan las tabletas con la siguiente composición:

Excipiente	Referencia [mg]	Muestra 1 (10%) [mg]	Muestra 2 (20%) [mg]	Muestra 3(10% -10%) [mg]
Tramadol - HCl	80,0	80,0	80,0	80,0
Óxido de polietileno 7.000.000	365,8	365,8	305,8	305,8
Polietilenglicol 6.000	90,0	90,0	90,0	90,0
Hipromelosa 100.000 mPas	60,0	-	-	60,0
α-Tocoferol	1,2	1,2	1,2	1,2
Ácido cítric	3,0	3,0	3,0	3,0
Carmelosa de sodio	-	60,0	120,0	60,0

- 5 Una adición de carmelosa de sodio conduce a una liberación retardada insignificante del agente farmacéutico, se ilustra en la Figura 2.

Ejemplo III: Carmelosa

Se preparan las tabletas con la siguiente composición:

Excipiente	Referencia [mg]	Muestra 1 (10%) [mg]	Muestra 2 (20%) [mg]	Muestra 3 (10%-10%) [mg]
Tramadol - HCl	80,0	80,0	80,0	80,0
Óxido de polietileno 7.000.000	365,8	365,8	305,8	305,8
Polietilenglicol 6.000	90,0	90,0	90,0	90,0
Hipromelosa 100.000 mPas	60,0	-	-	60,0
α-Tocoferol	1,2	1,2	1,2	1,2
Ácido cítric	3,0	3,0	3,0	3,0
Carmelosa	-	60,0	120,0	60,0

- 10 Una adición de carmelosa conduce a una liberación retardada del agente farmacéutico. Este hecho no depende de la cantidad de HPMC en la forma de dosificación que se ilustra en la Figura 3. Bajo condiciones ácidas, la liberación retardada mencionada cambia a una aceleración de la liberación. Ésta se ilustra en la Figura 4.

Ejemplo IV: Croscarmelosa de Sodio

Se preparan las tabletas con la siguiente composición:

Excipiente	Referencia [mg]	Muestra 1 (10%) [mg]	Muestra 2 (20%) [mg]	Muestra 3 (10%-10%) [mg]
Tramadol - HCl	80,0	80,0	80,0	80,0
Óxido de polietileno 7.000.000	365,8	365,8	305,8	305,8
Polietilenglicol 6.000	90,0	90,0	90,0	90,0
Hipromelosa 100.000 mPas	60,0	-	-	60,0
α-Tocoferol	1,2	1,2	1,2	1,2
Ácido cítric	3,0	3,0	3,0	3,0
Croscarmelosa	-	60,0	120,0	60,0

- 15 Una adición de croscarmelosa de sodio conduce a una liberación retardada del agente farmacéutico. Este hecho no depende de la cantidad de HPMC en la forma de dosificación y se ilustra en la Figura 5.

Ejemplo V: Carragenano

Se preparan las tabletas con la siguiente composición:

Excipiente	Referencia		Muestra	
	mg	%	mg	%
Tramadol-HCl	80,0	13,3	80,0	13,3
Óxido de polietileno 7.000.000	370,0	61,7	370,0	61,7
Hipromelosa 100.000	60,0	10,0	-	-
Macrogol 6.000	90,0	15,0	90,0	15,0
κ-Carragenano	-	-	60,0	10,0
Totales	600,0	-	600,0	-

- 5 El lote podría fabricarse bajo condiciones de proceso estándar. Sin embargo, las tabletas mostraron una superficie ligeramente deficiente. La resistencia de las tabletas a la rotura se ensaya utilizando un probador de fuerza de rotura Sotax HT-100 equipado con ménsulas planas. La resistencia a la rotura promedio fue superior al rango de medida del instrumento, de 1.000 N.

- 10 Una adición de κ-carragenano conduce a una liberación retardada del agente farmacéutico (37°C, rpm = 75, 600 ml tampón fosfato, pH = 6,8, n = 3 ± s). La velocidad de disolución de la formulación con carragenano es más lenta que aquella de la composición de referencia. Podría lograrse una reducción de aproximadamente un 15% entre 500 y 720 minutos. Ésta se ilustra en la Figura 6.

Ejemplo Comparativo I: Almidón de maíz

Se preparan las tabletas con la siguiente composición:

Excipiente	Referencia [mg]	Muestra 1 (10%) [mg]	Muestra 2 (20%) [mg]
Tramadol - HCl	80,0	80,0	80,0
Óxido de polietileno 7.000.000	365,8	365,8	305,8
Polietilenglicol 6.000	90,0	90,0	90,0
Hipromelosa 100.000 mPas	60,0	-	-
α-Tocoferol	1,2	1,2	1,2
Ácido cítrico	3,0	3,0	3,0
Almidón de maíz	-	60,0	120,0

- 15 Una adición de almidón de maíz incrementa la liberación del agente farmacéutico. El almidón de maíz actúa como un excipiente de descomposición en este caso, que se ilustra en la Figura 7.

Ejemplo Comparativo II: Almidón pregelatinizado

Se preparan las tabletas con la siguiente composición:

Excipiente	Referencia [mg]	Muestra 1 (10%) [mg]	Muestra 2 (20%) [mg]
Tramadol - HCl	80,0	80,0	80,0
Óxido de polietileno 7.000.000	365,8	365,8	305,8
Polietilenglicol 6.000	90,0	90,0	90,0
Hipromelosa 100.000 mPas	60,0	-	-
α-Tocoferol	1,2	1,2	1,2
Ácido cítrico	3,0	3,0	3,0
Almidón 1500	-	60,0	120,0

- 20 Una adición de almidón 1500 incrementa la liberación del agente farmacéutico. El almidón 1500 actúa como un excipiente de descomposición en este caso, que se ilustra en la Figura 8.

