

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 945**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.05.2013 PCT/EP2013/059728**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.11.2013 WO13167735**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2013 E 13721766 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 2846835**

54 Título: **Forma de dosificación farmacéutica termoconformada resistente a la manipulación que contiene zinc**

30 Prioridad:

11.05.2012 EP 12003743

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

23.01.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BARNSCHEID, LUTZ;
GALIA, ERIC;
GEISSLER, ANJA;
PÄTZ, JANA;
SCHWIER, SEBASTIAN y
BARONSKY-PROBST, JULIA**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 650 945 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Forma de dosificación farmacéutica termoconformada resistente a la manipulación que contiene zinc.

5 La invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica termoconformada resistente a la manipulación que comprende un ingrediente farmacológicamente activo; un óxido de polialquileno con un peso promedio en peso superior a 200.000 g/mol; y un componente de zinc, donde el contenido del componente de zinc es de al menos 1 ppm con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica, con una resistencia a la rotura de al menos 300 N de acuerdo con la Eur. Ph. 6.0, 2.09.08.

10 Muchos ingredientes farmacológicamente activos son de abuso y, por tanto, ventajosamente se proporcionan en forma de formas de dosificación farmacéuticas resistentes a la manipulación. Ejemplos relevantes de estos ingredientes farmacológicamente activos son los opioides.

Es sabido que los abusadores trituran pastillas convencionales que contienen opioides para eliminar la "microencapsulación" de liberación con el tiempo y después suministrarse el polvo resultante vía oral, intranasal, rectal o por inyección.

15 Se han desarrollado diversos conceptos para evitar el abuso de un ingrediente farmacológicamente activo. Un concepto se basa en las propiedades mecánicas de las formas de dosificación farmacéuticas, en particular en una resistencia a la rotura incrementada (resistencia al triturado). La ventaja principal de estas formas de dosificación farmacéutica es que el triturado, en particular la pulverización por medios convencionales, como molido en mortero o rotura con un martillo, es imposible o al menos se evita de forma sustancial.

20 Estas formas de dosificación farmacéutica son útiles para evitar el abuso del ingrediente farmacológicamente activo contenido en la misma, dado que no pueden pulverizarse por medios convencionales y, por tanto, no se pueden administrar en forma de polvo, por ejemplo vía nasal. Las propiedades mecánicas, particularmente la alta resistencia a la rotura de estas formas de dosificación farmacéuticas, las vuelve resistentes a la manipulación. En el contexto de tales formas de dosificación farmacéutica resistentes a la manipulación se puede hacer referencia, por ejemplo, a los documentos WO 2005/016313, WO 2005/016314, WO 2005/063214, WO 2005/102286, WO 2006/002883, WO 25 2006/002884 (que corresponde al documento US 2006/0002860), WO 2006/002886, WO 2006/082097, WO 2006/082099, WO 2008/107149, WO 2009/092601 y WO 2011/009 603.

30 En los documentos WO 2006/058249 y EP 2 402 004 se describen métodos y composiciones para disuadir del abuso de productos farmacéuticos administrados oralmente. La US 2006/002860 describe una forma de dosificación oral a prueba de abuso con una liberación controlada de opioides para la administración una vez al día. La cinética de liberación de los ingredientes farmacológicamente activos a partir de estas formas de dosificación resistentes a la manipulación es un factor importante. Es bien sabido que, dependiendo de la manera en que se formule un ingrediente farmacológicamente activo en una pastilla, su patrón de liberación se puede modificar.

35 Por una parte, las formulaciones que proporcionan una liberación inmediata cuando se administran vía oral tienen la ventaja de generar una liberación rápida del ingrediente farmacológicamente activo en el tracto gastrointestinal. Como resultado, se absorbe con rapidez una dosis comparativamente alta del ingrediente farmacológicamente activo, lo que genera concentraciones plasmáticas altas en un período de tiempo breve que resultan en un inicio rápido de la acción médica, es decir la acción médica comienza poco después de la administración. No obstante, al mismo tiempo se observa una reducción rápida de la acción médica debido a la metabolización y/o excreción del ingrediente farmacológicamente activo, lo que genera una disminución en los niveles plasmáticos. Por este motivo, las 40 formulaciones que proporcionan una liberación inmediata de los ingredientes farmacológicamente activos habitualmente suelen ser administradas frecuentemente, por ejemplo seis veces al día. Esto puede generar concentraciones relativamente elevadas del ingrediente farmacológicamente activo en plasma y grandes fluctuaciones entre concentraciones plasmáticas altas y bajas del ingrediente farmacológicamente activo, lo que a su vez puede deteriorar la tolerancia.

45 La liberación controlada (por ejemplo retardada, prolongada, sostenida y similares) se puede basar en diversos conceptos, tales como recubrimiento de la forma de dosificación farmacéutica con una membrana de liberación controlada, embeber el ingrediente farmacológicamente activo en una matriz, unir el ingrediente farmacológicamente activo a una resina de intercambio iónico, formar un complejo del ingrediente farmacológicamente activo y similares. En este contexto, se puede hacer referencia, por ejemplo, a W.A. Ritschel, Die Tablette, 2. Auflage, Editio Cantor Verlag 50 Aulendorf, 2002.

55 En comparación con las formulaciones que proporcionan una liberación inmediata, las formulaciones que proporcionan una liberación prolongada con la administración oral tienen la ventaja de que necesitan administrarse con menor frecuencia, habitualmente una vez o dos veces al día. Esto puede reducir las altas concentraciones del ingrediente farmacológicamente activo en plasma y las fluctuaciones de las concentraciones del ingrediente farmacológicamente activo en plasma altas y bajas, lo que a su vez puede mejorar la tolerancia.

5 El objetivo ideal cuando se diseña un sistema de liberación prolongada es suministrar el ingrediente farmacológicamente activo en el sitio deseado a una velocidad de acuerdo con las necesidades corporales. En ausencia de un control de retroalimentación, lo que queda es un simple efecto prolongado, donde la cuestión fundamental es a qué velocidad debe suministrarse el ingrediente farmacológicamente activo para mantener un nivel constante del mismo en sangre. Esta velocidad constante debe ser la misma que la que se obtiene por infusión intravenosa continua, donde se proporciona al paciente un ingrediente farmacológicamente activo a una velocidad constante justo igual a su tasa de eliminación. Esto implica que la velocidad de suministro debe ser independiente de la cantidad del ingrediente farmacológicamente activo que permanece en la forma de dosificación farmacéutica y constante con respecto al tiempo.

10 Un nivel sanguíneo o tisular de un ingrediente farmacológicamente activo perfectamente invariable frente al perfil de tiempo es el objetivo inicial ideal de un sistema de liberación prolongada. La manera de obtenerlo, en la forma más sencilla, es utilizar una dosis de mantenimiento que libere el ingrediente farmacológicamente con una cinética de orden cero.

15 El documento US 5.082.668 describe una forma de dosificación de control osmótico, específicamente un dispositivo que comprende una pared que rodea un compartimiento. El compartimiento comprende una composición de un agente beneficioso y una composición de empuje. Un conducto entre la pared conecta el compartimiento con el exterior del dispositivo para suministrar el agente beneficioso a una velocidad establecida, en combinación, por medio de la pared de la composición de agente beneficioso y la composición de empuje a través del conducto del dispositivo con respecto al tiempo.

20 El documento US 7.300.668 se refiere a una forma de dosificación que comprende: una región interior impresa tridimensionalmente que comprende una primera concentración local de al menos un ingrediente farmacéutico activo; y una pluralidad de regiones no interiores impresas tridimensionalmente en una distribución anidada y que comprende: a) una o más regiones internas anidadas, una donde una región interna rodea por completo y está en contacto con las regiones interiores y cualquier otra región interna presente rodea por completo a cualquier otra región interna localizada en el interior de la misma; y b) una región exterior que rodea por completo una región interna, donde las regiones interna y externa están en una distribución anidada, donde al menos un ingrediente farmacéutico activo se libera con una liberación aproximadamente de orden cero.

25 El documento WO 2008/086804 describe composiciones farmacéuticas basadas en poliglicol resistentes al abuso. La composición contiene uno o más poliglicoles y una o más sustancias activas y es resistente al triturado, al fundido o a la extracción. Además, estas composiciones tienen una solubilidad igual o inferior en un medio etanólico-acuoso, es decir, no son susceptibles de un efecto de descarga rápida de dosis inducida por etanol.

30 La WO 2008/148798 describe una composición farmacéutica estratificada adecuada para el uso oral en el tratamiento de enfermedades donde la absorción se produce sobre una gran parte del tracto gastrointestinal.

35 La WO 03/024426 describe una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que comprende una dispersión sólida de: i) al menos una sustancia terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activa, la cual está en una forma amorfa al menos parcialmente, ii) un polímero farmacéuticamente aceptable de propiedades plastificantes, y iii) opcionalmente, un agente estabilizante, teniendo la al menos una sustancia activa una solubilidad en agua limitada, y estando diseñada la composición para liberar la sustancia activa con una liberación esencialmente de orden cero. La liberación de orden cero se proporciona por un recubrimiento que permanece intacto durante la fase de liberación y cubre la composición de matriz de modo que únicamente un área de superficie específica se somete a erosión. Así, el área superficial desde la cual se libera la sustancia activa se mantiene básicamente constante durante el período de tiempo.

40 La WO 2010/057036 describe una composición sólida y se proporcionan métodos para elaborar y utilizar la composición sólida. La composición sólida comprende: (a) al menos un agente activo con una solubilidad inferior a aproximadamente 0,3 mg/ml en solución acuosa a un pH máximo de aproximadamente 6,8 a una temperatura de aproximadamente 37°C; y (b) una composición de matriz polimérica hidrofílica que comprende (i) un polímero hidrofílico seleccionado del grupo consistente en METHOCELMR, POLYOXMR WSR 1105 y combinaciones de los mismos; y opcionalmente ii) un polímero hidrofóbico seleccionado del grupo que consiste en Ethocel 20 premium; y (c) una sustancia alcalinizante seleccionada del grupo consistente en carbonato de calcio, óxido de magnesio pesado y bicarbonato de sodio; donde la composición proporciona al menos aproximadamente un 70% de liberación de la sustancia activa entre aproximadamente 7 y aproximadamente 12 horas después de la administración oral.

45 La WO 2005/105036 describe una formulación de matriz muco-adhesiva farmacéutica oral de liberación controlada que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de tolterodina o sus sales, precursores y metabolitos farmacéuticamente aceptables dispersados en una matriz polimérica de control de velocidad que comprende: (1) un polímero gelificante independiente del pH, tal como óxido de polietileno, (2) un polímero gelificante dependiente del pH, tal como carboximetilcelulosa de sodio, (3) un componente polimérico de recubrimiento de película, tal como Eudragit RS100, y otros excipientes funcionales convencionales para pastillas.

V. Pillay et al., Journal of Controlled Released, 67 (2000) 67-78, describen una solución para el suministro a velocidad constante de sustancias bioactivas altamente solubles a partir de un sistema monolítico sencillo preparado por compresión directa en condiciones ambientales.

5 M. E. McNeill et al., J Biomater Sci Polym 1996, 7(11), 953-63, se refiere a las propiedades que controlan la difusión y la liberación de solutos hidrosolubles a partir de hidrogeles de poli(óxido de etileno). La parte 4 se refiere a una liberación ampliada a velocidad constante a partir de esferas recubiertas parcialmente.

10 D. Henrist et al. se refiere a la evaluación in vitro e in vivo de sistemas de matriz doble extruidas en caliente -basadas en almidón. El objetivo de desarrollar un sistema de matriz doble consistente en un tubo de almidón extruido en etapa caliente rodeado por un núcleo de almidón extruido en etapa caliente y que contiene el fármaco es obtener un sistema de matriz monolítico aplicable al dominio de liberación sostenida de fármacos. El comportamiento de los sistemas se evaluó mediante pruebas de disolución y con un estudio de biodisponibilidad cruzado aleatorizado con nueve voluntarios del género masculino. Todos los sistemas de matriz doble demostraron un perfil de liberación de fármaco in vitro casi constante después de una fase de liberación inicial más lenta de 4 h. Esta fase de liberación más lenta inicial se evitó cargando el tubo de almidón con una cantidad pequeña de fármaco.

15 L. Yang et al., J. Pharm. Sciences, 85(2), 1996, 170-173, se relacionan con la cinética de liberación de orden cero a partir de una configuración asimétrica flotable auto-corregible de un sistema de suministro de fármacos.

Un objetivo de la invención es proporcionar formas de dosificación farmacéuticas que tengan ventajas en comparación con las formas de dosificación farmacéuticas de la técnica anterior.

Este objetivo se obtiene por la materia objeto de las reivindicaciones de patente.

20 Se ha encontrado sorprendentemente que las composiciones de óxido de polialquileno constituidas por un óxido de polialquileno con peso molecular promedio en superior a 200.000 g/mol y un componente de zinc son útiles en la elaboración de formas de dosificación farmacéuticas y tienen ventajas en comparación con las composiciones de óxido de polialquileno de la técnica anterior. En particular, se ha encontrado sorprendentemente que dispersiones acuosas de composiciones de óxido de polialquileno están constituidas por un óxido de polialquileno con un peso molecular
25 promedio en peso superior a 200.000 g/mol y un componente de zinc tienen valores de pH menores en comparación con las dispersiones acuosas de composiciones de óxido de polialquileno que esencialmente no contienen componente de zinc. Parece que un valor de pH inferior puede mejorar la estabilidad de los ingredientes farmacológicamente activos y los polímeros de óxido de polialquileno que están contenidos en las formas de dosificación farmacéuticas. Así, existen pruebas de que las composiciones de óxido de polialquileno constituidas por un óxido de polialquileno con un peso
30 molecular promedio en peso superior a 200.000 g/mol y un componente de zinc tienen efectos positivos sobre la vida en almacenamiento de las formas de dosificación farmacéuticas.

Un primer aspecto de la invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica termoconformada resistente a la manipulación que comprende:

- 35 a) un ingrediente farmacológicamente activo;
b) un óxido de polialquileno con un peso molecular promedio en peso superior a 200.000 g/mol; y
c) un componente de zinc, donde el contenido del componente de zinc es de al menos 1 ppm en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica;

que tiene una resistencia a la rotura de al menos 300 N medida de acuerdo con la Eur. Ph. 6.0, 2.09.08.

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene un ingrediente farmacológicamente activo.

40 Para el propósito de la especificación, el término "ingrediente farmacológicamente activo" puede hacer referencia a uno o más ingredientes farmacológicamente activos. Generalmente no hay limitaciones respecto al ingrediente farmacológicamente activo (compuesto farmacológicamente activo) que se puede incorporar en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención.

45 En un aspecto, la forma de dosificación farmacéutica contiene únicamente un ingrediente farmacológicamente activo. En otro aspecto, la forma de dosificación farmacéutica contiene una combinación de dos o más ingredientes farmacológicamente activos.

Preferiblemente, el ingrediente farmacológicamente activo es de potencial abuso. Los ingredientes farmacológicamente activos de potencial abuso son conocidos por el experto en la técnica y comprenden, por ejemplo, tranquilizantes, estimulantes, barbitúricos, narcóticos, opioides o derivados opioides.

50 Preferiblemente, el ingrediente farmacológicamente tiene acción psicotrópica.

Preferiblemente, el ingrediente farmacológicamente activo se selecciona del grupo consistente en opioides, estimulantes, tranquilizantes y otros narcóticos.

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

Los siguientes opioides, tranquilizantes u otros narcóticos son sustancias de acción psicotrópica, es decir, son de potencial abuso y, por tanto, preferiblemente están contenidos en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención: alfentanil, alobarbital, alilprodina, alfaprodina, alprazolam, amfepramona, anfetamina, anfetaminil, amorbarbital, anileridina, apocodeína, axomadol, barbital, bemidona, bencilmorfina, bezitramida, bromazepam, brotizolam, buprenorfina, butobarbital, butorfanol, camazepam, carfentanilo, catina/D-norpseudoefedrina, clordiazepóxido, clobazam, clodofanol, clonazepam, clonitazeno, clorazepato, clotiazepam, cloxazolam, cocaína, codeína, ciclobarbital, ciclorfano, ciprenorfina, delorazepam, desmorfina, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, diampromida, diamorfona, diazepam, dihidrocodeína, dihidromorfina, dihidromorfona, dimenoxadol, dimefetamol, dimetiltiambuteno, dioxafetibutirato, dipipanona, dronabinol, etpazocina, estazolam, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, loflazepato de etilo, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, faxeladol, fencamfamina, fenetilina, feniipramida, fenproporex, fentanil, fludiazepam, flunitrazepam, flurazepam, halazepam, haloxazolam, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxiacetilfenil, isometadona, hidroximetilmorfina, cetazolam, cetobemidona, levacetilmetadol (LAAM), levometadona, levorfanol, levofenacilmorfano, levoxemacina, lisdexamfetamina dimesilato, lofentanil, loprazolam, lorazepam, lormetazepam, mazindol, medazepam, mefenorex, meperidina, meprobamato, metapon, meptazinol, metazocina, metilmorfina, metanfetamina, metadona, metacualona, 3-metilfentanilo, 4-metilfentanilo, metilfenidato, metilfenobarbital, metiprilon, metopon, midazolam, modafinil, morfina, mirofina, nabilona, nalbufeno, nalorfina, narceína, nicormofina, nimetazepam, nitrazepam, nordazepam, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, opio, oxazepam, oxazolam, oxycodona, oximorfona, Papaver somniferum, papaveretum, pernolina, pentazocina, pentobarbital, petidina, fenadoxona, fenomorfolano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, folcodeína, fenmetrazina, fenobarbital, fentermina, pinazepam, pipradrol, piritramida, prazepam, profadol, proheptazina, promedol, properidina, propoxifeno, remifentanil, secbutabarbital, secobarbital, sufentanil, tapentadol, temazepam, tetrazepam, tilidina (cis y trans), tramadol, triazolam, vinilbital, N-(1-metil-2-piperidinoetil)-N-(2-piridil)propionamida, (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, (1R,2R,4S)-2-(dimetilamino)metil-4-(p-fluorobenciloxi)-1-(m-metoxifenil)ciclohexanol, (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol, (1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, (2R,3R)-1-dimetilamino-3(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol, (1RS,3RS,6RS)-6-dimetil-aminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol, preferiblemente como racemato, 2-(4-isobutilfenil)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenilo, 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenilo, 2-(4-isobutilfenil)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)fenilo, 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)fenilo, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2-acetoxi-4-trifluorometilbenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-trifluorometilbenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-4-cloro-2-hidroxibenzoico; 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metil-benzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metoxibenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2,4'-difluor-3-hidroxibifenil-4-carboxílico y los compuestos estereoisoméricos correspondientes, en cada caso derivados correspondientes de los mismos, enantiómeros, estereoisómeros, diastereoisómeros y racematos fisiológicamente aceptables y derivados fisiológicamente aceptables de los mismos, por ejemplo éteres, ésteres o amidas, y en cada caso compuestos fisiológicamente aceptables de los mismos, en particular sales de adición de ácido o de base de los mismos y solvatos, por ejemplo clorhidratos.

En un aspecto, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene un opioide que se selecciona del grupo consistente en DPI-125, M6G (CD-04-410), ADL-5859, CR-665, NRP290 y sebacoil dinalbufina éster. Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene un ingrediente farmacológicamente activo o uno o más ingredientes farmacológicamente activos seleccionados del grupo consistente en oximorfona, hidromorfona, morfina y sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto, el ingrediente farmacológicamente activo se selecciona del grupo consistente en tapentadol, faxeladol, axomadol y sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto, el ingrediente farmacológicamente activo se selecciona del grupo consistente en 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol, particularmente su hemicitrato; 1,1-[3-dimetilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol, particularmente su citrato; y 1,1-[3-dimetilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]-6-fluoroindol, particularmente su hemicitrato. Estos compuestos se conocen por ejemplo de WO 2004/043967, WO 2005/066183.

El ingrediente farmacológicamente activo puede estar presente en forma de sal fisiológicamente aceptable, por ejemplo como sal de adición de un ácido fisiológicamente aceptable.

Las sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables pueden comprender cualquiera de las sales de adición de ácido que pueden obtenerse convenientemente al tratar la forma base del ingrediente farmacológicamente activo con ácidos orgánicos e inorgánicos apropiados. Los ingredientes farmacológicamente activos que contienen un protón ácido

se pueden convertir en sus formas de sal de adición de metal o amina, no tóxicas, por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. El término sal de adición también comprende hidratos y formas de adición de disolvente con los ingredientes farmacológicamente activos que son adecuados para la forma. Ejemplos de estas formas son hidratos, alcoholatos y similares.

- 5 A menos que se establezca de modo explícito en otro sentido, todas las cantidades del ingrediente farmacológicamente activo especificadas a continuación se proporcionan de acuerdo con la cantidad correspondiente del compuesto libre.

10 El ingrediente farmacológicamente activo está presente en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad terapéuticamente eficaz. La cantidad que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz varía de acuerdo con los ingredientes farmacológicamente activos empleados, la condición a tratar, la gravedad de la condición, el paciente a tratar y si la forma de dosificación farmacéutica está diseñada para la liberación inmediata o retardada. La cantidad del uno o varios de ingredientes farmacológicamente activos utilizados en la presente invención preferiblemente varían de aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 95% en peso, de manera más preferible de aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 80% en peso, incluso de manera más preferible de aproximadamente 1,0% en peso a aproximadamente 50% en peso, de modo aún mucho más preferible de aproximadamente 1,5% en peso a aproximadamente 30% en peso y de modo mucho más preferible de aproximadamente 2,0% en peso a 20% en peso, en base al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

20 El contenido del ingrediente farmacológicamente activo en la forma de dosificación farmacéutica no está limitado. La dosis del ingrediente farmacológicamente activo está adaptado para la administración preferiblemente está en el intervalo de 0,1 mg a 2.000 mg o 0,1 mg a 1.000 mg o 0,1 mg a 500 mg, de manera más preferible en el intervalo de 1,0 mg a 400 mg, incluso de manera más preferible en el intervalo de 5,0 mg a 300 mg y de manera mucho más preferible en el intervalo de 10 mg a 250 mg. En una realización preferente, la cantidad total del ingrediente farmacológicamente activo contenida en la forma de dosificación farmacéutica está en el intervalo de 0,01 mg a 200 mg, de manera más preferible de 0,1 a 190 mg, de manera aún más preferible de 1,0 a 180 mg, de modo aún más preferible de 1,5 a 160 mg, de manera más preferible de 2,0 a 100 mg y en particular de 2,5 a 80 mg. En otra realización preferente, la cantidad total del ingrediente farmacológicamente activo contenida en la forma de dosificación farmacéutica está en el intervalo de 10 a 500 mg, de manera más preferible de 12 a 450 mg, de manera aún más preferible de 14 a 400 mg, de manera aún más preferible de 16 a 350 mg y de manera mucho más preferible de 18 a 325 mg y en particular de 20 a 300 mg.

30 Preferentemente, el contenido del ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 0,01 a 80% en peso, de manera más preferible 0,1 a 50% en peso, de manera aún más preferible 1 a 25% en peso, en base al peso total de la forma de dosificación farmacéutica. En una realización preferente, el contenido del ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de $7 \pm 6\%$ en peso, de manera más preferible $7 \pm 5\%$ en peso, de manera aún más preferible $5 \pm 4\%$ en peso, $7 \pm 4\%$ en peso o $9 \pm 4\%$ en peso, de manera más preferible $5 \pm 3\%$ en peso, $7 \pm 3\%$ en peso o $9 \pm 3\%$ en peso y en particular $5 \pm 2\%$ en peso $7 \pm 2\%$ en peso o $9 \pm 2\%$ en peso, en base al peso total de la forma de dosificación farmacéutica. En otra realización preferente, el contenido del ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo desde $11 \pm 10\%$ en peso, de manera más preferible $11 \pm 9\%$ en peso, de manera aún más preferible $9 \pm 6\%$ en peso, $11 \pm 6\%$ en peso, $13 \pm 6\%$ en peso ó $15 \pm 6\%$ en peso, de manera más preferible $11 \pm 4\%$ en peso, $13 \pm 4\%$ en peso o $15 \pm 4\%$ en peso y en particular $11 \pm 2\%$ en peso, $13 \pm 2\%$ en peso o $15 \pm 2\%$ en peso en base al peso de la forma de dosificación farmacéutica. En una realización preferente adicional, el contenido del ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de $20 \pm 6\%$ en peso, de manera más preferible $20 \pm 5\%$ en peso, de manera aún más preferible $20 \pm 4\%$ en peso, de manera más preferible $20 \pm 3\%$ en peso y en particular $20 \pm 2\%$ en peso, en base al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

45 En un aspecto, el ingrediente farmacológicamente activo está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 7,5 \pm 5 mg, 10 \pm 5 mg, 20 \pm 5 mg, 30 \pm 5 mg, 40 \pm 5 mg, 50 \pm 5 mg, 60 \pm 5 mg, 70 \pm 5 mg, 80 \pm 5 mg, 90 \pm 5 mg, 100 \pm 5 mg, 110 \pm 5 mg, 120 \pm 5 mg, 130 \pm 5 mg, 140 \pm 5 mg, 150 \pm 5 mg, 160 \pm 5 mg, 170 \pm 5 mg, 180 \pm 5 mg, 190 \pm 5 mg, 200 \pm 5 mg, 210 \pm 5 mg, 220 \pm 5 mg, 230 \pm 5 mg, 240 \pm 5 mg o 250 \pm 5 mg. En otra realización preferente, el ingrediente farmacológicamente activo está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 5 \pm 2,5 mg, 7,5 \pm 2,5 mg, 10 \pm 2,5 mg, 15 \pm 2,5 mg, 20 \pm 2,5 mg, 25 \pm 2,5 mg, 30 \pm 2,5 mg, 35 \pm 2,5 mg, 40 \pm 2,5 mg, 45 \pm 2,5 mg, 50 \pm 2,5 mg, 55 \pm 2,5 mg, 60 \pm 2,5 mg, 65 \pm 2,5 mg, 70 \pm 2,5 mg, 75 \pm 2,5 mg, 80 \pm 2,5 mg, 85 \pm 2,5 mg, 90 \pm 2,5 mg, 95 \pm 2,5 mg, 100 \pm 2,5 mg, 105 \pm 2,5 mg, 110 \pm 2,5 mg, 115 \pm 2,5 mg, 120 \pm 2,5 mg, 125 \pm 2,5 mg, 130 \pm 2,5 mg, 135 \pm 2,5 mg, 140 \pm 2,5 mg, 145 \pm 2,5 mg, 150 \pm 2,5 mg, 155 \pm 2,5 mg, 160 \pm 2,5 mg, 165 \pm 2,5 mg, 170 \pm 2,5 mg, 175 \pm 2,5 mg, 180 \pm 2,5 mg, 185 \pm 2,5 mg, 190 \pm 2,5 mg, 195 \pm 2,5 mg, 200 \pm 2,5 mg, 205 \pm 2,5 mg, 210 \pm 2,5 mg, 215 \pm 2,5 mg, 220 \pm 2,5 mg, 225 \pm 2,5 mg, 230 \pm 2,5 mg, 235 \pm 2,5 mg, 240 \pm 2,5 mg, 245 \pm 2,5 mg ó 250 \pm 2,5 mg. En otra realización preferente adicional, el ingrediente farmacológicamente activo está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 250 \pm 10 mg, 275 \pm 10 mg, 300 \pm 10 mg, 325 \pm 10 mg, 350 \pm 10 mg, 375 \pm 10 mg, 400 \pm 10 mg, 425 \pm 10 mg, 450 \pm 10 mg, 475 \pm 10 mg, 500 \pm 10 mg, 525 \pm 10 mg, 550 \pm 10 mg, 575 \pm 10 mg ó 600 \pm 10 mg.

55 Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica proporciona una liberación del ingrediente farmacológicamente activo después de 1 hora de preferiblemente como máximo 60%, de manera más preferible como máximo 40%, de modo aún más preferible como máximo 30%, de manera aún más preferible como máximo 20% y de modo mucho más preferible como máximo 17%; después de 2 horas, preferiblemente, como máximo 80%, de manera más preferible como

5 máximo 60%, de modo aún más preferible como máximo 50%, de manera aún más preferible como máximo 40% y de modo mucho más preferible como máximo 32%; después de 3 horas, preferiblemente como máximo 85%, de manera más preferible como máximo 65%, de modo aún más preferible como máximo 55%, de modo aún más preferible como máximo 48% y de modo mucho más preferible como máximo 42%; después de 4 horas preferiblemente como máximo 90%, de manera más preferible como máximo 75%, de modo aún más preferible como máximo 65%, de manera aún más preferible como máximo 55% y de modo mucho más preferible como máximo 49%; después de 7 horas, preferiblemente como máximo 95%, de manera más preferible como máximo 85%, de manera aún más preferible como máximo 80%, de modo aún más preferible como máximo 70% y de manera mucho más preferible 68%; después de 10 10 horas preferiblemente como máximo 99%, de manera más preferible como máximo 90%, de manera aún más preferible como máximo 88%, de modo aún más preferible como máximo 83% y de manera mucho más preferible como máximo 80%; y después de 13 horas, preferiblemente como máximo 99%, de manera más preferible como máximo 95%, de manera aún más preferible como máximo 93%, de modo aún más preferible como máximo 91% y de modo mucho más preferible como máximo 89%.

15 En un aspecto particularmente preferente, el ingrediente farmacológicamente activo es tapentadol, preferiblemente su sal clorhidrato y la forma de dosificación farmacéutica está adaptada para administración una vez al día o dos veces al día. En este aspecto, el ingrediente farmacológicamente activo está contenido en la forma de dosificación farmacéutica preferiblemente en una cantidad de 25 a 250 mg.

20 En otro aspecto particularmente preferido, el ingrediente farmacológicamente activo es oximorfona, preferiblemente su sal clorhidrato y la forma de dosificación farmacéutica está adaptada para la administración dos veces al día. En este aspecto, el ingrediente farmacológicamente activo preferiblemente está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 5 a 40 mg. El ingrediente farmacológicamente activo es preferentemente oximorfona, preferiblemente su sal clorhidrato y la forma de dosificación farmacéutica está adaptada para administración una vez al día. El ingrediente farmacológicamente activo preferiblemente está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 10 a 80 mg.

25 En otro aspecto particularmente preferido, el ingrediente farmacológicamente activo es oxicodona, preferiblemente su sal clorhidrato y la forma de dosificación farmacéutica está adaptada para la administración dos veces al día. El ingrediente farmacológicamente activo preferiblemente está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 5 a 80 mg. El ingrediente farmacológicamente activo puede ser oxicodona, preferiblemente su sal clorhidrato y la forma de dosificación farmacéutica está adaptada para la administración una vez al día. El ingrediente 30 farmacológicamente activo preferiblemente está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 10 a 320 mg. El ingrediente farmacológicamente activo puede ser hidromorfona, preferiblemente su sal clorhidrato y la forma de dosificación farmacéutica está adaptada para la administración dos veces al día. El ingrediente farmacológicamente activo preferiblemente está contenido en forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 2 a 52 mg. El ingrediente farmacológicamente activo puede ser hidromorfona, preferiblemente su sal clorhidrato y la forma 35 de dosificación farmacéutica está adaptada para la administración una vez al día. El ingrediente farmacológicamente activo preferiblemente está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 4 a 104 mg.

40 En otro aspecto particularmente preferido, el ingrediente farmacológicamente activo es tramadol, preferiblemente su sal clorhidrato y la forma de dosificación farmacéutica está adaptada para la administración dos veces al día. El ingrediente farmacológicamente activo preferiblemente está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 5 a 300 mg. En otro aspecto particularmente preferido, el ingrediente farmacológicamente activo es tramadol, preferiblemente su sal clorhidrato, y la forma de dosificación farmacéutica está adaptada para la administración una vez al día. El ingrediente farmacológicamente activo preferiblemente está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad d 10 a 500 mg.

45 La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se caracteriza por una excelente durabilidad del ingrediente farmacológicamente activo. Preferiblemente, después de almacenamiento durante 4 semanas, de manera más preferible 6 meses, a 40°C y 75% de humedad relativa, el contenido del ingrediente farmacológicamente activo es al menos el 98,0%, de manera más preferible, al menos 98,5%, de manera aún más preferible al menos 99,0%, de manera aún más preferible al menos 99,2%, de manera más preferible al menos 99,4% y en particular al menos el 99,6% de su contenido original antes del almacenamiento.

50 Además, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se caracteriza por una excelente durabilidad del óxido de polialquileno. Preferiblemente, después del almacenamiento durante 6 meses a 40°C y 75% de humedad relativa, el contenido de óxido de polialquileno es al menos el 98,0%, de manera más preferible al menos 98,5%, de manera aún más preferible al menos 99,0%, de manera aún más preferible al menos 99,2%, de modo mucho más preferible al menos 99,4% y en particular al menos el 99,6% de su contenido original antes del almacenamiento.

55 Los parámetros adecuados para observar la degradación del óxido de polialquileno al almacenamiento incluyen la viscosidad de un gel acuoso de la forma de dosificación farmacéutica o el contenido de antioxidante en la forma de dosificación farmacéutica. Cuando las cadenas poliméricas del óxido de polialquileno se deterioran, la viscosidad de un gel acuoso de la forma de dosificación farmacéutica disminuye. El gel acuoso de la forma de dosificación farmacéutica

preferiblemente se prepara como se describe en la sección experimental. Puesto que la degradación de óxido polialquileno es un proceso oxidativo, también debe ser seguido por una disminución en el contenido y antioxidante, si es aplicable.

- 5 En general, después de almacenamiento durante 6 meses a 40°C y 75% de humedad relativa, la viscosidad del gel acuoso de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención disminuye como máximo un 15%, de manera más preferible como máximo 12%, de modo aún más preferible como máximo 10%, incluso de manera más preferible como máximo 8%, de modo aún más preferible como máximo 7 ó 6% y de manera más preferible como máximo 4% y en particular como máximo un 2 ó 1% con respecto a la viscosidad del gel acuoso de la forma de dosificación farmacéutica antes del almacenamiento.
- 10 En general, cuando la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene un antioxidante, preferiblemente α -tocoferol, el contenido en peso relativo de antioxidante de la forma de dosificación farmacéutica después del almacenamiento durante 6 meses a 40°C y 75% de humedad relativa disminuye como máximo en un 19% en peso, de manera más preferible como máximo 18% en peso, de modo aún más preferible como máximo 17% en peso, incluso de manera más preferible como máximo 16% en peso, de modo aún más preferible como máximo 15% en peso, de modo más preferible como máximo 10% en peso y en particular como máximo un 5% en peso con respecto al contenido en peso relativo de antioxidante en la forma de dosificación farmacéutica antes del almacenamiento.

- 20 Métodos adecuados para medir el contenido del ingrediente farmacológicamente activo, el óxido de polialquileno y el antioxidante en la forma de dosificación farmacéutica son conocidos del experto en la materia. A este respecto, se hace referencia a la Farmacopea Europea o la USP, especialmente análisis CLAR en fase inversa. Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica se almacena en recipientes cerrados, preferiblemente sellados, de modo preferible como se describe en la sección experimental y de manera mucho más preferible equipados con un eliminador de oxígeno, en particular con un eliminador de oxígeno que sea eficaz a una humedad relativa baja.