Ejemplo Comparativo III: - Acetato de celulosa

El acetato de celulosa es un éster acetato de celulosa no iónico. Se preparan las tabletas con la siguiente composición:

Excipiente	Referencia		Muestra	
	mg	%	mg	%
Tramadol-HCl	80,0	13,3	80,0	13,3
Óxido de polietileno 7.000.000	370,0	61,7	370,0	61,7
Hipromelosa 100.000	60,0	10,0	-	-
Macrogol 6.000	90,0	15,0	90,0	15,0
Acetato de celulosa	-	-	60,0	10,0
Totales	600,0	-	600,0	-

- 5 Durante la extrusión, el filamento mostró una superficie ligeramente ondulada. La resistencia a la rotura se ensayó utilizando un probador de fuerza de rotura Sotax HT-100 equipado con ménsulas planas. La resistencia a la rotura promedio fue 999 N, justo por debajo del límite superior del rango de medida del instrumento, de 1.000 N.
- 10 La velocidad de disolución (37°C, rpm = 75, 600 ml tampón fosfato, pH = 6,8, n = 3 ± s) de la formulación con acetato de celulosa es comparable con aquella de la composición de referencia, que se ilustra en la Figura 9.

Ejemplo Comparativo IV: Pectina

La pectina es un heteropolisacárido vegetal que contiene cadenas laterales de ácido galacturónico. Se preparan las tabletas con la siguiente composición:

Excipiente	Referencia		Muestra	
	Mg	%	mg	%
Tramadol-HCl	80,0	13,3	80,0	13,3
Óxido de polietileno 7.000.000	370,0	61,7	370,0	61,7
Hipromelosa 100.000	60,0	10,0	-	-
Macrogol 6.000	90,0	15,0	90,0	15,0
Pectina	-	-	60,0	10,0
Totales	600,0	-	600,0	-

- 15 No se hacen observaciones especiales durante la fabricación. La resistencia a la rotura de las tabletas se prueba utilizando un probador de fuerza de rotura Sotax HT-100 equipado con ménsulas planas. La resistencia a la rotura promedio fue 999 N, justo debajo del límite superior del rango de medición del instrumento, de 1.000 N.
- 20 La velocidad de disolución (37°C, rpm = 75, 600 ml tampón fosfato, pH = 6,8, n = 3 ± s) de la formulación con pectina es idéntica a aquella de la composición de referencia, que se ilustra en la Figura 10.

Ejemplo Comparativo V: Almidón fosfatizado

El di-fosfato de almidón (E1412) es un almidón tratado con ácido ("modificado") que se reticula por razones de modificación reológicas. La reticulación típicamente se logra con POC₃ o trimetafosfato de sodio. El producto utilizado fue Clearam CI 30 00. Se preparan las tabletas con la siguiente composición:

Excipiente	Referencia		Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3	
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
Tramadol-HCl	80,0	13,3	80,0	13,3	80,0	13,3	80,0	13,3
Óxido de polietileno 7.000.000	365,8	61,0	365,8	61,0	305,8	51,0	305,8	51,0
Hipromelosa 10.000	60,0	10,0	-	-	-	-	60,0	10,0
Clearam CL	-	-	60,0	10,0	120,0	20,0	60,0	10,0

ES 2 534 847 T3

30 00								
Macrogol 6.000	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 anhidro	3,0	0,5	3,0	0,5	3,0	0,5	3,0	0,5
Totales	600,0	-	600,0	-	600,0	-	600,0	-

Durante la fabricación de los lotes se observa una superficie de filamento ondulado. La resistencia a la rotura de las tabletas se prueba utilizando un probador de fuerza de rotura Sotax HT-100 equipado con ménsulas planas. La resistencia a la rotura promedio para todos los lotes era superior al rango de medida del instrumento, de 1.000 N.

- 5 La velocidad de disolución (37°C, rpm = 75, 600 ml tampón fosfato, pH = 6,8, n = 3 \pm s) de todos los grupos es idéntico a aquel de la referencia, que se ilustra en la Figura 11.

REIVINDICACIONES

1. 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);
- 5 un polisacárido aniónico (B) que se obtiene introduciendo grupos funcionales aniónicos, en forma protonada o de sal fisiológicamente aceptable del mismo, en un polisacárido seleccionado de entre el grupo consistente en carboximetilcelulosa, carboximetilalmidón, croscarmelosa y carragenano;
y un óxido de polialquileno (C);
- 10 donde el ingrediente farmacológicamente activo (A) está presente en una matriz de liberación controlada que comprende el polisacárido aniónico (B) y el óxido de polialquileno (C).
2. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque se prepara mediante extrusión por fusión en caliente.
3. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que es una tableta.
- 15 4. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque ha liberado bajo condiciones *in vitro*:
después de 1 h como máximo un 17% en peso,
después de 2 h como máximo un 32% en peso,
después de 3 h como máximo un 42% en peso,
20 después de 4 h como máximo un 49% en peso,
después de 7 h como máximo un 68% en peso,
después de 10 h como máximo un 80% en peso,
después de 13 h como máximo un 89% en peso,
del ingrediente farmacológicamente activo (A).
- 25 5. Forma de dosificación farmacéutica según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el ingrediente farmacológicamente activo (A) es un opioide.
6. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el polisacárido aniónico (B) se selecciona de entre el grupo consistente en carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilalmidón de sodio, croscarmelosa, carboximetilcelulosa y carragenano.
- 30 7. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el óxido de polialquileno (C) tiene un peso molecular de al menos 0,5 millones g/mol.
8. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el óxido de polialquileno (C) tiene un peso molecular de al menos 1 millón g/mol.
- 35 9. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el óxido de polialquileno (C) tiene un peso molecular en el rango de 1 a 15 millones g/mol.
- 40 10. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la proporción en peso relativa entre el óxido de polialquileno (C) y el polisacárido aniónico (B) está en el rango de 8:1 a 1,5:1.
- 45 11. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque comprende un polímero adicional seleccionado de entre poliglicólidos y polialquilenglicoles.