- 25 En general, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención muestra durabilidad mejorada del ingrediente farmacológicamente activo y/o del óxido de polialquileno en particular en condiciones de almacenamiento aceleradas a 40°C y 75% de humedad relativa, mientras que la durabilidad mejorada del ingrediente farmacológicamente activo y/o el óxido de polialquileno preferiblemente es menos pronunciada en condiciones de almacenamiento más ligeras, como 25°C/60% de humedad relativa o a 30°C/65% de humedad relativa.

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene un óxido de polialquileno y un componente de zinc.

- 30 Preferiblemente, el óxido de polialquileno se selecciona de óxido de polimetileno, óxido de polietileno y óxido de polipropileno o copolímeros o mezclas de los mismos.

- 35 El óxido de polialquileno tiene un peso molecular promedio en peso (M_w), preferiblemente también un peso molecular promedio en viscosidad (M_η) de más de 200.000 g/mol o al menos 500.000 g/mol, preferiblemente al menos 1.000.000 g/mol o al menos 2.500.000 g/mol, de manera más preferible en el intervalo de aproximadamente 1.000.000 g/mol a aproximadamente 15.000.000 g/mol y de manera más preferible en el intervalo de aproximadamente 5.000.000 g/mol a aproximadamente 10.000.000 g/mol. Los métodos adecuados para determinar M_w y M_η son conocidos por el experto en la materia. M_η preferiblemente se determina por mediciones reológicas, mientras que M_w se puede determinar por cromatografía de permeación en gel (GPC).

- 40 Preferiblemente, la dispersividad de peso molecular M_w/M_n del óxido de polialquileno está en el intervalo de $2,5 \pm 2,0$, de manera más preferible $2,5 \pm 1,5$, de manera aún más preferible $2,5 \pm 1,0$, de modo aún más preferible $2,5 \pm 0,8$, de modo más preferible $2,5 \pm 0,6$ y en particular $2,5 \pm 0,4$.

- 45 El óxido de polialquileno preferiblemente tiene una viscosidad a 25°C de 30 a 17.600 mPa·s, de manera preferible 55 a 17.600 mPa·s, de manera aún más preferible 600 a 17.600 mPa·s, de manera aún más preferible 4.500 a 17.600 mPa·s, incluso de manera más preferible 4.500 a 12.000 mPa·s y de manera mucho más preferible 5.000 a 10.500 mPa·s, y en particular 5.500 a 7.500 mPa·s o 7.500 a 10.000 mPa·s, medido en solución acuosa al 1%.

El óxido de polialquileno puede comprender un único óxido de polialquileno con un peso molecular promedio particular o una mezcla (combinación) de polímeros diferentes, como dos, tres, cuatro o cinco polímeros, por ejemplo de la misma naturaleza química pero de peso promedio molecular diferente, polímeros de naturaleza química diferente pero promedio de peso molecular igual o polímeros de naturaleza química diferente y peso molecular diferente.

- 50 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 de más de 20.000 g/mol. El peso promedio sobre todos los pesos moleculares de todos los óxidos de polialquileno que están contenidos en la forma de dosificación farmacéutica es mayor de 200.000 g/mol. De esta manera, los polialquilenglicoles, si los hay, preferiblemente no se toman en consideración cuando se determina el peso promedio de peso molecular del óxido de polialquileno.

Para el propósito de la especificación, el término "componente de zinc" significa incluir zinc elemental así como cualquier clase de componente que contenga zinc, por ejemplo sales inorgánicas u orgánicas, complejos, aleaciones, óxidos, quelatos y compuestos organo-zinc. Además, el término "componente de zinc" comprende polímeros que contienen zinc, es decir, unidos covalentemente en forma iónica o intercalados en forma de un componente que contiene zinc adicional. El componente de zinc puede ser o puede comprender un compuesto organo-zinc de fórmula general R_2Zn donde preferiblemente R indica independientemente entre sí un grupo alifático de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalifático de 3 a 12 átomos de carbono, -arilo, -heteroarilo, -alifático (de 1 a 8 átomos de carbono)-cicloalifático de 3 a 12 átomos de carbono, alifático (de 1 a 8 átomos de carbono)-arilo, -alifático (de 1 a 8 átomos de carbono)-heteroarilo, -cicloalifático (de 3 a 8 átomos de carbono)-alifático de 1 a 8 átomos de carbono, -cicloalifático (de 3 a 8 átomos de carbono)-arilo o -cicloalifático (de 3 a 8 átomos de carbono)-heteroarilo; donde "alifático" respectivamente es un residuo hidrocarburo alifático lineal o ramificado, saturado o mono- o poliinsaturado, no sustituido o mono- o polisustituido; "cicloalifático" respectivamente es un residuo de hidrocarburo mono- o multicíclico saturado o mono- o poliinsaturado, no sustituido o mono- o polisustituido, alicíclico; donde, con respecto a "alifático" y "cicloalifático", el término "mono- o polisustituido" significa la mono- o poli-sustitución de uno o más átomos de hidrógeno por sustituyentes que se seleccionan independientemente entre sí del grupo consistente en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, -O, -R, -C(=O)R, -C(=O)H, C(=O)OH, -C(=O)OR, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR, -C(=O)N(R)₂, -OH, -OR, -OC(=O)H, -OC(=O)R, -OC(=O)OR, -OC(=O)NHR, -OC(=O)NR₂, -SH, -SR, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR, -NR₂, -N⁺(R)₂O⁻, -NHC(=O)R, -NHC(=O)OR, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)-NHR, -N⁺R₃, -NH-C(=O)NR₂, -SiR₃ y -PO(OR)₂, donde cada "R" es como se define en lo anterior; "arilo", indica independientemente un sistema de anillo carbocíclico con al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos en este anillo, donde opcionalmente los residuos arilo se pueden condensar con sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos adicionales y cada residuo arilo puede estar presente en forma no sustituida o mono- o polisustituida, donde los sustituyentes arilo pueden ser iguales o diferentes y estar en cualquier posición deseada y posible del arilo; el término "heteroarilo" indica un residuo aromático cíclico de 5, 6 ó 7 miembros el cual contiene 1, 2, 3, 4, ó 5 heteroátomos, donde los heteroátomos, iguales o diferentes, son nitrógeno, oxígeno o azufre y el heterociclo puede estar no sustituido o mono- o polisustituido; donde, en el caso de la sustitución en el heterociclo los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y pueden estar en cualquier posición deseada y posible del heteroarilo; y donde el heterociclo también puede ser parte de un sistema bi- o policíclico; donde, con respecto al "arilo" y "heteroarilo", el término "mono- o polisustituido" significa que la mono- o polisustitución de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillo por sustituyentes que se seleccionan del grupo consistente en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, -O, -R, -C(=O)R, C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)OR, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR, C(=O)NR₂, -OH, -O(CH₂)₁₋₂O-, -OR, -OC(=O)H, -OC(=O)R, OC(=O)OR, -OC(=O)NHR, -OC(=O)NR₂, -SH, -SR, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR, -NR₂, -N⁺R₃, -N⁺(R)₂O⁻, NHC(=O)R, -NHC(=O)OR, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR, NHC(=O)NR₂, -SiR₃ o -PO(OR)₂, siendo cada "R" como se define en lo anterior; donde cualquiera de los átomos del N-anillo presentes puede estar oxidado.

De manera más preferible, R respectivamente indica independientemente para: (i) un grupo alquilo de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono y de manera más preferible 2 ó 3 átomos de carbono, o (ii) fenilo o naftilo o grupos fenilo o naftilo sustituidos con alquilo donde los grupos alquilo contienen de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono, o (iii) grupos cicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono en el anillo; o (iv) el grupo biciclo-pentadienilo; o (v) un grupo alcóxido de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, carboxilatos de zinc (por ejemplo, glutarato de zinc, adipato de zinc, isoftalato de zinc, propionato de zinc), alquilo-zinc, alcóxido de zinc de alcoholes monohídricos y/o polihídricos, cicloalquilo-zinc, arilo-zinc o compuesto de dicitlopentadienilo (por ejemplo, dimetil-zinc, dietil-zinc, dipropil-zinc, diisopropil-zinc, dibutil-zinc, di-isobutil-zinc, di-terbutil-zinc, sales de dipentil-zinc, sales de dihexil- y diheptil- y dioctil-zinc, di-2-etilhexil-zinc, difenil-zinc, ditolil-zinc, dicitlobutil-zinc, dicitlopentil-zinc, di-metilciclopentil-zinc, dicitlohexil-zinc, metil fenil-zinc, metil tolil-zinc, metil naftil-zinc, etil fenil-zinc), sales de zinc de un ácido fuerte (por ejemplo, nitrato de zinc) o un ácido orgánico (por ejemplo acetilacetato de zinc, acetato de zinc, sales de zinc de ácidos grasos), ftalocianinas de zinc, haluros de zinc, haluros de zinc orgánicos (por ejemplo haluros de alquilo o arilo de zinc), naftalocianinas de zinc, porfirinas de zinc, (met)acrilatos de zinc (por ejemplo, acrilato de zinc, diacrilato de zinc, metacrilato de zinc, dimetacrilato de zinc), sales de tiofenol zinc halogenadas (por ejemplo sal de zinc de pentaclorotiofenol) y mezclas de los mismos. En general, el óxido de polialquileno se puede obtener polimerizando un óxido de alquileno en presencia del componente de zinc de fórmula general R_2Zn . De manera particularmente preferible, el óxido de polialquileno se puede obtener polimerizando el óxido de alquileno en presencia del componente de zinc, siendo el componente de zinc un alcóxido de zinc de alcoholes monohídricos y/o polihídricos.

En otro aspecto preferente, el óxido de polialquileno se puede obtener polimerizando el óxido de alquileno en presencia del componente de zinc, estando la cantidad del componente de zinc en el intervalo de 0,01 a 1 mol% con respecto al contenido de átomo de zinc por mol de los monómeros de óxido de alquileno.

Si el óxido de polialquileno se obtiene polimerizando un óxido de alquileno en presencia del componente de zinc, el componente de zinc preferiblemente está presente en una forma desactivada después de la reacción de polimerización, de manera más preferible en una forma hidrolizada e incluso de manera más preferible como $Zn(OH)_2$, $Zn(OH)_4^{2-}$, ZnO o mezclas de los mismos.

En general, el componente de zinc no comprende esencialmente estearato de zinc y/o sulfato de zinc. En un aspecto particularmente preferido, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención no comprende esencialmente estearato de zinc y/o sulfato de zinc.

5 Para el propósito de la especificación, a menos que se establezca en otro sentido, "esencialmente sin" preferiblemente debe considerarse como inferior a 1 ppm en relación al peso total de la forma de dosificación, de manera más preferible inferior a 0,1 ppm en relación al peso total de la forma de dosificación, de manera aún más preferible "no detectable" es decir, por debajo del límite de detección. Preferentemente, el componente de zinc es o comprende el producto de reacción de un compuesto dihidrocarbilo-zinc y un alcanodiol lineal tal como 1,4-butanodiol. Estos productos de reacción son útiles como catalizadores en la polimerización de óxidos cíclicos tales como óxido de etileno y se conocen, por ejemplo, de la US 4.667.013. En otro aspecto preferente, el componente de zinc es o comprende el producto de reacción de un compuesto de dihidrocarbilo-zinc y una emulsión de un poliol-tensioactivo-auxiliar de dispersión. Estos productos de reacción son útiles como catalizadores en la polimerización de óxidos de alquileno y se conocen por ejemplo de la EP 0 239 973. Preferentemente, el componente de zinc se puede obtener haciendo reaccionar:

- 15
- un dialquil-zinc (por ejemplo, dimetil-zinc, dietil-zinc, dipropil-zinc o dibutil-zinc), difenil-zinc o dicitobutil-zinc con
 - un alcohol polihídrico alifático (por ejemplo etilenglicol, propilenglicol, 1,2-butanodiol, 1,3-butanodiol, 1,4-butanodiol, 2,3-butanodiol, 1,5-pentanodiol, 2,3,4-pentanotriol, glicerol o pentaeritritol), y
 - un alcohol monohídrico (por ejemplo metanol, etanol, propanol, butanol o pentanol).

20 El componente de zinc preferiblemente se puede obtener como se describe en los documentos US 5.326.852 y US 6.979.722. El componente de zinc es el remanente del catalizador de polimerización que se utilizó durante la polimerización del óxido de polialquileno cuando el óxido de polialquileno se elaboró, donde preferiblemente la cantidad del componente de zinc está en el intervalo de 0,01 a 1% en mol, en base en el contenido de átomo de zinc por mol de las unidades de óxido de alquileno contenidas en el óxido de polialquileno. De acuerdo con este aspecto, después de la reacción de polimerización el resto del catalizador preferiblemente está presente en una forma desactivada, preferiblemente en una forma hidrolizada, de manera más preferible como $Zn(OH)_2$, $Zn(OH)_4^{2-}$, ZnO o mezclas de los mismos.

30 En una realización preferente, el óxido de polialquileno contenido en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se puede obtener polimerizando un óxido de alquileno en presencia del componente de zinc, preferiblemente del componente de zinc de acuerdo con la US 4.667.013 o US 5.326.852 o US 6.979.722 o EP 0 239 973 como se describe anteriormente. En una realización particularmente preferida, el óxido de polialquileno contenido en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se puede obtener polimerizando un óxido de alquileno en presencia del componente de zinc, el cual preferiblemente se puede obtener por reacción de un dialquil-zinc con un alcohol polihídrico alifático y un alcohol monohídrico, como se describe en US 5.326.852 o US 6.979.722, en donde preferiblemente la cantidad del componente de zinc está en el intervalo de 0,01 a 1% en mol, en base en el contenido de átomo de zinc por mol de los monómeros de óxido de alquileno. El componente de zinc puede ser el constituyente de una composición de óxido de polialquileno que también comprende el óxido de polialquileno, donde una dispersión acuosa de la composición de óxido de polialquileno pura tiene un pH menor que una dispersión de un óxido de polialquileno comparable en otros sentidos que no contiene el componente de zinc, típicamente que esencialmente no contiene zinc.

40 Preferiblemente, el pH se mide varios días después de la dispersión de la composición de óxido de polialquileno puro en agua, preferiblemente después de cuatro días.

En una realización preferente, una dispersión acuosa de la composición de óxido de polialquileno puro en agua pura a 25°C y a una concentración de 1% en peso tiene un pH de como máximo 7,7.

45 Preferiblemente, una dispersión acuosa de la composición de óxido de polialquileno pura en agua pura a 25°C y una concentración de 1% en peso después de varios días, preferiblemente después de cuatro días, tiene un pH como máximo de 7,7. Preferiblemente, una dispersión acuosa de la composición de óxido de polialquileno pura en agua pura a 25°C a una concentración de 1% en peso después de varios días, preferiblemente después de cuatro días tiene un pH como máximo de 7,6, de manera más preferible como máximo de 7,5, de manera aún más preferible como máximo de 7,4, de modo aún más preferible como máximo de 7,3 e incluso de manera más preferible como máximo de 7,2, de manera mucho más preferible como máximo de 7,1 y en particular como máximo de 7,0. En otra realización preferente adicional, una dispersión acuosa de la composición de óxido de polialquileno pura en agua pura a 25°C y a una concentración de 1% en agua después de varios días, preferiblemente después de cuatro días tiene un pH como máximo de 6,9, de manera más preferible como máximo de 6,8 y de manera más preferible como máximo de 6,7. El contenido del componente de zinc en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es de al menos 1 ppm, de manera más preferible al menos 2 ppm, de manera aún más preferible al menos 5 ppm, de manera aún más preferible 7 ppm, incluso de manera más preferible al menos 10 ppm, de manera mucho más preferible al menos 15 ppm y en particular al menos 20 ppm, en relación al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

ES 2 650 945 T3

Preferiblemente, el contenido del componente de zinc en la forma de dosificación farmacéutica es inferior a 0,01 g, de manera más preferible inferior a 8 mg y de modo mucho más preferible inferior a 5 mg.

5 Preferiblemente, el contenido del componente de zinc en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es como máximo 10.000 ppm, de manera más preferible como máximo 8.000 ppm, de manera aún más preferible como máximo 6.000 ppm, de manera aún más preferible 5.000 ppm, incluso de manera más preferible como máximo 4.000 ppm, de manera mucho más preferible como máximo 3.000 ppm y en particular como máximo 2.000 ppm en relación al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

10 Preferiblemente, el contenido del componente de zinc en la forma de dosificación farmacéutica es como máximo 1.000 ppm, de manera más preferible como máximo 950 ppm, de manera aún más preferible como máximo 900 ppm, de modo aún más preferible como máximo 850 ppm, incluso de manera más preferible como máximo 800 ppm, de modo mucho más preferible como máximo 750 ppm y en particular como máximo 700 ppm en relación al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

15 En otro aspecto preferente, el contenido del componente de zinc en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención preferiblemente es como máximo 600 ppm, de manera más preferible como máximo 400 ppm, de manera aún más preferible como máximo 200 ppm, de modo más preferible como máximo 100 ppm y en particular como máximo 80 ppm, en relación al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

Preferiblemente, el contenido del componente de zinc en la forma de dosificación farmacéutica es inferior a 200 ppm, de manera más preferible por debajo de 200 ppm.

20 Para el propósito de la especificación, a menos que se establezca de modo expreso en otro sentido, el término "ppm" debe considerarse como ppmw, es decir, partes por millón en peso, de manera que 1 ppm corresponde a 0,0001% en peso.