Figura 1

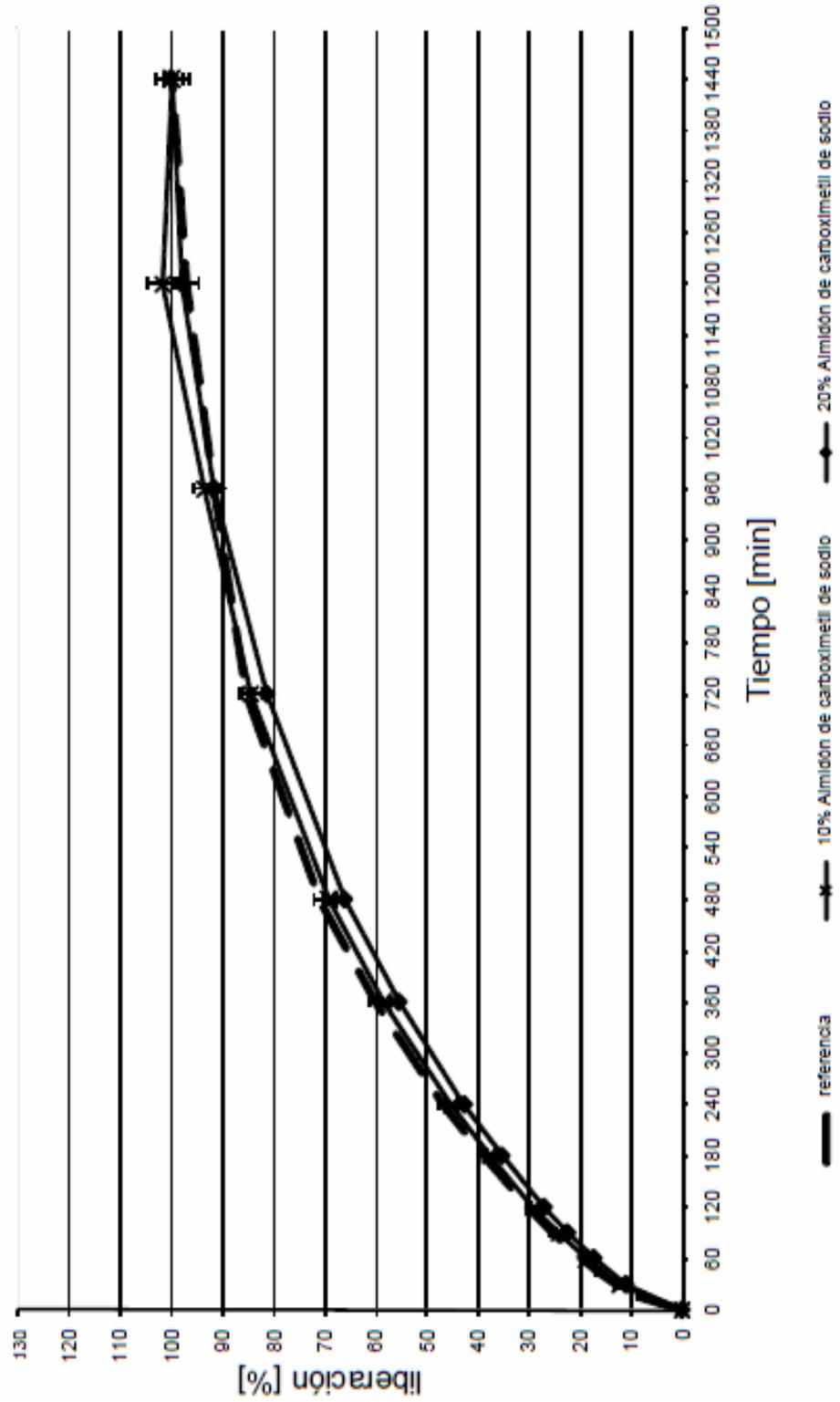


Figura 2

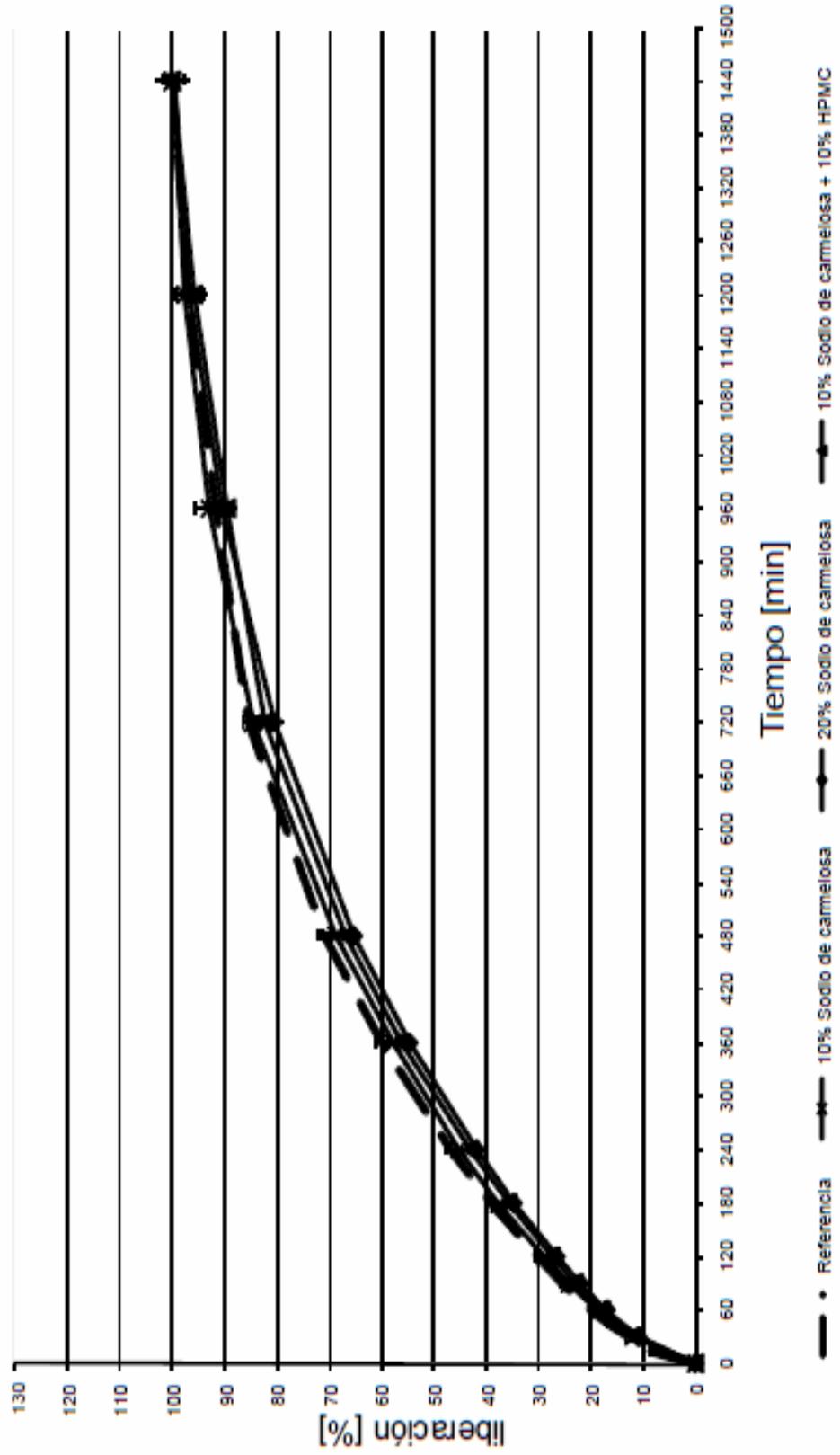