25 En un aspecto preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene una composición de óxido de polialquileno que comprende el óxido de polialquileno y el componente de zinc. El contenido del componente de zinc es de al menos 1 ppm, de manera más preferible al menos 2 ppm, de manera aún más preferible al menos 5 ppm, de modo aún más preferible al menos 7 ppm, incluso de manera más preferible al menos 10 ppm, de modo mucho más preferible al menos 15 ppm y en particular al menos 20 ppm, en relación al peso total de la composición de óxido de polialquileno. Además, preferiblemente el contenido del componente de zinc es de al menos 50 ppm, de manera más preferible al menos 100 ppm, de manera aún más preferible al menos 200 ppm, de modo aún más preferible al menos 400 ppm, incluso de manera más preferible al menos 600 ppm, de modo mucho más preferible al menos 700 ppm y en particular al menos 800 ppm, en relación al peso total de la composición de óxido de polialquileno. El contenido del componente de zinc en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención puede estar en el intervalo de 0,01 a 1 mol%, de manera más preferible de 0,015 a 0,5 mol%, de manera mucho más preferible 0,015 a 0,1 mol% y en particular 0,018 a 0,05 mol%, en base en el contenido de átomo de zinc por mol de unidades de óxido de alquileno contenidas en el óxido de polialquileno.

35 En otro aspecto preferente, el contenido del componente de zinc en la forma de dosificación farmacéutica es 860 ± 700 ppm, de manera más preferible 860 ± 600 ppm, de manera aún más preferible 860 ± 500 ppm, de manera aún más preferible 860 ± 400 ppm, incluso de manera más preferible 860 ± 300 ppm, de manera más preferible 860 ± 200 ppm y en particular 860 ± 100 ppm, en relación al peso total de óxido de polialquileno.

40 Preferiblemente, el contenido del componente de zinc en la forma de dosificación farmacéutica es como máximo 20.000 ppm, de manera más preferible como máximo 18.000 ppm, de manera más preferible como máximo 15.000 ppm y en particular como máximo 12.00 ppm en relación al peso total de la composición de óxido de polialquileno. Preferiblemente, el contenido del componente de zinc en la forma de dosificación farmacéutica es como máximo 1.000 ppm, de manera más preferible como máximo 950 ppm, de manera aún más preferible como máximo 900 ppm, de modo aún más preferible como máximo 850 ppm, incluso de manera más preferible como máximo 800 ppm, de modo mucho más preferible como máximo 750 ppm y en particular como máximo 700 ppm en relación al peso total de la composición de óxido de polialquileno. Preferiblemente, el contenido del componente de zinc en la forma de dosificación farmacéutica es como máximo 600 ppm, de manera más preferible como máximo 500 ppm, de manera aún más preferible como máximo 400 ppm, de manera aún más preferible como máximo 300 ppm, de modo aún más preferible como máximo 250 ppm y en particular como máximo 200 ppm en relación al peso total de la composición de óxido de polialquileno.

50 Preferiblemente, el componente de zinc está contenido en una cantidad que no tiene efecto fisiológico alguno, en particular efectos adversos tales como provocar emesis. El componente de zinc, preferiblemente sulfato de zinc, está contenido preferiblemente en una cantidad de menos de 0,01 g, de manera más preferible menos de 1 mg, de modo aún más preferible menos de 0,1 mg, incluso de manera más preferible menos de 0,01 mg, de modo aún más preferible menos de 1 µg, de manera más preferible menos de 0,1 µg y en particular menos de 0,01 µg. El componente de zinc, preferiblemente sulfato de zinc, está contenido preferiblemente en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con

la invención en una cantidad inferior a 10.000 ppm, de manera más preferible menos de 1.000 ppm, de manera mucho más preferible menos de 500 ppm y en particular menos de 100 ppm.

5 En una realización preferente, el componente de zinc está distribuido homogéneamente en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención. Preferiblemente, el óxido de polialquileno o la composición de óxido de polialquileno y el componente de zinc están distribuidos de manera homogénea e íntima en la forma de dosificación farmacéutica, de manera que la forma de dosificación farmacéutica no contiene segmento alguno donde cualquiera de los componentes de zinc esté presente en ausencia de óxido de polialquileno y la composición de óxido de polialquileno, respectivamente, o en donde el óxido de polialquileno y la composición de óxido de polialquileno, respectivamente, estén presentes en ausencia del componente de zinc.

10 Cuando la forma de dosificación farmacéutica está recubierta con una película, el componente de zinc preferiblemente se distribuye homogéneamente en el núcleo de la forma de dosificación farmacéutica, es decir, el recubrimiento de película preferiblemente no contiene un componente de zinc. La composición de óxido de polialquileno proporciona una vida en almacenamiento mejorada a la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención. El contenido de zinc elemental, ya sea en forma catiónica o neutra, es al menos 1 ppm, de manera más preferible al menos 2 ppm, de
 15 manera aún más preferible al menos 5 ppm, de modo aún más preferible al menos 7 ppm, incluso de manera más preferible al menos 10 ppm, de manera mucho más preferible al menos 15 ppm y en particular al menos 20 ppm, en relación al peso total de la forma de dosificación farmacéutica. En otro aspecto preferente, el contenido de zinc elemental, ya sea en forma catiónica o neutra, en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es de al menos 25 ppm, de manera aún más preferible al menos 35 ppm, de modo aún más preferible al menos 45 ppm, de
 20 manera aún más preferible al menos 55 ppm, incluso de manera más preferible al menos 65 ppm, de manera mucho más preferible al menos 75 ppm y en particular al menos 85 ppm, en relación al peso total de la forma de dosificación farmacéutica. Preferentemente, el contenido de zinc elemental, ya sea en forma catiónica o neutra, en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es al menos 100 ppm, de manera más preferible al menos 300 ppm, de modo aún más preferible al menos 500 ppm, de modo aún más preferible al menos 800 ppm, incluso de
 25 manera más preferible al menos 1.000 ppm, de modo mucho más preferible al menos 3.000 ppm y en particular al menos 5.000 u 8.000 ppm en relación al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

De manera particularmente preferible, el contenido de zinc elemental, ya sea en forma catiónica o neutra, está en el intervalo de 200 ppm a 800 ppm. El contenido de zinc elemental, ya sea en forma catiónica o neutra, es 250 ± 200 ppm, de manera más preferible 250 ± 150 ppm de manera aún más preferible 250 ± 130 ppm, incluso de manera más
 30 preferible 250 ± 110 ppm, de manera aún más preferible 250 ± 90 ppm, de manera más preferible 250 ± 70 ppm y en particular 250 ± 50 ppm, en relación al peso total de la forma de dosificación farmacéutica. En otro aspecto preferente, el contenido de zinc elemental, ya sea en forma catiónica o neutra, en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es 300 ± 200 ppm, de manera más preferible 300 ± 150 ppm, de manera aún más preferible 300 ± 130 ppm, incluso de manera más preferible 300 ± 110 ppm, de modo aún más preferible 300 ± 90 ppm, de manera mucho
 35 más preferible 300 ± 70 ppm y en particular 300 ± 50 ppm, en relación al peso total de la forma de dosificación farmacéutica. En otro aspecto preferente, el contenido de zinc elemental, ya sea en forma catiónica o neutra, es de 500 ± 400 ppm, de manera más preferible 500 ± 300 ppm, de manera aún más preferible 500 ± 250 ppm, incluso de manera más preferible 500 ± 200 ppm, de manera aún más preferible 500 ± 150 ppm, de manera mucho más preferible 500 ± 100 ppm y en particular 500 ± 50 ppm, en relación al peso total de la forma de dosificación farmacéutica. En otro
 40 aspecto preferente adicional, el contenido de zinc elemental, ya sea en forma catiónica o neutra, es 700 ± 600 ppm, de manera más preferible 700 ± 500 ppm, de manera aún más preferible 700 ± 400 ppm, incluso de manera más preferible 700 ± 300 ppm, de manera aún más preferible 700 ± 200 ppm y de manera mucho más preferible 700 ± 100 ppm y en particular 700 ± 50 ppm en relación al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

Preferiblemente, el contenido de zinc elemental, ya sea en forma catiónica o neutra, en la forma de dosificación
 45 farmacéutica de acuerdo con la invención es como máximo el 1,0% en peso (10.000 ppm), de manera más preferible como máximo 0,8% en peso, en relación al peso total de la forma de dosificación farmacéutica. Preferiblemente, el contenido de zinc elemental, ya sea en forma catiónica o neutra, en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es como máximo 1.000 ppm, de manera más preferible como máximo 950 ppm, de manera aún más preferible como máximo 900 ppm, de manera aún más preferible como máximo 850 ppm, incluso de manera aún más
 50 preferible como máximo 800 ppm, de manera más preferible como máximo 750 ppm y en particular como máximo 700 ppm, en relación al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

Preferiblemente, el contenido de zinc elemental, ya sea en forma catiónica o neutra, preferiblemente zinc (II), en la forma de dosificación farmacéutica está en el intervalo de 0,01 a 1 mol%, en base en el contenido de átomos de zinc por mol de unidades de óxido de alquileno contenidas en el óxido de polialquileno. Preferentemente, el contenido de zinc (II)
 55 en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es de al menos 0,01 mol%, de manera más preferible al menos 0,03 mol%, de manera aún más preferible al menos 0,06 mol%, de manera aún más preferible al menos 0,10 mol%, incluso de manera más preferible al menos 0,15 mol%, de manera mucho más preferible al menos 0,20 mol% y en particular al menos 0,5 mol%, en relación a la cantidad de sustancia del ingrediente farmacológicamente activo. En otro aspecto preferente, el contenido de zinc (II) en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la
 60 invención es de al menos 1 mol%, de manera más preferible al menos 4 mol%, de manera aún más preferible al menos

8% en mol, de manera aún más preferible al menos 12% en mol, incluso de manera más preferible al menos 15% en mol, de manera más preferible al menos 18 mol% y en particular 20 mol%, en relación a la cantidad de sustancia del ingrediente farmacológicamente activo.

5 Preferiblemente, el contenido de zinc (II) en la forma de dosificación farmacéutica es como máximo el 50 mol%, de manera más preferible como máximo 45 mol%, de manera aún más preferible como máximo 40 mol%, de modo aún más preferible como máximo 35 mol%, incluso de manera más preferible como máximo 30 mol%, de manera más preferible como máximo 25 mol% y en particular como máximo 20 mol%, en relación a la cantidad de sustancia del ingrediente farmacológicamente activo. Preferentemente, el contenido de zinc (II) en la forma de dosificación farmacéutica es al menos 1×10^{-7} mol, más preferible al menos 2×10^{-7} mol, de manera aún más preferible al menos 3×10^{-7} mol, de modo aún más preferible al menos 4×10^{-7} mol, incluso de manera más preferible al menos 5×10^{-7} mol, de manera más preferible al menos 7×10^{-7} mol y en particular al menos 1×10^{-6} mol. En otro aspecto preferente, el contenido de zinc (II) en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es de al menos 1×10^{-5} mol, de manera más preferible al menos 1×10^{-4} mol, de manera aún más preferible al menos 1×10^{-3} mol, de modo aún más preferible al menos 5×10^{-3} mol, incluso de manera más preferible al menos 8×10^{-3} mol, de manera más preferible al menos 9×10^{-3} mol, y en particular al menos 1×10^{-2} mol.

20 Preferiblemente, el contenido de zinc (II) es como máximo 100×10^{-3} mol, de manera más preferible como máximo 80×10^{-3} mol, de manera aún más preferible como máximo 70×10^{-3} mol, de manera más preferible como máximo 60×10^{-3} mol, incluso de manera más preferible como máximo 50×10^{-3} mol, de manera más preferible como máximo 40×10^{-3} mol y en particular como máximo 35×10^{-3} mol. Preferentemente, el contenido de zinc (II) en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es de como máximo 1×10^{-3} mol, de manera más preferible como máximo 7×10^{-4} mol, de manera aún más preferible como máximo 5×10^{-4} mol, de manera aún más preferible como máximo 4×10^{-4} mol, incluso de manera más preferible como máximo 3×10^{-4} mol, de manera aún más preferible como máximo 2×10^{-4} mol y en particular como máximo 1×10^{-4} mol.

25 Preferiblemente, el contenido de óxido de polialquileno o de la composición de óxido de polialquileno es de al menos el 10% en peso, de manera más preferible al menos 15% en peso, de manera aún más preferible al menos 20% en peso, incluso de manera más preferible al menos 25% en peso, de manera más preferible al menos 30% en peso y en particular al menos 35% en peso, en base al peso total de la forma de dosificación farmacéutica, donde el contenido del componente de zinc está en el intervalo de 0,01 a 1 mol%, en base en el contenido de átomo de zinc por mol de unidades de óxido de alquileno en el óxido de polialquileno.

30 Preferiblemente, el contenido de óxido de polialquileno o de la composición de óxido de polialquileno está en el intervalo de 20 a 99% en peso, de manera más preferible 25 a 95% en peso, de manera aún más preferible 30 a 90% en peso, de manera aún más preferible 30 a 85% en peso, de manera mucho más preferible 30 a 80% en peso y en particular 30 a 75% en peso o 45 a 70% en peso, en base al peso total de la forma de dosificación farmacéutica. El contenido del óxido de polialquileno o de la composición de óxido de polialquileno es de al menos 20% en peso, preferiblemente al menos 25% en peso, de manera más preferible al menos 30% en peso, de modo aún más preferible al menos 35% en peso y en particular al menos 40% en peso en base al peso total de la forma de dosificación farmacéutica. El contenido total del óxido de polialquileno o de la composición de óxido de polialquileno está en el intervalo de $25 \pm 5\%$ en peso. En otro aspecto preferente, el contenido total del óxido de polialquileno o de la composición de óxido de polialquileno está en el intervalo de $35 \pm 15\%$ en peso, de manera más preferible $35 \pm 10\%$ en peso y en particular $35 \pm 5\%$ en peso.

40 Preferentemente, el contenido total del óxido de polialquileno o de la composición de óxido de polialquileno está en el intervalo de $45 \pm 20\%$ en peso, de manera más preferible $45 \pm 15\%$ en peso, de manera más preferible $45 \pm 10\%$ en peso y en particular $45 \pm 5\%$ en peso. En otro aspecto preferente adicional, el contenido total del óxido de polialquileno o de la composición de óxido de polialquileno está en el intervalo de $55 \pm 20\%$ en peso, de manera más preferible $55 \pm 15\%$ en peso, de manera más preferible $55 \pm 10\%$ en peso y en particular $55 \pm 5\%$ en peso. En otro aspecto preferente, el contenido total del óxido de polialquileno o de la composición de óxido de polialquileno está en el intervalo de $65 \pm 20\%$, de manera más preferible $65 \pm 15\%$ en peso, de manera más preferible $65 \pm 10\%$ en peso y en particular $65 \pm 5\%$ en peso. En otro aspecto preferente adicional, el contenido total del óxido de polialquileno o de la composición de óxido de polialquileno está en el intervalo de $75 \pm 20\%$ en peso, de manera más preferible $75 \pm 15\%$ en peso, de manera mucho más preferible $75 \pm 10\%$ en peso y en particular $75 \pm 5\%$ en peso. En otro aspecto adicional preferido, el contenido total del óxido de polialquileno o de la composición de óxido de polialquileno está en el intervalo de $80 \pm 15\%$ en peso, de manera más preferible $80 \pm 10\%$ en peso, y de manera mucho más preferible $80 \pm 5\%$ en peso.

55 Preferiblemente, el ingrediente farmacológicamente activo y el óxido de polialquileno o la composición de óxido de polialquileno están distribuidas de manera homogénea íntimamente en la forma de dosificación farmacéutica de manera que la forma de dosificación farmacéutica no contiene segmento alguno en donde ya sea el ingrediente farmacológicamente activo esté presente en ausencia de óxido de polialquileno y composición de óxido de polialquileno, respectivamente o en donde el óxido de polialquileno y la composición de óxido de polialquileno, respectivamente, estén presentes en ausencia del ingrediente farmacológicamente activo.

Cuando la forma de dosificación farmacéutica se reviste con una película, el óxido de polialquileno o la composición de óxido de polialquileno preferiblemente se distribuye homogéneamente en el núcleo de la forma de dosificación

farmacéutica, es decir, el recubrimiento de película preferiblemente no contiene óxido de polialquileo o composición de óxido de polialquileo. No obstante, el recubrimiento de película como tal puede, por supuesto contener uno o más polímeros, los cuales, no obstante, preferiblemente difieren del óxido de polialquileo o de la composición de óxido de polialquileo contenida en el núcleo.

- 5 El óxido de polialquileo se puede combinar con o la composición de óxido de polialquileo puede comprender adicionalmente uno o más polímeros diferentes que se seleccionan del grupo consistente en óxido de polialquileo, preferiblemente óxido de polimetileno, óxido de polietileno, óxido de polipropileno; polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, policarbonato, poliestireno, polivinil-pirrolidona, poli(alk)acrilato, poli(hidroxi ácidos grasos), por ejemplo poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxiclivalerato) (BiopolMR), poli(ácido hidroxivalérico); policaprolactona, alcohol polivinílico, poliésteramida, succinato de polietileno, polilactona, poliglicolida, poliuretano, poliamida, polilactida, poliactal (por ejemplo polisacáridos opcionalmente modificados con cadenas laterales), hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa); polilactida/glicolida, polilactona, poliglicolida, polioctoéster, polianhídrido, polímeros de bloque de polietilenglicol y tereftalato de polibutileno (PolyactiveMR), 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.

- 20 Preferiblemente, la relación en peso relativa entre el óxido de polietileno o la composición de óxido de polietileno y el ingrediente farmacológicamente activo es al menos 0,5:1, de manera más preferible al menos 1:1, al menos 2:1, al menos 3:1, al menos 4:1, al menos 5:1, al menos 6:1, al menos 7:1, al menos 8:1 o al menos 9:1; de manera aún más preferible, al menos 10:1, o al menos 15:1, de manera aún más preferible al menos 20:1, de manera mucho más preferible al menos 30:1, y en particular al menos 40:1. En una realización preferente la relación en peso relativa entre el óxido de polialquileo o la composición de óxido de polialquileo y el ingrediente farmacológicamente activo está en el intervalo de 3:1 a 50:1, de manera más preferible 3:1 a 40:1 y en particular 3:1 a 30:1. En general, la composición de óxido de polietileno de acuerdo con la invención proporciona una estabilidad mejorada con respecto al ingrediente farmacológicamente activo.