Figura 3

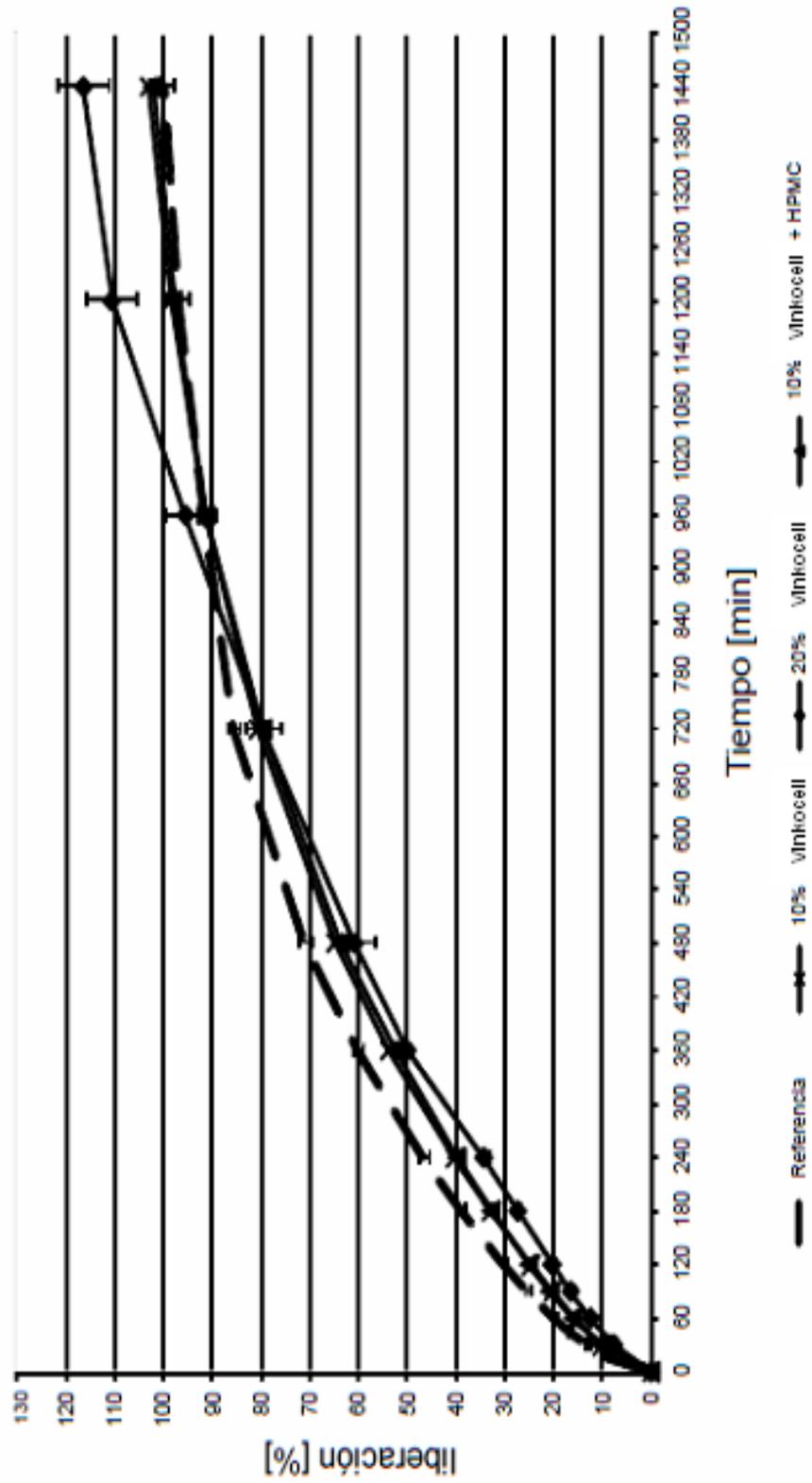


Figura 4

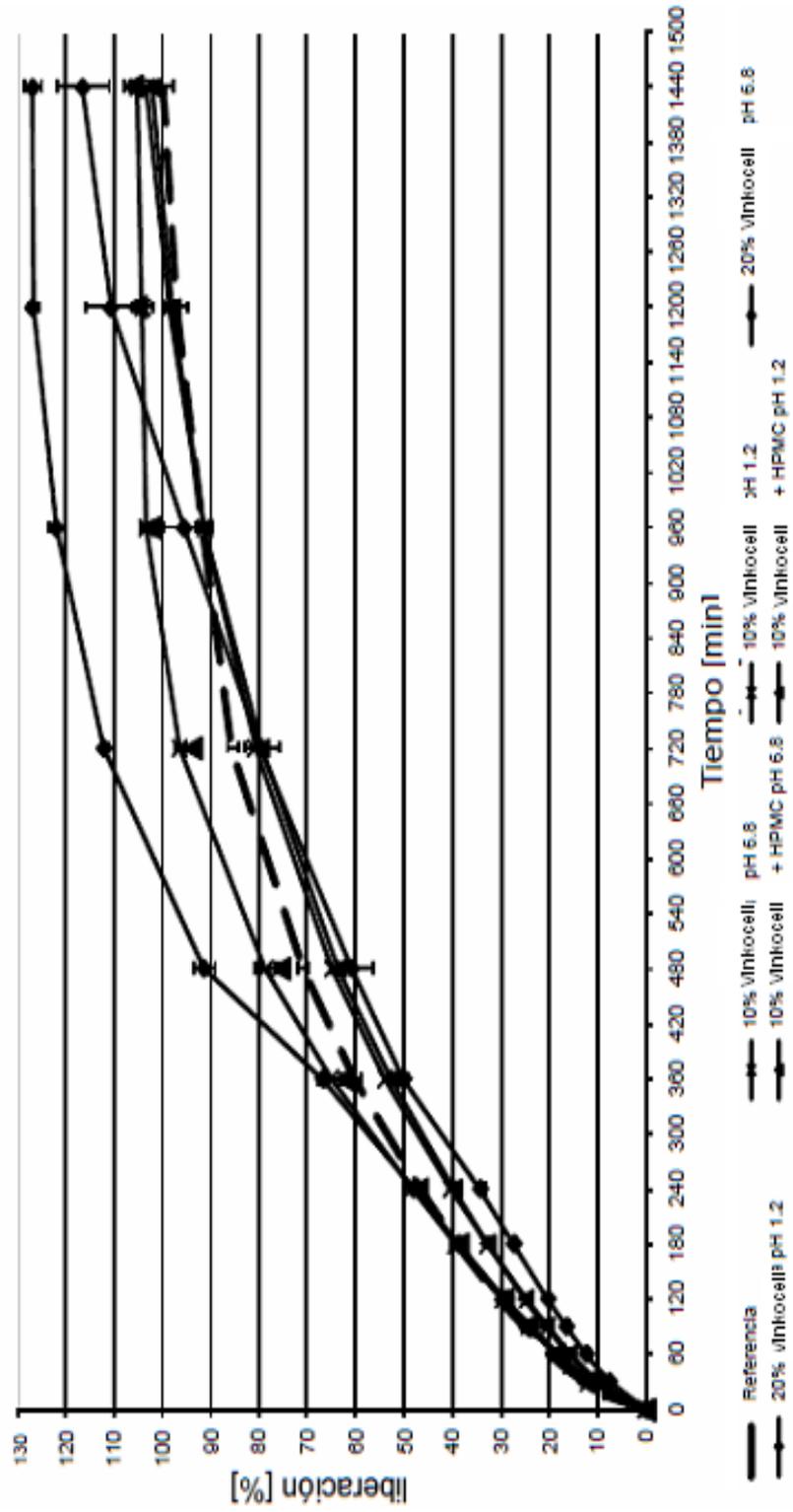


Figura 5

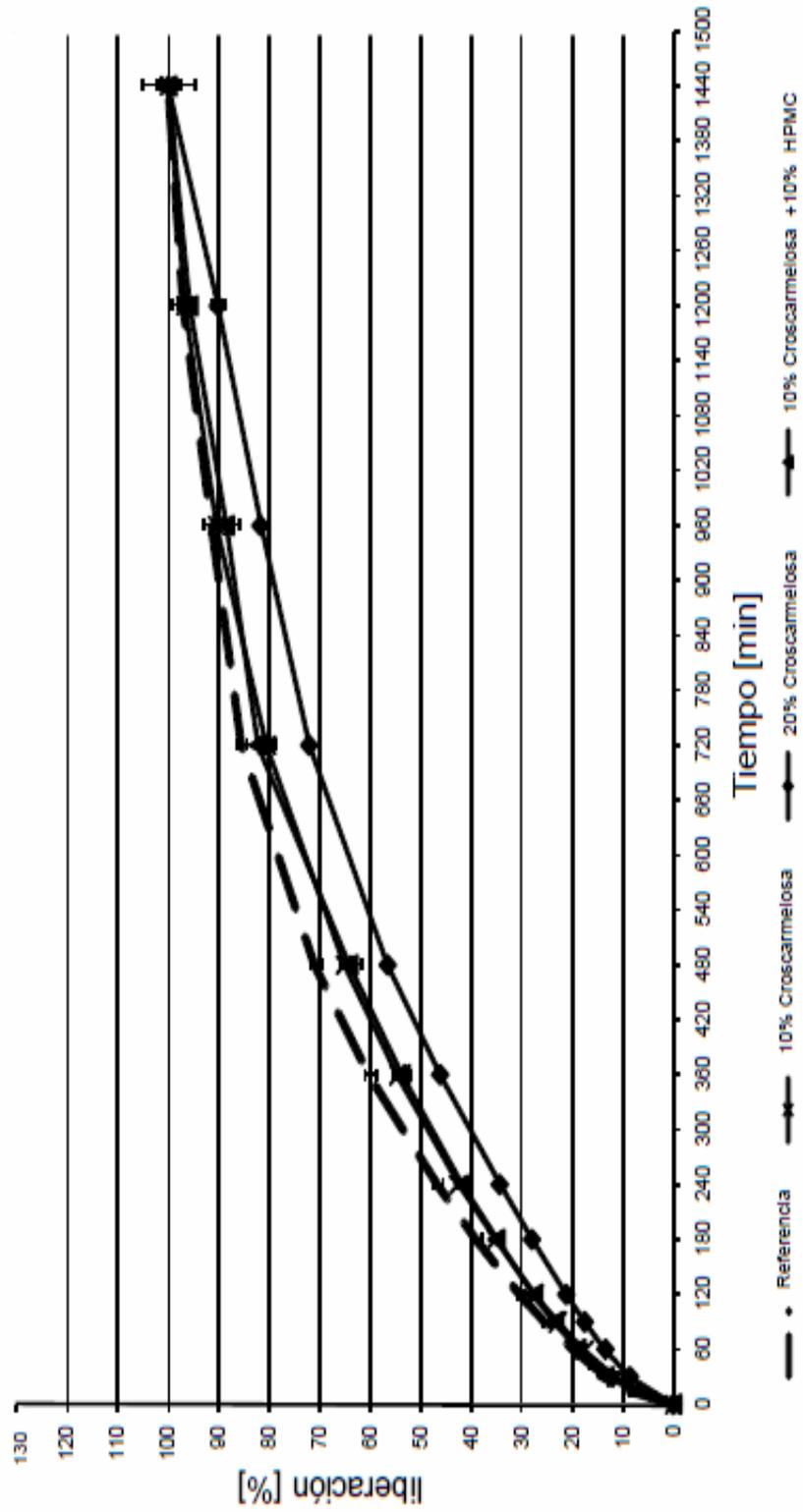


Figura 6