- 25 Además del ingrediente farmacológicamente activo y el óxido de polialquileo o la composición de óxido de polialquileo, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención puede contener ingredientes adicionales, por ejemplo uno o más excipientes farmacéuticos convencionales, por ejemplo sales inorgánicas, materiales de carga, fluidizantes, agentes de unión, agentes granulantes, agentes antiaglomerantes, lubricantes, sabores, tintes y/o conservantes.

- 30 Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica no contiene un componente de zinc como lubricante o fluidizante. De manera más preferible, la forma de dosificación farmacéutica esencialmente no contiene estearato de zinc como lubricante o fluidizante, que se utiliza particularmente para obtener un flujo deseado y menos fricción durante la operación de compresión.

- 35 En un aspecto preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene como máximo 1.000 ppm, de manera más preferible como máximo 500 ppm, de manera aún más preferible como máximo 100 ppm, incluso de manera más preferible como máximo 10 ppm, de modo aún más preferible como máximo 1 ppm, de modo mucho más preferible como máximo 0,1 ppm y en particular como máximo 0,01 ppm de un componente de calcio o no contiene esencialmente un componente de calcio.

- 40 Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica comprende un plastificante. El plastificante mejora la procesabilidad del óxido de polialquileo o de la composición de óxido de polialquileo. Un plastificante preferido es un polialquilenglicol, como polietilenglicol, triacetina, ácidos grasos, ésteres de ácido graso, ceras y/o ceras microcristalinas. Los plastificantes particularmente preferidos son polietilenglicoles como PEG 6000.

- 45 Preferiblemente, el contenido del plastificante está en el intervalo de 0,1 a 25% en peso, de manera más preferible 0,5 a 22,5% en peso, de modo aún más preferible 1,0 a 20% en peso, de manera aún más preferible 2,5 a 17,5% en peso, de manera mucho más preferible 5,0 a 15% en peso y en particular 7,5 a 12,5% en peso, en base al peso total de la forma de dosificación farmacéutica. El plastificante puede ser un polialquilenglicol en un contenido en el intervalo de $10 \pm 8\%$ en peso, de manera más preferible $10 \pm 6\%$ en peso, de manera aún más preferible $10 \pm 5\%$ en peso, de manera aún más preferible $10 \pm 4\%$ en peso, de manera mucho más preferible $10 \pm 3\%$ en peso y en particular $10 \pm 2\%$ en peso, en base al peso total de la forma de dosificación farmacéutica. El plastificante puede ser un polialquilenglicol en un contenido en el intervalo de $15 \pm 8\%$ en peso, de manera más preferible $15 \pm 6\%$ en peso, de modo aún más preferible $15 \pm 5\%$, de modo aún más preferible $15 \pm 4\%$ en peso, de manera mucho más preferible $15 \pm 3\%$ en peso y en particular $15 \pm 2\%$ en peso, en base al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

- 55 En un aspecto preferente, la relación en peso relativa entre el óxido de polialquileo o la composición de óxido de polialquileo y el polialquilenglicol contenido opcionalmente está en el intervalo de $4,2 \pm 2,1$, de manera más preferible $4,2 \pm 1,5:1$, de manera aún más preferible $4,2 \pm 1:1$, de modo aún más preferible $4,2 \pm 0,5:1$, de modo aún más preferible $4,2 \pm 0,2:1$ y en particular $4,2 \pm 0,1:1$. Esta relación satisface los requerimientos de un contenido de óxido de polialquileo alto relativo y buena capacidad de extrusión.

5 Cuando se elaboran las formas de dosificación farmacéuticas a partir de cortes que se obtienen al cortar una cadena de extruido, el peso de los cortes determina el peso de la forma de dosificación resultante. La pronunciada variación en peso de estos cortes resulta en una desviación en peso concordante de las formas de dosificación a partir de su peso objetivo. La variación en peso de los cortes depende fuertemente de las propiedades de superficie de cadena de extruido. Una cadena con una superficie perfecta permite la generación de cortes que presentan una baja variación en peso. En contraste, una cadena ondulada o con piel de tiburón resulta en cortes que presentan una mayor variación en peso por lo que se incrementa el número de rechazos. Las propiedades superficiales de la cadena de extruido se pueden cambiar por la relación en peso óxido de polialquileno:polialquilenglicol.

10 Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica comprende además un antioxidante. Los antioxidantes adecuados incluyen ácido ascórbico, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), sales de ácido ascórbico, monoglicérol, ácido fosforoso, vitamina C, vitamina E y derivados del mismo, benzoato de coniferilo, ácido nordihidroguajarético, ésteres de ácido de galo, bisulfito de sodio, particularmente de modo preferible butilhidroxitolueno o butilhidroxianisol y α -tocoferol. El antioxidante preferiblemente se utiliza en cantidades de 0,01 a 10% en peso, preferiblemente de 0,03 a 5% en peso en relación al peso total de la forma de dosificación farmacéutica. La forma de dosificación farmacéutica puede comprender un ácido, preferiblemente ácido cítrico. La cantidad de ácido preferiblemente está en el intervalo de 0,01 a aproximadamente 20% en peso, de manera más preferible en el intervalo de 0,02 a aproximadamente 10% en peso y de manera mucho más preferible en el intervalo de 0,05 a aproximadamente 5% en peso en relación al peso total de la forma de dosificación farmacéutica. La forma de dosificación farmacéutica puede contener una cera natural, semisintética o sintética. Ceras con un punto de reblandecimiento de al menos 50°C, de manera más preferible 60°C son preferentes. La cera de carnauba y la cera de abeja son particularmente preferentes, especialmente la cera de carnauba. La forma de dosificación farmacéutica puede comprender además otro polímero, seleccionado preferiblemente de ésteres y éteres de celulosa, en particular hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). La cantidad del polímero adicional, preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa, preferiblemente varía de 0,1% en peso a aproximadamente 30% en peso, de manera más preferible en el intervalo de 1,0% en peso a aproximadamente 20% en peso y de manera mucho más preferible en el intervalo de 2,0% en peso a aproximadamente 15% en peso, en relación al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

25 La forma de dosificación farmacéutica preferiblemente es una forma de dosificación oral, en particularmente una pastilla. No obstante, también es posible administrar la forma de dosificación farmacéutica por medio de vías diferentes y, por tanto, la forma de dosificación farmacéutica se puede adaptar alternativamente para la administración bucal, lingual, rectal o vaginal. También son posibles los implantes.

30 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es monolítica o multiparticulada. La forma de dosificación farmacéutica puede ser una pastilla redonda. Preferentemente, las pastillas tienen un diámetro en el intervalo de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 30 mm, en particular en el intervalo de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 25 mm, de manera más particular de aproximadamente 5 mm a aproximadamente 23 mm, incluso de manera más particular de aproximadamente 7 mm a aproximadamente 13 mm y un espesor en el intervalo de aproximadamente 1,0 mm a aproximadamente 12 mm, en particular en el intervalo de aproximadamente 2,0 mm a aproximadamente 10 mm, incluso de manera más particular de 3,0 mm a aproximadamente 9,0 mm, incluso de manera más particular de aproximadamente 4,0 mm a aproximadamente 8,0 mm.

35 En otro aspecto preferente, la forma de dosificación farmacéutica es una pastilla oblonga. Las pastillas de esta realización preferiblemente tienen una extensión longitudinal (extensión a lo largo) de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 30 mm, en particular en el intervalo de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 25 mm, de manera más particular de aproximadamente 5 mm a aproximadamente 23 mm, incluso de manera más particular de aproximadamente 7 mm a aproximadamente 20 mm; y un espesor en el intervalo de aproximadamente 1,0 mm a aproximadamente 12 mm, en particular en el intervalo de aproximadamente 2,0 mm a aproximadamente 10 mm, incluso de manera más particular de 3,0 mm a aproximadamente 9,0 mm, incluso en particular adicionalmente de aproximadamente 4,0 mm a aproximadamente 8,0 mm.

40 La forma de dosificación farmacéutica preferiblemente tiene un peso en el intervalo de 0,01 a 1,5 g, de manera más preferible en el intervalo de 0,05 a 1,2 g, de manera aún más preferible en el intervalo de 0,1 g a 1,0 g, de modo aún más preferible en el intervalo de 0,2 a a 0,9 g y de modo más preferible en el intervalo de 0,25 g a 0,8 g.

45 La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se prepara por termoconformación.

50 Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se prepara por extrusión de fundido en caliente, aunque se pueden utilizar otros métodos adicionales de termoconformación con el fin de elaborar la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, tal como moldeado por prensado a temperatura elevada o calentamiento de pastillas que fueron fabricadas por compresión convencional en una primera etapa y después calentadas por encima de la temperatura de reblandecimiento del polímero de la pastilla en una segunda etapa para formar pastillas duras. A este respecto, la termoconformación significa la formación o moldeado de una masa después de la aplicación de calor. En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica es termoconformada por extrusión por fusión en caliente.

En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica se prepara por extrusión por fusión en caliente, preferiblemente con un extrusor de doble tornillo. La extrusión por fusión preferiblemente proporciona una hebra extruida por fusión que preferiblemente se corta en monolitos, los cuales después se comprimen y se conforman en pastillas. A este respecto, el término "pastillas" preferiblemente no debe entenderse como formas de dosificación que se elaboran por compresión de polvo o gránulos (compressi), sino más bien como extruidos conformados. Preferiblemente, la compresión se consigue por medio de un troquel y un punzón, preferiblemente a partir de una masa monolítica obtenida por extrusión por fusión. Si se obtiene por extrusión por fusión, la etapa de compresión preferiblemente se lleva a cabo en una masa monolítica que tiene temperatura ambiente, es decir, una temperatura en el intervalo de 20 a 25°C. Las cadenas obtenidas por extrusión se pueden someter a la etapa de compresión como tales o se pueden cortar antes de la etapa de compresión. Este corte se puede realizar por técnicas habituales, por ejemplo utilizando cuchillas giratorias o aire comprimido. De manera alternativa, la conformación se puede llevar a cabo como se describe en EP-A 240 906, haciendo pasar el extruido entre dos rodillos de calandrado contragiratorios, y que están conformadas directamente en pastillas. Por supuesto, también es posible someter las cadenas extruidas a la etapa de compresión o a la etapa de corte cuando aún están tibias, que es más o menos inmediatamente después de la etapa de extrusión. La extrusión preferiblemente se lleva a cabo en un extrusor de doble tornillo.

La forma de dosificación farmacéutica de la invención opcionalmente se puede proporcionar, parcial o completamente con un recubrimiento convencional. Las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención preferiblemente se recubren con una película, con composiciones de recubrimiento de película convencionales. De manera particularmente preferible, las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención no están recubiertas de modo alguno o están recubiertas por completo, pero en especial no están recubiertas parcialmente.

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

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

Preferentemente, el recubrimiento es hidrosoluble. Puede estar basado en un alcohol polivinílico, tal como alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, y adicionalmente puede contener un polietilenglicol, tal como macrogol 3350, y/o pigmentos. En otra realización preferente, el recubrimiento se basa en hidroxipropilmetilcelulosa, preferiblemente hipromelosa tipo 2910 con una viscosidad de 3 a 15 mPa·s.

El recubrimiento puede ser resistente a los jugos gástricos y disolverse en función del pH del ambiente de liberación. Por medio de este recubrimiento, es posible asegurar que la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención atraviesa el estómago sin disolverse y el ingrediente farmacológicamente activo es liberado únicamente en el intestino. El recubrimiento resistente a los jugos gástricos preferiblemente se disuelve a un pH entre 5 y 7,5. Los materiales y métodos correspondientes para la liberación retardada de los ingredientes farmacológicamente activos y para la aplicación de recubrimientos resistentes a los jugos gástricos son conocidos por el experto en la materia, por ejemplo a partir de "Coated Pharmaceutical dosage forms – Fundamentals, Manufacturing Techniques, Bipharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials" por Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1ª edición, 1998, Medpharm Scientific Publishers.

El recubrimiento también se puede aplicar, por ejemplo, para mejorar la impresión estética y/o el sabor de las formas de dosificación farmacéuticas y la facilidad con la cual se pueden deglutir. El recubrimiento de las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención también puede tener otros propósitos, por ejemplo mejorar la estabilidad y la vida en almacenamiento. Las formulaciones de recubrimiento adecuadas que comprenden un polímero formador de película tales como, por ejemplo, alcohol polivinílico o hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo hipromelosa, un plastificante, por ejemplo un glicol, como propilenglicol o polietilenglicol, un opacificante, por ejemplo dióxido de titanio, y un alisador de película, por ejemplo talco. Disolventes de recubrimiento 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 recubrimiento puede contener una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más ingredientes farmacológicamente activos para proporcionar una liberación inmediata del ingrediente farmacológicamente activo y, por tanto, para un alivio de los síntomas tratados por el ingrediente farmacológicamente activo. Las formas de dosificación recubiertas de la presente invención preferiblemente se preparan elaborando primero los núcleos y después recubriendo los núcleos utilizando técnicas convencionales, tales como recubrimiento en una bandeja de recubrimiento.

En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el ingrediente farmacológicamente activo en una matriz de liberación controlada, que proporciona una liberación controlada del ingrediente farmacológicamente activo contenido en la misma.

5 La liberación controlada de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención preferiblemente no depende de un recubrimiento que permanece intacto durante la fase de liberación y que cubre la composición de matriz de modo que únicamente un área superficial específica se somete a erosión. Por tanto, el área superficial de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención a partir de la cual se libera la sustancia activa preferiblemente no se mantiene esencialmente constante por tal recubrimiento. Al contrario, la liberación controlada de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención preferiblemente se basa en las propiedades de la matriz en la cual se incrusta el ingrediente farmacológicamente activo, de manera que los recubrimientos inertes pueden omitirse por completo. Así, aunque la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención puede estar recubierta con materiales de recubrimiento convencionales, tales como alcohol polivinílico, preferiblemente no está recubierta con materiales de recubrimiento inertes que tengan el propósito de cubrir permanentemente una porción sustancial de la superficie exterior de la forma de dosificación farmacéutica con el fin de permitir la liberación del fármaco únicamente a través de una porción no recubierta predeterminada. Así, en una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención no está recubierta o está recubierta con un material de recubrimiento que cubre esencialmente la superficie exterior completa de la forma de dosificación farmacéutica pero que no deja cierta porción sin recubrir.

20 En una realización preferente, el ingrediente farmacológicamente activo está embebido en una matriz de liberación controlada que comprende el óxido de polialquileno y el componente de zinc, preferiblemente de la composición de óxido de polialquileno que está compuesta del óxido de polialquileno y el componente de zinc.

La liberación controlada de un ingrediente farmacológicamente activo a partir de una forma de dosificación oral es conocida por el experto en la materia. Para el propósito de la especificación, la liberación controlada abarca liberación retardada, liberación atrasada, sostenida, extendida, prolongada y similares.

25 Se acuerdo con la invención, la liberación controlada o prolongada se entiende preferiblemente como un perfil de liberación donde el ingrediente farmacológicamente activo es liberado en un período relativamente prolongado una con frecuencia de administración reducida para la acción terapéutica prolongada. Preferiblemente, el significado del término "liberación prolongada" está de acuerdo con las directrices europeas respecto a la nomenclatura del perfil de liberación de las formas de dosificación farmacéuticas (CHMP). Esto se consigue, en particular, con la administración peroral. La expresión "liberación retrasada o prolongada al menos parcialmente" abarca de acuerdo con la invención cualquiera de las formas de dosificación farmacéuticas que aseguran una liberación modificada del ingrediente farmacológicamente activo contenido en la misma. Las formas de dosificación farmacéuticas preferiblemente comprenden formas de dosificación farmacéuticas recubiertas o no recubiertas que se producen con sustancias auxiliares específicas por procesos particulares o por una combinación de dos opciones posibles con el fin de cambiar a propósito la velocidad de liberación o la ubicación de liberación.

En el caso de formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención, el perfil del tiempo de liberación de una forma de liberación controlada se puede modificar, por ejemplo, como sigue: liberación extendida, liberación de acción repetida, liberación prolongada y liberación sostenida.

40 Para el propósito de la especificación, el término "liberación de acción repetida" preferiblemente significa un producto en el cual una primera porción del ingrediente farmacológicamente activo se libera inicialmente, seguida por al menos una porción adicional del ingrediente farmacológicamente activo liberada subsecuentemente. Para el propósito de la especificación, el término "liberación prolongada" preferiblemente significa un producto en el cual la velocidad de liberación del ingrediente farmacológicamente activo de la formulación después de la administración se ha reducido con respecto al tiempo, con el fin de mantener actividad terapéutica, para reducir efectos tóxicos o para algún otro propósito terapéutico. Para el propósito de la especificación, el término "liberación sostenida", preferiblemente significa una manera de formular una medicina de manera que sea liberada en el cuerpo de manera estable durante un período de tiempo grande y, por tanto, se reduce la frecuencia de dosificación. Para detalles adicionales, se puede hacer referencia, por ejemplo a K. H. Bauer, Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 6th edición, WVG Stuttgart, 1999; y Farmacopea Europea

50 Preferiblemente, bajo condiciones fisiológicas, para la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, se libera después de 30 minutos un 0,1 a 75%, después de 240 minutos 0,5 a 95%, después de 480 minutos 1,0 a 100% a 100% y después 720 minutos 2,5 a 100% del ingrediente farmacológicamente activo. Perfiles de liberación preferidos adicionales R_1 a R_6 se resumen en la Tabla 1 siguiente (todos los datos en % en peso del ingrediente farmacológicamente activo liberado):

ES 2 650 945 T3

Tabla 1

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	
1.440 min	50-100	50-100	>90			
2.160 min	>80	>80				

Otros perfiles de liberación preferidos adicionales R₇ a R₁₂ se resumen en la tabla 2 siguiente (todos los datos en % en peso del ingrediente farmacológicamente activo liberado):

5

Tabla 2

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

10

Preferiblemente, el perfil de liberación de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es estable al almacenamiento, preferiblemente al almacenamiento a temperatura elevada, por ejemplo 40°C, durante 3 meses, en recipientes sellados. A este respecto, el término "estable" significa que cuando se compara el perfil de liberación inicial con el perfil de liberación después del almacenamiento, en cualquier punto de tiempo dado, los perfiles de liberación se desvían entre sí un máximo de 20%, de manera preferible un máximo de 15%, de manera aún más preferible un máximo de 10%, de manera aún más preferible un máximo de 7,5%, de manera más preferible un máximo de 5,0% y en particular un máximo de 2,5%.

15

Preferiblemente, bajo condiciones *in vitro* la forma de dosificación farmacéutica ha liberado después de 0,5 h un 1,0 a 35% en peso; después de 1 h, 5,0 a 45% en peso; después de 2 h, 10 a 60% en peso; después de 4 h, al menos 15% en peso; después de 6 h al menos 20% en peso; después de 8 h al menos 25% en peso después de 12 h a al menos 30% en peso del ingrediente farmacológicamente activo que originalmente estaba contenido en la forma de dosificación farmacéutica.

20

Las condiciones *in vitro* adecuadas son conocidas del experto en la materia. A este respecto, se puede hacer referencia, por ejemplo, a la Farmacopea Europea. Preferiblemente, el perfil de liberación se mide bajo las siguientes condiciones: aparato de paletas equipado con inmersor, 75 rpm, 37 ± 5°C, 600 ml de fluido intestinal simulado, pH 6,8 (tampón fosfato) o pH 4,5. En una realización preferente, la velocidad rotacional de las paletas se incrementa a 100 rpm.

25

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

30

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 ó 10 y 14 horas, entre las administraciones individuales.

35

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

El experto tendrá conocimiento completo de que los regímenes de administración anteriores dos veces al día o tres veces al día, respectivamente, requieren una adaptación de la dosis del ingrediente farmacológicamente activo contenido en las formas de dosificación farmacéuticas, de manera que la dosis diaria administrada total del ingrediente farmacológicamente activo, es decir, la suma de las dosis contenidas en dos o tres, respectivamente, formas de dosificación farmacéuticas adaptadas no exceden la dosis del ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación adaptada para la administración una vez al día.

Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención libera después de 5 h como máximo un 99%, de manera más preferible como máximo 90%, de manera aún más preferible como máximo 75%, y de manera mucho más preferible como máximo un 60% del ingrediente farmacológicamente activo.

En una realización preferente particular,

- 5 – la forma de dosificación farmacéutica termoconformada se prepara por extrusión por fusión; y/o
- la forma de dosificación farmacéutica tiene una resistencia a la rotura de al menos 300 N; y/o
- la forma de dosificación farmacéutica está adaptada para la administración una vez al día; dos veces al día o tres veces al día; y/o
- el ingrediente farmacológicamente activo se selecciona del grupo de opioides y derivados de opioides; y/o
- 10 – el óxido de polialquileno se selecciona de óxido de polimetileno, óxido de polietileno y óxido de polipropileno o copolímeros o mezclas de los mismos; con un peso molecular promedio en peso (Mw) de más de 200.000 g/mol, preferiblemente de al menos 500.000 g/mol, de manera más preferible en el intervalo de 1.000.000 g/mol a 10.000.000 g/mol; y/o
- 15 – la forma de dosificación farmacéutica contiene una composición de óxido de polialquileno que incluye el óxido de polialquileno y el componente de zinc; y/o
- el contenido del componente de zinc es de al menos 1 ppm y como máximo 10.000 ppm en relación al peso total de la forma de dosificación farmacéutica; y/o
- el contenido del componente de zinc en la forma de dosificación farmacéutica está en el intervalo de 0,01 a 1 mol% en base al contenido de átomo de zinc por mol de unidades de óxido de alquileno contenidas en el óxido de polialquileno y/o
- 20 – el óxido de polialquileno se puede obtener polimerizando el óxido de alquileno en presencia del componente de zinc; y/o
- el óxido de polialquileno se puede obtener polimerizando el óxido de alquileno en presencia del componente de zinc, estando la cantidad del componente de zinc en el intervalo de 0,01 a 1 mol%, en base al contenido de átomo de zinc por mol de óxido de alquileno.
- 25

Idealmente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención no contiene sustancias que irritan los conductos nasales y/o la faringe, es decir, sustancias que, cuando se administran por los conductos nasales y/o la faringe, producen una reacción física que es o bien demasiado desagradable para el paciente, de modo que no desea o no puede continuar la administración, por ejemplo quemazón, o bien contrarrestan fisiológicamente la administración del ingrediente farmacológicamente activo correspondiente, por ejemplo, debido a una secreción nasal aumentada o estornudos. Ejemplos adicionales de sustancias que irritan los conductos nasales y/o la faringe son aquellas que provocan quemazón, comezón, necesidad imperiosa de estornudar, formación aumentada de secreciones o una combinación de al menos dos de estos estímulos. Las sustancias correspondientes y la cantidad de las mismas a emplear convencionalmente se son conocidas por el experto en la materia. Algunas de las sustancias que irritan los conductos nasales y/o la faringe se basan en consecuencia en uno o más constituyentes de una o más partes de una planta o de un ingrediente farmacológicamente activo de esencia picante. Ingredientes farmacológicamente activos de esencia picante correspondientes son conocidos en sí mismos por los expertos en la materia y se describen, por ejemplo, en "Pharmazeutische Biologie – Drogen und ihre Inhaltsstoffe", por el doctor Hildebert Wagner, 2a. edición revisada, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-Nueva York, 1982, páginas 82 y siguientes. La descripción correspondiente se introduce en la presente como referencia. La forma de dosificación farmacéutica preferentemente además no contiene antagonistas para el ingrediente farmacológicamente activo, preferiblemente antagonistas de sustancias psicotrópicas, en particular antagonistas de opioides. Los antagonistas adecuados para un ingrediente farmacológicamente activo dado son conocidos del experto en la materia y pueden estar presentes como tales o en forma de derivados correspondientes, en particular ésteres o éteres, o en cada caso en forma de compuestos fisiológicamente aceptables correspondientes, en particular en forma de sales o solvatos de los mismos. Las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención preferiblemente no contienen antagonistas seleccionados del grupo que comprende naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalida, nalmexona, nalorfina o nalufina, en cada caso opcionalmente en forma de un compuesto fisiológicamente aceptable correspondiente, en particular en la forma de base, sal o solvato; y sin neurolépticos, por ejemplo, compuestos seleccionados de entre el grupo que comprende haloperidol, prometacina, flufenazina, perfenazina, levomepromazina, tioridazina, perazina, clorpromazina, clorprotixina, zuclopentixol, flupentixol, protipendilo, zotepina, benperidol, pipamperona, melperona y bromperidol.

Además, preferentemente la forma de dosificación farmacéutica no contiene eméticos. Los eméticos son conocidos por los expertos en la materia y pueden estar presentes como tales o en formas de derivados correspondientes, en particular ésteres o éteres, o en cada caso en forma de compuestos fisiológicamente aceptables correspondientes, en particular en forma de sales o solvatos de los mismos. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención preferiblemente no contiene eméticos basados en uno o más constituyentes de raíz de ipecacuana (ipecac), por ejemplo basados en el constituyente emetina, tales como, por ejemplo, los descritos en "Pharmazeutische Biologie – Drogen und ihre Inhaltsstoffe" por el Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2ª, edición revisada, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Nueva York, 1982. La descripción de literatura correspondiente se introduce en la presente como referencia. La forma de dosificación farmacéutica preferiblemente tampoco contiene apomorfina como emético. Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención no contiene un componente de zinc como emético. De manera

particularmente preferible, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención no contiene sulfato de zinc, que es útil como emético.

5 Finalmente, la forma de dosificación farmacéutica preferiblemente tampoco contiene sustancias amargas. Las sustancias amargas y las cantidades efectivas de uso se pueden encontrar en el documento US-2003/0064099 A1, la descripción correspondiente se introduce aquí como referencia. Ejemplos de sustancias amargas son aceites aromáticos como aceite de menta, aceite de eucalipto, aceite de almendras amargas, mentol, sustancias de aroma de frutos, sustancias aromáticas de limones, naranjas, limas, toronjas o mezclas de los mismos y/o benzoato de denatonio.

10 La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es resistente a la manipulación. Preferiblemente, la resistencia a la manipulación se consigue en base a las propiedades mecánicas de la forma de dosificación farmacéutica, de manera que se evita el triturado o al menos se impide sustancialmente. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención preferiblemente tiene una resistencia a la rotura de al menos 300 N. De acuerdo con la invención, el término triturado significa la pulverización de la forma de dosificación farmacéutica utilizando medios convencionales habitualmente disponibles para quienes desean abusar, por ejemplo mano y mortero, martillo, mazo u otro medio convencional para pulverizar por la acción de una fuerza. Así, resistencia a la manipulación
15 preferiblemente significa que la pulverización de la forma de dosificación farmacéutica utilizando medios convencionales se evita o al menos se impide sustancialmente.

20 Preferiblemente, las propiedades mecánicas de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, particularmente su resistencia a la rotura, se basan esencialmente en la presencia y distribución espacial del óxido de polialquileno y de la composición de óxido de polialquileno, respectivamente, aunque su mera presencia típicamente no es suficiente para obtener tales propiedades. Las propiedades mecánicas ventajosas de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención pueden no obtenerse automáticamente simplemente procesando el ingrediente farmacológicamente activo, el óxido de polialquileno, un componente de zinc y opcionalmente excipientes adicionales por métodos convencionales para la preparación de formas de dosificación farmacéuticas. De hecho, de modo habitual, se deben seleccionar aparatos adecuados para la preparación y parámetros de procesamiento críticos
25 deben ser ajustados, particularmente presión/fuerza, temperatura y tiempo. Así, incluso si se utilizan los aparatos convencionales, los protocolos de proceso habituales deben ser adaptados con el fin de satisfacer los criterios requeridos.

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

30 – componentes adecuados
– en cantidades adecuadas
se exponen a

35 – presión suficiente
– a temperatura suficiente
– durante un período de tiempo suficiente.

Así, independientemente del aparato utilizado, los protocolos de proceso deben ser adaptados con el fin de satisfacer los criterios requeridos. Por tanto, la resistencia a la rotura es separable de la composición.

40 La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención tiene una resistencia a la rotura de al menos 300 N, preferiblemente al menos 400 N, de manera más preferible al menos 500 N, de modo aún más preferible al menos 600 N, de manera aún más preferible al menos 700 N, incluso de manera más preferible al menos 800 N, de manera mucho más preferible al menos 900 N y en particular al menos 1.000 N. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención puede tener una resistencia a la rotura de al menos 1.100 N, preferiblemente al menos 1.200 N, de manera más preferible al menos 1.300 N, de manera mucho más preferible 1.400 N y en particular al menos 1.500 N.

45 La "resistencia a la rotura" (resistencia al triturado) de una forma de dosificación farmacéutica es conocida por los expertos. A este respecto, se puede hacer referencia, por ejemplo, a W.A. Ritschel, Die Tablette, 2. Auflage, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2002; H Liebermann et al., Pharmaceutical dosage forms: Tablets, Vol. 2, Informa Healthcare; 2 edition, 1990; y Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Informa Healthcare; 1ª edición.

50 Para propósitos de la especificación, la resistencia a la rotura preferiblemente se define como la cantidad de 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 preferiblemente no presenta la resistencia a la rotura deseada cuando se rompe, es decir, se fractura en al menos dos partes independientes separadas entre sí. No obstante, en otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica se considera que se rompe si la fuerza disminuye en un 25% (valor umbral) de la fuerza más grande medida durante la medición (véase más adelante).

Las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención se distinguen de las formas de dosificación farmacéuticas convencionales en que, debido a su resistencia a la rotura, no pueden ser pulverizadas por la aplicación de fuerza con medios convencionales tales como, por ejemplo, mano y mortero, martillo, mazo u otros medios habituales de pulverización, en particular dispositivos diseñados para este propósito (trituradores de pastillas). A este respecto, el término "pulverización" significa desmoronamiento en partículas pequeñas que liberarán inmediatamente el ingrediente farmacológicamente activo en un medio adecuado. El evitar la pulverización virtualmente descarta el abuso oral o parenteral, en particular intravenoso o nasal.

Las pastillas convencionales típicamente tienen una resistencia a la rotura muy por debajo de 200 N en cualquier dirección de extensión. La resistencia a la rotura de pastillas redondas convencionales se puede calcular de acuerdo con la siguiente fórmula empírica: resistencia a la rotura [en N] = 10 x diámetro de la pastilla [en mm]. Así, de acuerdo con la fórmula empírica, una pastilla redonda que tenga una resistencia a la rotura de al menos 300 N debe requerir un diámetro de al menos 30 mm). Esta pastilla, no obstante, no podría ser deglutida. La fórmula empírica anterior preferiblemente no se aplica a las formas de dosificación farmacéuticas de la invención, las cuales no son convencionales sino más bien especiales.

Además, la media actual de fuerza de masticado es de aproximadamente 220 N (véase, por ejemplo, P.A. Proeschel et al., J Dent Res, 2002, 81(7), 464-468). Esto significa que las pastillas convencionales que tienen una resistencia a la rotura muy por debajo de 200 N se pueden triturar por masticado espontáneo, mientras que las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención no pueden serlo.

Además, cuando se aplica una aceleración gravitacional de aproximadamente $9,81 \text{ m/s}^2$, 300 N corresponden a una fuerza gravitacional de más de 30 kg, es decir, las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención preferiblemente pueden resistir un peso de más de 30 kg sin que se pulvericen.

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

Por ejemplo, se puede medir la resistencia a la rotura (resistencia al triturado) de acuerdo con la Farmacopea Europea 5.0, 2.9.8 ó 6.0, 2.09.08 "Resistencia al triturado de pastillas". La prueba está diseñada para determinar, bajo condiciones definidas, la resistencia al triturado de pastillas, medido por la fuerza necesaria para romperlas mediante triturado. El aparato consiste en dos mordazas enfrentadas entre sí, una de las cuales se mueve hacia la otra. Las superficies planas de las mordazas son perpendiculares a la dirección de movimiento. Las superficies de triturado de las mordazas son planas y más grandes que la zona de contacto con la pastilla. El aparato se calibra utilizando un sistema con una precisión de 1 Newton. La pastilla se coloca entre las mordazas, tomando en consideración, cuando sea aplicable, la forma, la marca a la rotura y la inscripción; para cada medición, la pastilla 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 fuerza de rotura). La medición se lleva a cabo en 10 pastillas, teniendo precaución de que todos los fragmentos de las pastillas se hallan retirado antes de cada determinación. El resultado se expresa como valores media, mínimo y máximo de las fuerzas medidas, todos expresados en Newton.

Una descripción similar de la resistencia a la rotura (fuerza de rotura) se puede encontrar en la USP. Alternativamente, la resistencia a la rotura se puede medir de acuerdo con el método descrito aquí, donde se establece que la resistencia a la rotura es la fuerza requerida para provocar que una pastilla falle (es decir, se rompa) en un plano específico. Las pastillas generalmente se colocan entre dos pletinas, una de las cuales se mueve para aplicar fuerza suficiente a la pastilla como para provocar la fractura. Para pastillas redondas convencionales (de sección transversal circular), la carga se produce por su diámetro (a veces denominado cargado diametral) y la fractura se produce en el plano. La fuerza de rotura de las pastillas comúnmente se denomina dureza en la literatura farmacéutica; no obstante, el uso de este término es erróneo. En la ciencia de materiales, el término dureza se refiere a la resistencia de una superficie a la penetración o indentación de muescas por una sonda pequeña. El término resistencia al triturado también se utiliza con frecuencia para describir la resistencia de las pastillas a la aplicación de una carga compresiva. Aunque este término describe la verdadera naturaleza de la prueba con mayor precisión que la dureza, implica que las pastillas en realidad se trituran durante la prueba, lo cual con frecuencia no es el caso.

De manera alternativa, la resistencia a la rotura (resistencia al triturado) se puede medir de acuerdo con los documentos WO 2005/016313, WO 2005/016314 y WO 2006/082099, los cuales se pueden considerar como una modificación del método descrito en la Farmacopea Europea. El aparato utilizado para la medición preferiblemente es un determinador de materiales "Zwick Z 2.5", $F_{\text{max}} = 2,5 \text{ kN}$ con un corrimiento máximo de 1.150 mm, el cual se puede ajustar con una columna en un vástago, un espacio libre inferior de 100 mm y una velocidad de prueba ajustable entre 0,1 y 800 mm/min junto con el programa testControl. La medición se realiza utilizando un pistón de presión con insertos atornillados y un cilindro (diámetro, 10 mm), un transductor de fuerza, $F_{\text{max}} = 1 \text{ kN}$, diámetro = 8 mm, clase 0.5 de 10 N, clase 1 de 2 N a ISO 7500-1, con un certificado de prueba del fabricante M de acuerdo con DIN 55350-18 (fuerza gruesa de Zwick $F_{\text{max}} = 1,45 \text{ kN}$) (todos los aparatos de Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Alemania) con número de orden BTC-FR 2.5 TH. D09 para el equipo de prueba, orden No. BTC-LC 0050n. P01 para el transductor de fuerza, orden No. BO 70000 S06 para el dispositivo central.