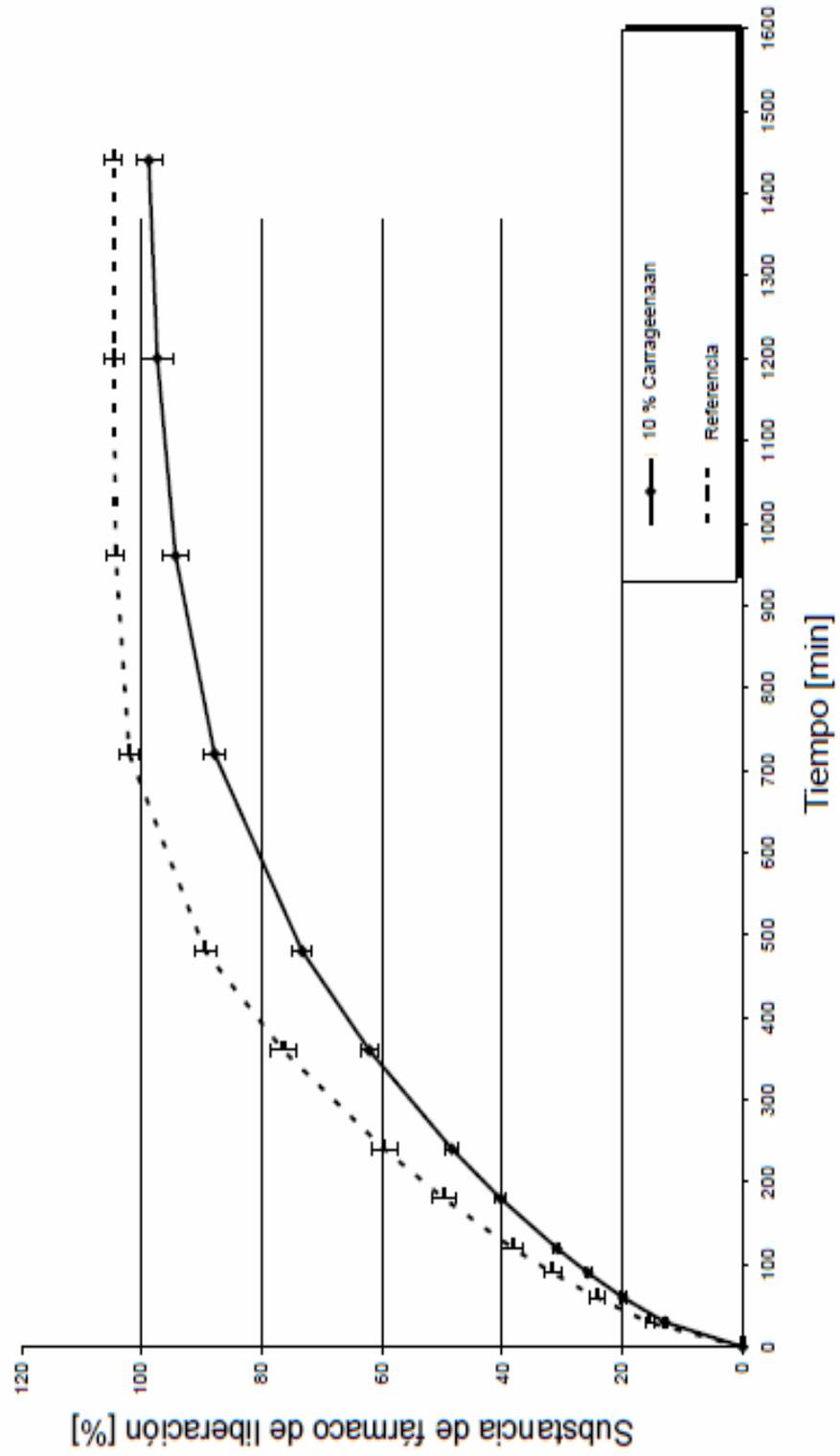


Figura 7

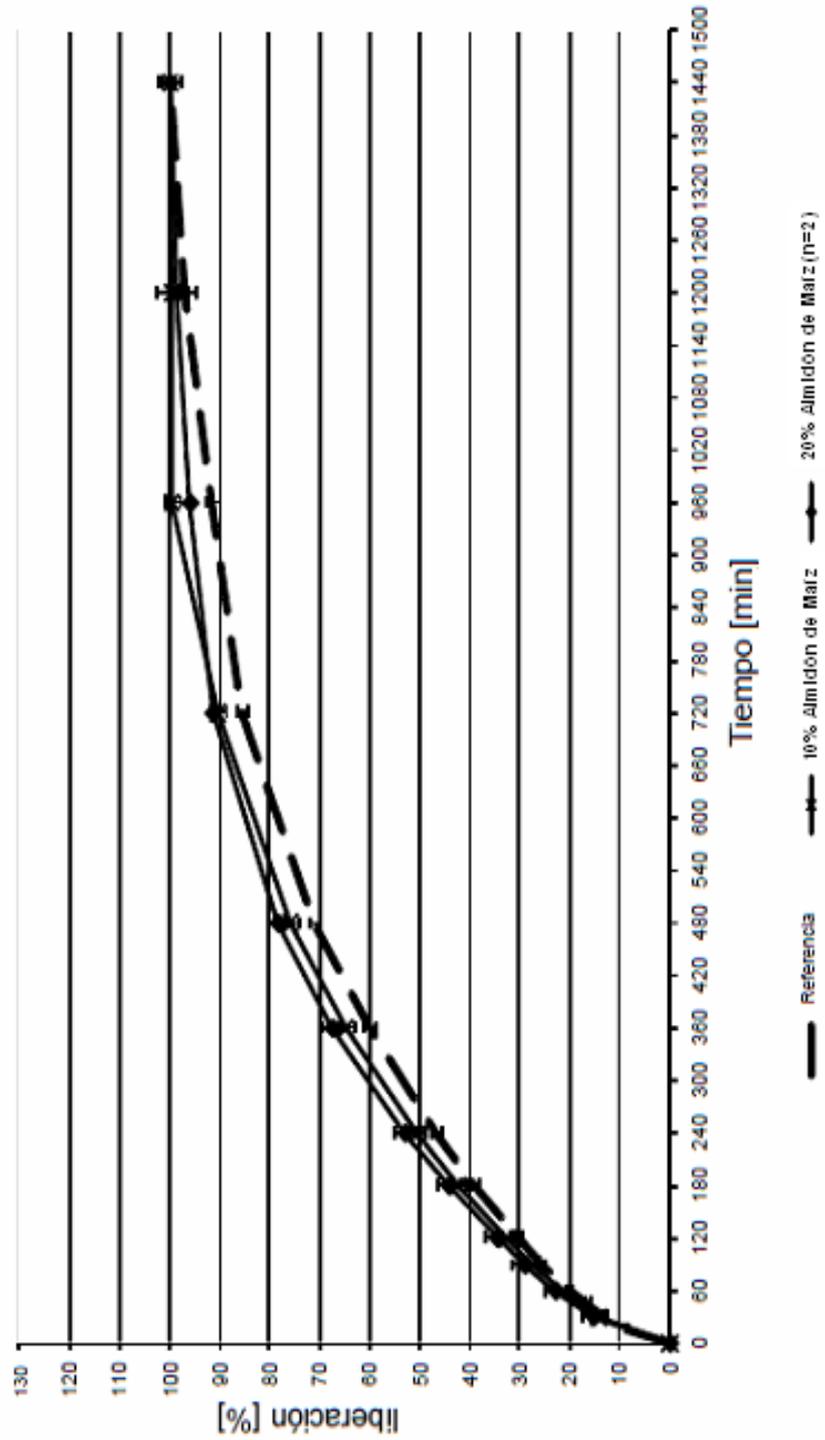