5 En un aspecto preferente, la resistencia a la rotura se mide con un equipo de prueba de resistencia a la rotura por ejemplo tipo SotaxMR, HT100 o tipo HT1 (Allschwill, Suiza). Ambos, el equipo SotaxMR HT100 y el equipo SotaxMR HT1, pueden medir la resistencia a la rotura de acuerdo con dos principios de medida diferentes: velocidad constante (donde la mordaza de prueba se mueve a una velocidad constante, ajustable de 5 a 200 mm/min) o fuerza constante (donde la mordaza de prueba aumenta la fuerza ajustable de modo lineal de 5-100 N/s). En principio, ambos principios de medición son adecuados para medir la resistencia a la rotura de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención. Preferiblemente, la resistencia a la rotura se mide a velocidad constante, preferiblemente a velocidad constante de 120 mm/min. La forma de dosificación farmacéutica se considera que se rompe si se fractura en al menos dos piezas separadas.

10 La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención preferiblemente tiene resistencia mecánica en un amplio rango de temperaturas, además de la resistencia a la rotura (resistencia al triturado) opcionalmente también dureza suficiente, resistencia al impacto, elasticidad al impacto, resistencia a la tensión y/o módulo de elasticidad, opcionalmente también a bajas temperaturas (por ejemplo, inferior a -24°C, inferior a -40°C o en nitrógeno líquido) para que sea virtualmente imposible pulverizar por masticado espontáneo, molido en mortero, golpeteo, etc. Por tanto, de
15 manera preferible, la resistencia a la rotura comparativamente alta de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se mantiene incluso a temperaturas bajas o muy bajas, por ejemplo cuando la forma de dosificación farmacéutica inicialmente se enfría para incrementar su fragilidad, por ejemplo a temperaturas inferiores a -25°C, inferiores a -40°C o incluso en nitrógeno líquido.

20 La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está caracterizada por un cierto grado de resistencia a la rotura. Esto no significa que la forma de dosificación farmacéutica también deba presentar cierto grado de dureza. La dureza y la resistencia a la rotura son propiedades físicas diferentes. Por tanto, la resistencia a la manipulación de la forma de dosificación farmacéutica no depende necesariamente de la dureza de la forma de dosificación farmacéutica. Por ejemplo, debido a su resistencia a la rotura, resistencia al impacto, módulo de elasticidad y resistencia a la tensión, respectivamente, la forma de dosificación farmacéutica preferiblemente se puede deformar, por ejemplo plásticamente,
25 cuando se ejerce una fuerza externa, por ejemplo utilizando un martillo, pero no se puede pulverizar, es decir, desmoronar en un número grande de fragmentos. En otras palabras, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está caracterizada por cierto grado de resistencia a la rotura, pero no necesariamente también por cierto grado de estabilidad de forma.

30 Así, en el significado de la especificación, una forma de dosificación farmacéutica que se deforma cuando se expone a una fuerza en una dirección de extensión particular pero que no se rompe (deformación plástica o flujo plástico) preferiblemente debe considerarse que tiene la resistencia a la rotura deseada en la dirección de extensión. La descripción se relaciona con una forma de dosificación farmacéutica resistente a la manipulación que tiene un perfil de liberación retardado, especialmente una forma de dosificación oral resistente a la manipulación que tiene un perfil de liberación retardado, particularmente una pastilla resistente a la manipulación que tiene un perfil de liberación retardado
35 que comprende al menos un ingrediente farmacológicamente activo farmacéuticamente (compuesto farmacológicamente activo) de potencial abuso.

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se puede producir por diferentes procesos, uno particularmente preferido se explica con mayor detalle más adelante. Han sido descritos procesos adecuados en la técnica anterior. A este respecto se puede hacer referencia, por ejemplo, a los documentos WO 2005/016313, WO
40 2005/016314, WO 2005/063214, WO 2005/102286, WO 2006/002883, WO 2006/002884, WO 2006/002886, WO 2006/082097 y WO 2006/082099.

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

45 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica se fabrica en un proceso que comprende las etapas de:

- (a) mezclar un ingrediente farmacológicamente activo, una composición de óxido de polialquileno que comprende un óxido de polialquileno con peso molecular promedio en molecular de más de 200.000 g/mol y un componente de zinc, y opcionalmente los excipientes presentes, donde el contenido del componente de zinc es de al menos 1 ppm, en relación al peso total de la mezcla preparada en la etapa (a);
- 50 (b) conformar por prensado la mezcla obtenida en la etapa (a) con exposición precedente, simultánea o subsecuente a calor.

En general, el proceso para la producción de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención preferiblemente comprende las siguientes etapas:

- (a) mezclar todos los ingredientes;

- (b) opcionalmente preformar la mezcla obtenida de la etapa (a), preferiblemente aplicando calor y/o fuerza a la mezcla obtenida de la etapa (a), donde la cantidad de calor suministrada preferiblemente no es suficiente para calentar el óxido de polialquileno hasta su punto de reblandecimiento;
- 5 (c) endurecer la mezcla al aplicar calor y fuerza, es posible suministrar el calor durante y/o antes de la aplicación de fuerza y la cantidad de calor suministrada es suficiente para calentar el óxido de polialquileno al menos hasta su punto de reblandecimiento;
- (d) opcionalmente, cortar la mezcla endurecida;
- (e) opcionalmente conformar la forma de dosificación farmacéutica; y
- (f) opcionalmente proporcionar un recubrimiento de película.

10 El calor se puede suministrar directamente, por ejemplo, mediante contacto o por medio de gas caliente tal como aire caliente, con ayuda de ultrasonidos. Se puede aplicar fuerza y/o la forma de dosificación farmacéutica se puede conformar, por ejemplo, mediante tableteado directo o con la asistencia de un extrusor adecuado, particularmente con un extrusor helicoidal equipado con dos tornillos (extrusor de doble tornillo) o con un extrusor de engranaje planetario.

Preferiblemente, la extrusión por fusión en caliente se realiza en ausencia de agua adicional.

15 La forma final de la forma de dosificación farmacéutica puede proporcionarse durante el endurecimiento de la mezcla por aplicación de calor y fuerza (etapa (c)) o en una etapa subsecuente (etapa (e)). En ambos casos, la mezcla de todos los componentes preferiblemente está en estado plastificado, es decir, preferiblemente, la conformación se realiza a una temperatura al menos por encima del punto de reblandecimiento del óxido de polialquileno. No obstante, también es posible y se puede preferir la extrusión a temperaturas más bajas, por ejemplo a temperatura ambiente.

20 El conformado se puede realizar, por ejemplo, con una prensa de pastillas que comprende troquel y punzones de forma apropiada.

Un proceso particularmente preferido para la elaboración de una forma de dosificación farmacéutica de la invención implica la extrusión por fusión en caliente. En este proceso, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se produce por termoconformación con la ayuda de un extrusor, preferiblemente sin que exista un cambio de coloración consecuente observable del extruido.

25

Este proceso se puede caracterizar porque

- (a) todos los componentes se mezclan,
- (b) la mezcla resultante se calienta en el extrusor al menos hasta el punto de reblandecimiento del óxido de polialquileno y se extruye a través del orificio de salida del extrusor por aplicación de fuerza,
- 30 (c) el extruido moldeable es cortado y se conforma en la forma de dosificación farmacéutica, o
- (d) el extruido enfriado y opcionalmente recalentado, cortado, se conforma en la forma de dosificación farmacéutica,

El mezclado de los componentes de acuerdo con la etapa de proceso a) también puede llevarse a cabo en el extrusor.

Los componentes también se pueden mezclar en un mezclador conocido por los expertos en la técnica. El mezclador puede ser, por ejemplo, un mezclador de rodillos, un mezclador de agitación, un mezclador de cizallamiento o un mezclador forzoso.

35

La mezcla preferiblemente fundida, la cual se ha calentado en el extrusor al menos hasta el punto de reblandecimiento del óxido de polialquileno, se extruye del extrusor a través de una boquilla con al menos un orificio.

El proceso de extrusión de acuerdo con la invención requiere el uso de extrusores adecuados, preferiblemente extrusores helicoidales. Los extrusores helicoidales equipados con dos tornillos (extrusores de doble tornillo) son particularmente preferentes.

40

La extrusión preferiblemente se realiza de manera que la expansión de la cadena debido a la extrusión no es mayor del 30%, es decir, que cuando se utiliza una boquilla con un orificio con un diámetro de, por ejemplo, 6 mm, la cadena extruida tendrá un diámetro no mayor de 8 mm. De manera más preferible, la expansión de la cadena no es mayor del 25%, de manera aún más preferible no mayor del 20%, de modo mucho más preferible no mayor del 15% y en particular no mayor del 10%.

45

ES 2 650 945 T3

Preferiblemente, la extrusión se realiza en ausencia de agua, es decir, sin que se agregue agua. No obstante, pueden estar presentes trazas de agua (por ejemplo, generadas por la humedad atmosférica).

5 El extrusor preferiblemente comprende al menos dos zonas de temperatura, con calentamiento de la mezcla al menos hasta el punto de procedimiento del óxido de polialquileo en la primera zona, la cual está aguas abajo de la zona de alimentación y opcionalmente la zona de mezclado. El rendimiento de la mezcla preferiblemente es de 1,0 kg a 30 kg/hora, de manera más preferible 1,0 kg a 15 kg/hora. En un aspecto, el rendimiento es de 1 a 3,5 kg/hora. En otro aspecto, el rendimiento es de 4 a 15 kg/hora. En general, la presión del cabezal de la boquilla está en el intervalo de 25 a 200 bar, de manera más preferible de 25 a 100 bar. La presión del cabeza de la boquilla se puede ajustar, entre otros, mediante la geometría de la boquilla, el perfil de temperatura y la velocidad de extrusión.

10 La geometría de la boquilla o de los orificios se selecciona libremente. En consecuencia, la boquilla o los orificios pueden tener una sección transversal redonda, oblonga u ovalada, donde la sección transversal redonda preferiblemente tiene un diámetro de 0,1 mm a 15 mm y la sección transversal oblonga preferiblemente tiene una extensión longitudinal máxima de 21 mm y una extensión transversal de 10 mm. Preferiblemente, la boquilla o los orificios tienen una sección transversal redonda. La cubierta del extrusor utilizado de acuerdo con la invención se puede calentar o enfriar. El control de temperatura correspondiente, es decir, calentamiento o enfriamiento, está distribuido de manera que la mezcla a extruir presenta al menos una temperatura promedio (temperatura de producto) que corresponde a la temperatura de reblandecimiento del óxido de polialquileo y no se incrementa por encima de una temperatura a la cual el ingrediente farmacológicamente activo va a ser procesado y pudiera dañarse. Preferiblemente, la temperatura de la mezcla a extruir se ajusta a menos de 180°C, preferiblemente menos de 150°C, pero al menos a la temperatura de reblandecimiento del óxido de polialquileo. Temperaturas de extrusión típicas son 120°C y 130°C. El momento del extrusor está en el intervalo de 30 a 95%. El momento del extrusor se puede ajustar, por ejemplo, mediante la geometría de la boquilla, el perfil de temperatura y la velocidad de extrusión.

25 Después de la extrusión de la mezcla fundida y enfriamiento opcional de la cadena extruida o las cadenas extruidas, los extruidos preferiblemente se individualizan. Esta separación preferiblemente se realiza cortando los extruidos con cuchillas giratorias o rotatorias, cortadoras de chorro de agua, alambres, cuchillas o con la asistencia de cortadoras láser.

Preferiblemente, el almacenamiento intermedio o final del extruido opcionalmente cortado o la conformación final de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se realiza bajo atmósfera libre de oxígeno, que se puede obtener, por ejemplo, mediante secuestrantes de oxígeno.

30 El extruido cortado puede conformarse por presión en pastillas con el fin de impartir la conformación final a la forma de dosificación farmacéutica.

35 La aplicación de fuerza en el extrusor sobre al menos una mezcla plastificada se ajusta controlando la velocidad rotacional del dispositivo de transporte en el extrusor y su geometría y dimensionando el orificio de salida, de manera que la presión necesaria para extruir la mezcla plastificada se acumula en el extrusor, preferiblemente y de manera inmediata antes de la extrusión. Los parámetros de extrusión que, para cada composición particular, son necesarios para dar lugar a una forma de dosificación farmacéutica con las propiedades mecánicas deseadas, se puede establecer por sencillos ensayos preliminares.

40 Por ejemplo, pero sin limitación, la extrusión se puede realizar con un extrusor de doble tornillo tipo ZSE 18 o ZSE27 (Leistritz, Nürnberg, Alemania), con diámetros de tornillo de 18 ó 27 mm. Se pueden utilizar tornillos de extremos excéntricos. Se puede emplear una boquilla calentable con un orificio redondo que tenga un diámetro de 7, 8 ó 9 mm. Los parámetros de extrusión se pueden ajustar, por ejemplo, a los siguientes valores: velocidad rotacional de los tornillos 120 Upm; velocidad de suministro, 2 kg/h para el equipo ZSE 18 u 8 kg/h para ZSE27; temperatura de producto: frente al troquel 125°C y detrás del troquel 135°C; y temperatura de camisa: 110°C. En otra realización preferente, la extrusión se realiza con un extrusor de doble tornillo, tipo ZSE 27 PH 40 D (Leistritz, Nürnberg, Alemania), con un diámetro de boquilla de extrusión de 5,5 mm ó 7 mm a una temperatura de boquilla de extrusión de 135°C.

Preferiblemente, la extrusión se realiza con extrusores de doble tornillo o extrusores de engranajes planetarios, los extrusores de doble tornillo (co-giratorios o contra-giratorios) son particularmente preferentes.

Las formas de dosificación farmacéutica pueden producirse por termoconformación con ayuda de un extrusor sin cambio de color consecuente observable de los extruidos.

50 El proceso para la preparación de la forma de dosificación farmacéutica preferiblemente se realiza en continuo. Preferiblemente, el proceso conlleva la extrusión de una mezcla homogénea de todos los componentes. Es particularmente ventajoso si el intermedio así obtenido, por ejemplo la cadena obtenida por extrusión, presenta propiedades uniformes. Son particularmente deseables una densidad uniforme, distribución uniforme del ingrediente farmacológicamente activo, propiedades mecánicas uniformes, porosidad uniforme, apariencia superficial uniforme, etc.

55 Únicamente bajo estas circunstancias la uniformidad de las propiedades farmacológicas, tales como la estabilidad del perfil de liberación, se pueden asegurar y la cantidad de rechazos se puede mantener baja.

Un aspecto adicional de la descripción se relaciona con el uso de un ingrediente farmacológicamente activo para la elaboración de una forma de dosificación farmacéutica como se describe anteriormente para el tratamiento de dolor.

Un aspecto adicional de la descripción se relaciona con el uso de una forma de dosificación farmacéutica como se describe anteriormente para evitar o impedir el abuso del ingrediente farmacológicamente activo contenido en la misma.

- 5 Un aspecto adicional de la descripción se relaciona con el uso de una forma de dosificación farmacéutica como se describe anteriormente para evitar o impedir la sobredosis no intencionada del ingrediente farmacológicamente activo contenido en la misma.

- 10 A este respecto, la invención también describe el uso de un ingrediente farmacológicamente activo como se describe anteriormente y de una composición de óxido de polialquileno como se describe anteriormente para la elaboración de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno, para así evitar una sobredosis del ingrediente farmacológicamente activo, particularmente debido a la trituración de la forma de dosificación farmacéutica por acción mecánica.

- 15 Además, la descripción se relaciona con un método para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno que comprende la administración de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención mientras al mismo tiempo se evita una sobredosis del ingrediente farmacológicamente activo, debido particularmente a triturado de la forma de dosificación farmacéutica por acción mecánica. Preferiblemente, la acción mecánica se selecciona del grupo consistente en masticado, molido en mortero, golpeteo y uso de aparatos para pulverizar formas de dosificación farmacéutica convencionales.

- 20 Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención pero no se consideran como limitantes en cuanto a su alcance.

Ejemplo 1:

- 25 Cuatro muestras que contienen diferentes tipos de óxidos de polietileno se prepararon dispersando 1,0 g de óxido de polietileno y 99,0 g de agua utilizando un dispensador IKA Ultra-Turrax T-25. Posteriormente, la dispersión se agitó durante 1 h utilizando un agitador magnético de control de seguridad básico IKA RCT. Cuando se utiliza PEO 20NF, PEO 18NF y PEO Coagulant, la dispersión se repite seguido por agitación durante 15 min. Después de cuatro días, la formación de gel es completa y los valores de pH se miden utilizando un medidor de pH de laboratorio Knick tipo 765. Todas las mediciones se realizaron a 25°C. Los valores de pH de las diferentes muestras se resumen en la siguiente tabla:

producto de óxido de polietileno		M _w [g·mol ⁻¹]	viscosidad [mPa·s]	pH
de la invención	PEO 18NF	4.500.000	5.500-7.500	6,31
	PEO 20NF	5.000.000	7.500-10.000	6,41
comparativo	Polyox ^{MR} Coagulant	5.000.000	5.500-6.280	7,78
	Polyox ^{MR} WSR303	7.000.000	7.500-10.000	8,25

- 30 Las dispersiones acuosas de óxidos de polietileno PEO 20NF y PEO 18NF (comercializadas por Sumitomo) tienen valores de pH de 6,41 y 6,31, respectivamente. De acuerdo con la especificación del producto, el zinc está presente en un contenido de zinc inferior a 1.000 ppm.

- 35 Los valores de pH de los ejemplos comparativos PolyoxMR WSR303 y PolyoxMR Coagulant (comercializados por Dow) constituyen 8,25 y 7,78, respectivamente. De acuerdo con el fabricante, no se utiliza zinc en parte alguna de proceso de fabricación de PolyoxMR WSR301 y aunque no se comprobó específicamente, no se esperó que estuviera presente. PolyoxMR WSR301 es un homólogo de PolyoxMR WSR303.

Ejemplo 2:

- 40 Se llevó a cabo un estudio de estabilidad que compara formas de dosificación farmacéuticas fabricadas a escala comercial (tamaños de lote de 15 kg u 85 kg) utilizando óxido de polietileno que contiene zinc (ejemplos de la invención) u óxido de polietileno libre de zinc (ejemplos comparativos). Todas las pastillas presentaron una alta resistencia a la rotura superior a 500 N.