Figura 8

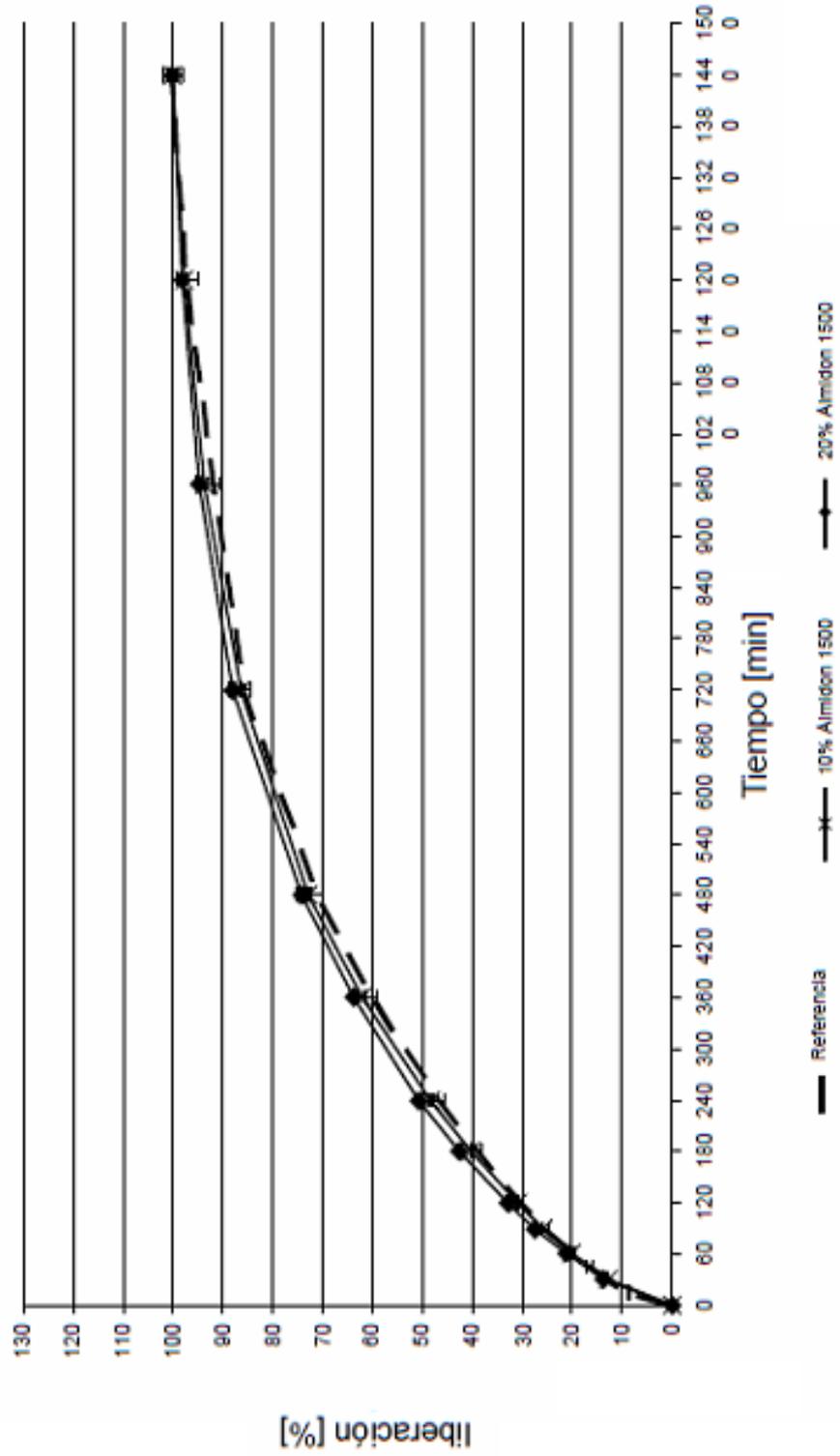


Figura 9

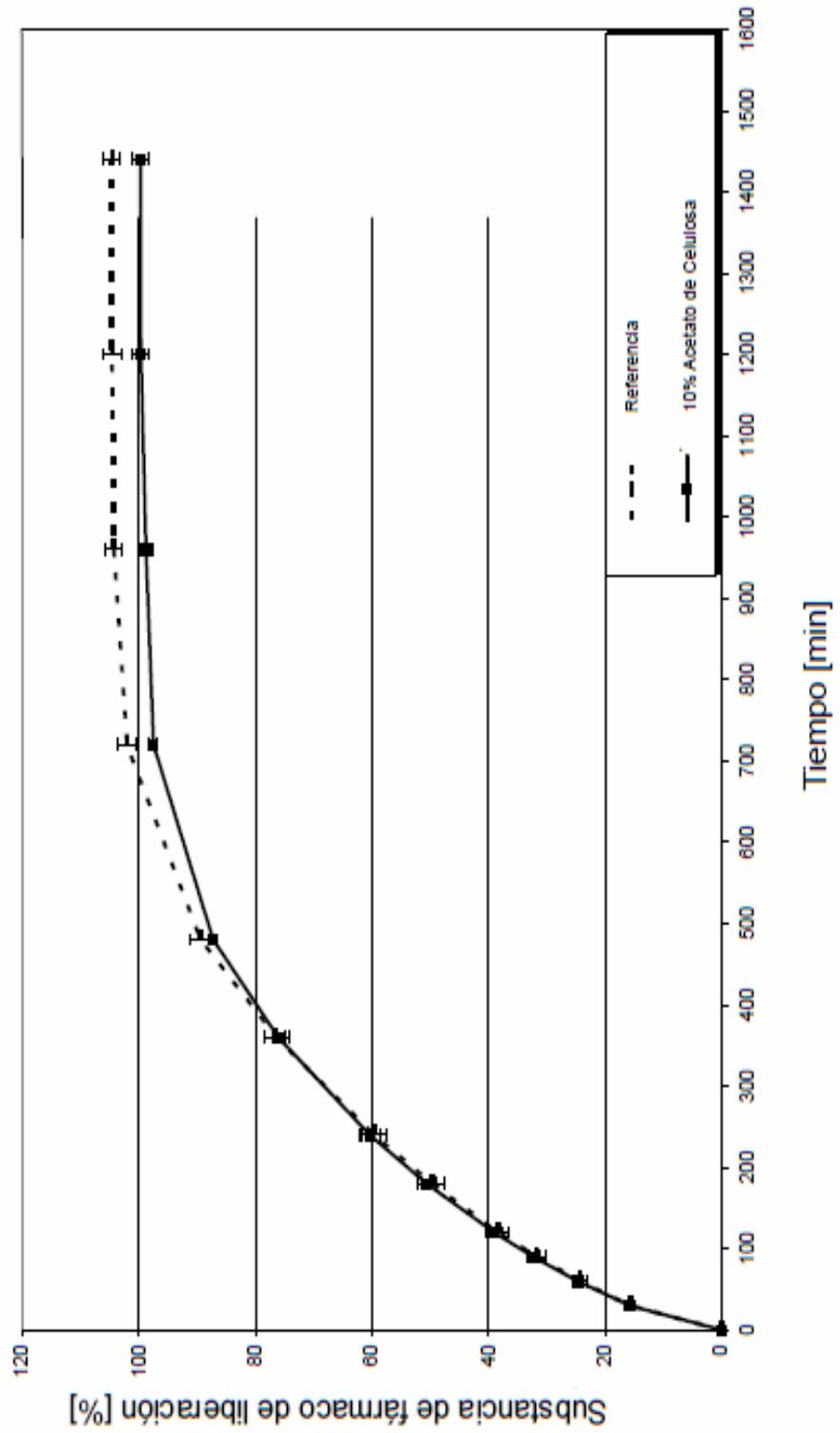


Figura 10

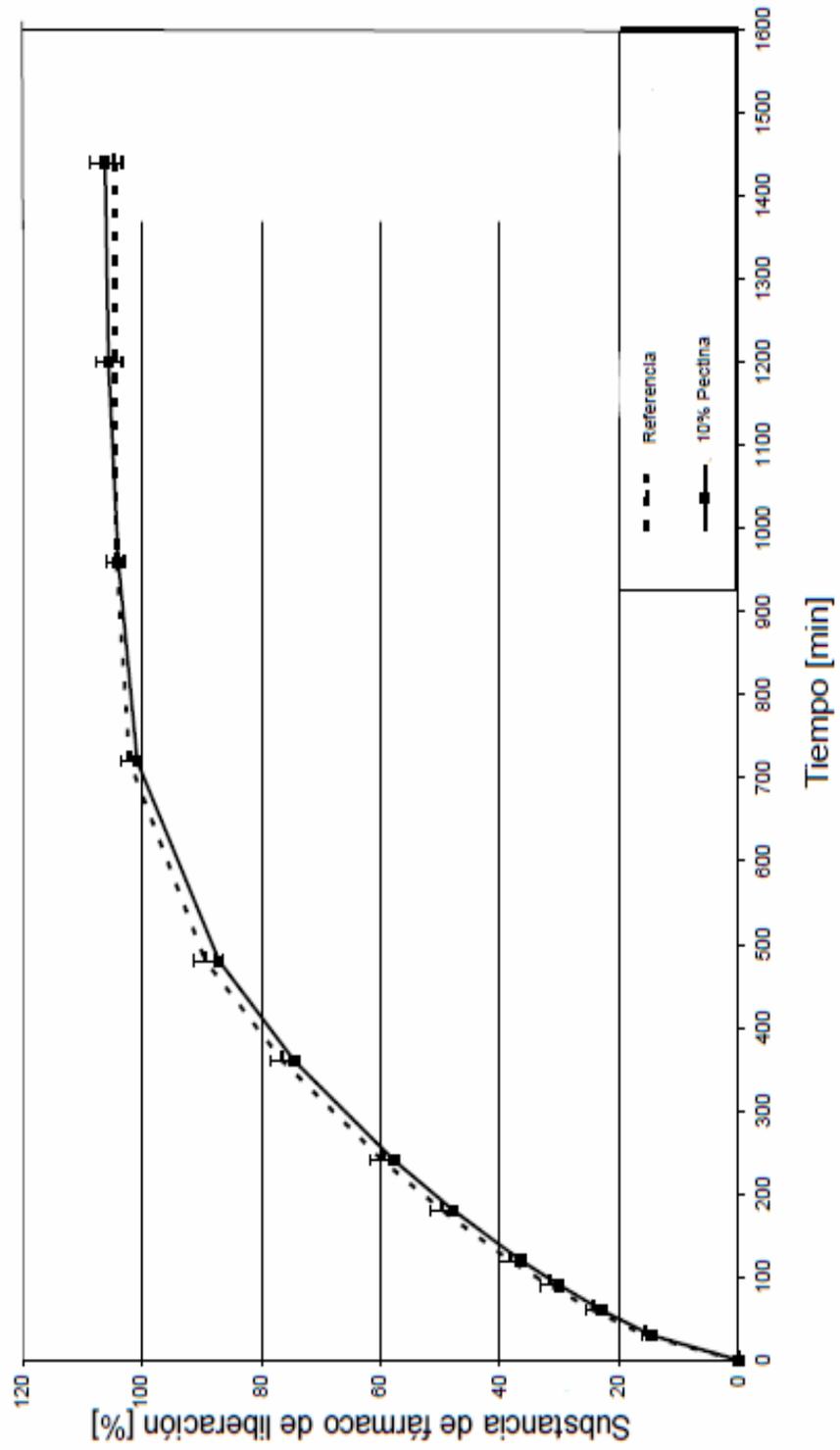


Figura 11