Se prepararon dos formulaciones diferentes, conteniendo un 56,29% en peso y un 35,00% en peso de óxido de polietileno (que contiene zinc o libre de zinc), respectivamente.

- 45 El óxido de polietileno que contiene zinc es PEO 20NF (7,500-10,000 mPa·s) de Sumitomo y se denomina en lo siguiente como "PEO, que contiene Zn". El óxido de polietileno libre de zinc es PolyoxMR WSR303 (7.500-10.000 mPa·s) de Dow y se denomina en lo siguiente como "PEO, libre de Zn".

ES 2 650 945 T3

Con el fin de excluir diferencias específicas de lote, cada formulación se prepara al menos dos veces utilizando el mismo tipo de compuestos químicos en las mismas cantidades que difieren solo parcialmente en los lotes disponibles comercialmente, es decir, números de lote.

5 De acuerdo con los certificados de análisis del fabricante, el contenido de Zn en los lotes de óxido de polietileno que contiene zinc es de aproximadamente el 0,086%.

Las mezclas del ingrediente farmacológicamente activo, óxido de polialquileño y excipientes se extruyen en un extrusor de tornillo doble (tipo ZSE 27 PH 40 D, diámetro de boquilla de extrusión, 5.5 mm para las composiciones I/C 1-x y 7 mm para las composiciones I/C 2-x, temperatura de boquilla de extrusión, 135°C).

Los detalles en las formulaciones probadas se pueden encontrar en la siguiente tabla:

10

1: cantidad, en % hasta 103% con un núcleo de tableta que es igual a 100% (cantidad por tableta, en mg con peso total de tableta de 412,00 mg)								
	PEO que contiene Zn	PEO libre de Zn	Clorhidrato tapentadol	Hipromelosa 100000 Pas, Ph, Eur,	Macrogol 6000, h, Eur,	α-Toco-ferol	PEG	Opadry ^{MR} II blanco 85F18422
I 1-1 y I 1-2	56,29 (225,16)	-						
C 1-1, C 1-2, C 1-3 y C 1-4	-	56,29 (225,16)	14,56 (58,24)	14,00 (56,00)	14,08 (56,31)	0,15 (0,60)	0,92 (3,69)	3,00 (12,00)
2: cantidad, en % hasta 103% con un núcleo de tableta que es igual a 100% (cantidad por tableta, en mg con peso total de tableta de 721,00 mg)								
	PEO que contiene Zn	PEO libre de Zn	Clorhidrato tapentadol	Hipromelosa 100000 Pas, Ph, Eur,	Macrogol 6000, h, Eur,	α-Toco-ferol	PEG	Opadry ^{MR} II blanco 85F18422
I 2-1 y I 2-2	35,00 (245,00)	-						
C 2-1, C 2-2, C 2-3 y C 2-4	-	35,00 (245,00)	41,60 (291,20)	14,00 (98,00)	8,69 (60,80)	0,61 (0,70)	0,61 (4,30)	3,00 (21,00)

Las pastillas recubiertas con película se envasan en blísters tipo ampolla y se colocan en estabilidad. Las condiciones de almacenamiento son 25°C/60% de humedad relativa, 30°C/75% de humedad relativa y 40°C/75% de humedad relativa.

ES 2 650 945 T3

Como parámetros indicativos para la degradación del óxido de polietileno se identificaron la viscosidad y el consumo de α -tocoferol. Cuando las cadenas de polímero se deterioran, la viscosidad del gel acuoso de la pastilla disminuye. La degradación del óxido de polietileno es un proceso oxidativo, por lo tanto está relacionado con una disminución en el contenido de α -tocoferol antioxidante en la formulación.

- 5 En particular, los efectos benéficos de las formas de dosificación que contienen zinc de acuerdo con la invención se vuelven evidentes en condiciones de almacenamiento más difíciles (40°C/75% de humedad relativa).

Después de almacenamiento durante 6 meses a 40°C/75% de humedad relativa, las pastillas aún tienen una resistencia a la rotura alta, superior a 500 N.

Descripción del método para determinar la viscosidad:

- 10 Una o dos pastillas se cortan en piezas más pequeñas y se pesan con precisión (242 \pm 3 mg para I/C 1-x, 388 \pm 3 mg para I/C 2-x) y se disuelven en 2 ml de 2-propanol y 10 ml de agua. La disolución se llevó a cabo durante 72 horas mientras se agitaban en un agitador mecánico a 175 a 250 rpm. Una cantidad de 2 ml de la solución formada se mide en el viscosímetro.

- 15 Aparato: Thermo Scientific HAAKE RotoVisco1, equipado con un sistema de placa RV1 y un cono C60/1°, con una división de 0,052 mm. La temperatura es 25,0°C \pm 0,1°C. La medición se llevó a cabo en el modo CR, comenzando a una velocidad de cizallamiento de 0,0001/s, finalizando con una velocidad de cizallamiento de 200,01/s con distribución lineal. La duración es 180 segundos, se recogen 180 puntos de datos lineales sobre la medición. La medición se lleva a cabo a velocidades de cizallamiento de 40,00, 80,00, 120,00 y 160,00 1/s. Los resultados se muestran como viscosidad en mPa·s a una velocidad de cizallamiento de 160/s.

- 20 Descripción del método para el análisis de α -tocoferol:

Se determinó el contenido de α -tocoferol por el método de CLAR como sigue:

Sistema cromatográfico

Columna: Lichrospher 100-5 RP8 250*4.0 mm 5 μ m o equivalente.

Eluyente: ácido trifluoroacético 10%, 0.3% en agua, ácido trifluoroacético 90%, 0,3% en acetonitrilo

- 25 Detección: UV-210 nm

Flujo: 1,5 ml/min

Volumen de inyección: 50 μ l

Temperatura de columna: 35°C

- 30 Viscosidad [mPa·s] @25°C/60% de humedad relativa:

	contenido de PEO [%]	Viscosidad [mPa·s]			
		inicio de almacenamiento	después de 6 meses	cambio absoluto en 6 meses	disminución en 6 meses [%]
I 1-1	56,29 (que contiene Zn)	314	273	-41	13
C 1-1		390	377	-13	3
C 1-2		375	305	-70	19
C 1-4	56,29 (libre de Zn)	418	396	-22	5
I 2-1	35,00 (que contiene Zn)	402	361	-41	10
I 2-2		382	289	-93	24
C 2-1	35,00 (libre de Zn)	464	444	-20	4
C 2-2		443	405	-38	9
C 2-3		508	404	-104	20
C 2-4		506	400	-106	21

ES 2 650 945 T3

Viscosidad [mPa·s] @30°C/75% de humedad relativa:

	contenido de PEO [%]	Viscosidad [mPa·s]				
		inicio de almacenamiento	tras 3 meses	tras 6 meses	cambio absoluto en 6 meses	disminución en 6 meses [%]
I 1-1	56,29 (contiene Zn)	314	317	250	-64	20
C 1-1	56,29 (libre de Zn)	390	371	344	-46	12
C 1-2		375	324	301	-74	20
C 1-3		382	389	358	-24	6
C 1-4		418	367	333	-85	20
I 2-2	35,00 (que contiene Zn)	382	399	357	-25	7
C 2-1	35,00 (libre de Zn)	464	459	457	-7	2
C 2-2		443	440	378	-65	15
C 2-3		508	447	420	-88	17
C 2-4		506	444	395	-111	22

Viscosidad [mPa·s] @40°C/75% de humedad relativa:

	contenido de PEO [%]	Viscosidad [mPa·s]					
		inicio de almacenamiento	tras 1 mes	tras 3 meses	tras 6 meses	cambio absoluto en 6 meses	disminución en 6 meses [%]
I 1-1	56,29 (que contiene Zn)	314	344	327	308	-6	2
I 1-2		272	344	312	254	-18	7
C 1-1	56,29 (libre de Zn)	390	356	329	282	-108	28
C 1-2		375	415	304	263	-112	30
C 1-3		382	343	350	276	-106	28
C 1-4		418	400	400	270	-148	35
I 2-1	35,00 (que contiene Zn)	402	412	405	397	-5	1
I 2-2		382	396	387	359	-23	6
C 2-1	35,00 (libre de Zn)	464	477	430	356	-108	23
C 2-2		443	471	403	342	-101	23
C 2-3		508	481	411	372	-136	27
C 2-4		506	449	401	364	-142	28

- 5 Es evidente de los datos resumidos en las tablas anteriores que las formas de dosificación que contienen zinc de acuerdo con la invención presentan estabilidad mejorada en comparación con las formas de dosificación que no contienen zinc, en particular en condiciones de almacenamiento aceleradas a 40°C y 75% de humedad relativa.

- 10 Aunque todos los ejemplos de la invención mostraron una disminución en la viscosidad después de 6 meses de almacenamiento (40°C/75% de humedad relativa) de únicamente 1% (I 2-1) hasta una disminución de 7% (I 1-2), todos los ejemplos comparativos que no contenían zinc presentaron una disminución en viscosidad de al menos 23% (C 2-1 y C 2-2) hasta 35% (C 1-4) en relación a la viscosidad respectiva al inicio del almacenamiento.

A continuación se proporciona el contenido de α -tocoferol en % en peso en relación al contenido teórico dado de α -tocoferol en la forma de dosificación farmacéutica.

- 15 Para el propósito de la especificación, el "contenido teórico dado de α -tocoferol" se referirá al contenido en peso de α -tocoferol que debe existir en teoría de acuerdo con la especificación de la composición de la forma de dosificación farmacéutica.

ES 2 650 945 T3

Contenido (% en peso) de α -tocoferol @25°C/60% de humedad relativa:

	contenido de PEO [%]	contenido de α -tocoferol			
		inicio de almacenamiento [% en peso]	después de 6 meses [% en peso]	cambio absoluto en 6 meses [% en peso]	disminución en 6 meses [%]
I 1-1	56,29 (que contiene Zn)	94	90	-4	4
I 1-2		93	88	-5	5
C 1-1	56,29 (libre de Zn)	93	87	-6	6
C 1-2		97	91	-6	6
C 1-3		94	89	-5	5
C 1-4		97	90	-7	7
I 2-1	35,00 (que contiene Zn)	90	87	-3	3
I 2-2		89	87	-2	2
C 2-1	35,00 (libre de Zn)	87	85	-2	2
C 2-2		93	85	-8	9
C 2-3		89	87	-2	2
C 2-4		92	86	-6	7

Contenido (% en peso) de α -tocoferol @30°C/75% de humedad relativa:

	contenido de PEO [%]	Viscosidad [mPa·s]				
		inicio de almacenamiento [% en peso]	después de 3 meses [% en peso]	tras 6 meses [% en peso]	cambio absoluto en 6 meses [% en peso]	disminución en 6 meses [%]
I 1-1	56,29 (que contiene Zn)	94	90	88	-6	6
I 1-2		93	89	86	-7	8
C 1-1	56,29 (libre de Zn)	93	89	83	-10	11
C 1-2		97	91	88	-9	9
C 1-3		94	92	86	-8	9
C 1-4		97	93	86	-11	11
I 2-1	35,00 (que contiene Zn)	90	88	85	-5	6
I 2-2		89	88	85	-4	4
C 2-1	35,00 (libre de Zn)	87	86	81	-6	7
C 2-2		93	87	80	-13	14
C 2-3		89	88	83	-6	7
C 2-4		92	88	82	-10	11

5 Contenido (% en peso) de α -tocoferol @40°C/75% de humedad relativa:

	contenido de PEO [%]	Viscosidad [mPa·s]					
		inicio de almacenamiento [% en peso]	tras 1 mes [% en peso]	tras 3 meses [% en peso]	tras 6 meses [% en peso]	cambio absoluto en 6 meses [% en peso]	disminución en 6 meses [%]
I 1-1	56,29 (que contiene Zn)	94	93	86	79	-15	16
I 1-2		93	93	84	77	-16	17
C 1-1	56,29 (libre de Zn)	93	89	85	73	-20	22
C 1-2		97	93	88	78	-19	20
C 1-3		94	94	89	72	-22	23
C 1-4		97	93	90	76	-21	22
I 2-1	35,00 (que contiene Zn)	90	89	85	76	-14	16
I 2-2		89	91	84	75	-14	16
C 2-1	35,00 (libre de Zn)	87	90	85	66	-21	24
C 2-2		93	91	79	64	-29	31
C 2-3		89	90	83	71	-18	20
C 2-4		92	89	82	69	-23	25

En los datos presentados se demuestra que, para las formulaciones de la invención, la degradación del óxido de polietileno se reduce en comparación con las formulaciones comparativas.

5 Es evidente de los datos resumidos en las tablas anteriores que las formas de dosificación que contienen zinc de acuerdo con la invención muestran estabilidad mejorada en comparación con las formas de dosificación que no contienen zinc, en particular en condiciones de almacenamiento aceleradas a 40°C y 75% de humedad relativa.

Aunque todos los ejemplos de la invención muestren una disminución de contenido α -tocoferol después de 6 meses de almacenamiento (40°C/75% de humedad relativa) de sólo 14% (I 1-1) hasta una disminución máxima de 17% (I 1-2), todos los ejemplos comparativos que no contienen zinc presentan una disminución de contenido de α -tocoferol 20% (C 2-3 y C 1-2) de hasta 31% (C 2-2), en relación al contenido de α -tocoferol al inicio del almacenamiento.

10 **Ejemplo 3:**

Se determinó la correlación entre la resistencia a la rotura de la forma de dosificación farmacéutica y un óxido de polialquileno (sin considerar si contiene zinc o no).

15 Las mezclas del ingrediente farmacológicamente activo, óxido de polialquileno (que no contiene zinc) y los excipientes (hipromelosa y PEG 6000) se sometieron a extrusión en de un extrusor de doble tornillo (tipo ZSE 18 PH 40 D, diámetro de troquel de extrusión de 9 mm, temperatura de boquilla de extrusión de 120-130°C).

La composición de las mezclas individuales, las condiciones de extrusión respectivas y las resistencias a la rotura de las formas de dosificación obtenidas de esta manera se resumen en la tabla siguiente:

Ejemplo	composición		velocidad revoluciones [rpm]	rendimiento [g/min]	resistencia a rotura [N]
	ingrediente	[% en peso]			
1 [5%]	Óxido de polietileno ($M_w 5 \times 10^6$)	5,00	120	16.66	235
	Clorhidrato de tramadol	50,00			
	Hipromelosa ($M_w 1 \times 10^5$)	30,00			
	PEG 6000	15,00			
2 [15%]	Óxido de polietileno ($M_w 5 \times 10^6$)	15,00	100	20	785
	Clorhidrato de tramadol	45,00			
	Hipromelosa ($M_w 1 \times 10^5$)	30,00			
	PEG 6000	10,00			
3 [35%]	Óxido de polietileno ($M_w 5 \times 10^6$)	35,00	100	33.33	> 1500
	Clorhidrato de tramadol	45,00			
	Hipromelosa ($M_w 1 \times 10^5$)	10,00			
	PEG 6000	10,00			
4 [55%]	Óxido de polietileno ($M_w 5 \times 10^6$)	55,00	100	33.3	> 1500
	Clorhidrato de tramadol	25,00			
	Hipromelosa ($M_w 1 \times 10^5$)	10,00			
	PEG 6000	10,00			
5 [80%]	Óxido de polietileno ($M_w 5 \times 10^6$)	80,00	100	33.33	> 1500
	Clorhidrato de tramadol	5,00			
	Hipromelosa ($M_w 1 \times 10^5$)	5,00			
	PEG 6000	10,00			
6 [55%]	Óxido de polietileno ($M_w 7 \times 10^6$)	55,00	100	33.33	> 1500
	Clorhidrato de tramadol	24,90			
	Hipromelosa ($M_w 1 \times 10^5$)	10,00			
	PEG 6000	10,00			

20 Los datos anteriores demuestran que, bajo condiciones experimentales dadas, una elevada resistencia a la rotura únicamente se puede obtener con contenidos de óxido de polietileno (5×10^6 y 7×10^6) del 15% en peso y superiores.

REIVINDICACIONES

1. Forma de dosificación farmacéutica resistente a la manipulación termoconformada que comprende:
 - a) un ingrediente farmacológicamente activo;
 - b) un óxido de polialquileno con un peso molecular promedio en peso superior a 200.000 g/mol; y
 - 5 c) un componente de zinc, donde el contenido de componente de zinc es al menos 1 parte por millón en peso, con relación al peso total de la forma de dosificación farmacéutica;

que tiene una resistencia a la rotura de al menos 300 N, medida de acuerdo con la Farmacopea Europea 6.0, 2.09.08.
- 10 2. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, que contiene una composición de óxido de polialquileno que incluye el óxido de polialquileno y el componente de zinc y/o donde el contenido de dicho componente de zinc está en el intervalo de 0,01 a 1 mol%, en base al contenido de átomos de zinc por mol de unidades de óxido de alquileno contenidas en el óxido de polialquileno.
3. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 2, caracterizada porque el óxido de polialquileno se obtiene polimerizando óxido de alquileno en presencia del componente de zinc.
- 15 4. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 2 ó 3, caracterizada porque una dispersión acuosa de la composición pura de óxido de polialquileno en agua pura a 25°C y a una concentración de 1% en peso tiene un pH máximo de 7,7.
5. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizada porque el contenido de dicho componente de zinc es de al menos 10 partes por millón en peso, en relación al peso total de la composición de óxido de polialquileno.
- 20 6. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el contenido del componente de zinc es como máximo 10.000 partes por millón en peso, en relación al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.
7. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el ingrediente farmacológicamente activo es un opioide.
- 25 8. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el ingrediente farmacológicamente activo está embebido en una matriz de liberación controlada que comprende el óxido de polialquileno y el componente de zinc.
9. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque es monolítica o multiparticulada.
- 30 10. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que está extruida por fusión.
11. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que está adaptada para ser administrable una vez al día, dos veces al día o tres veces al día.
- 35 12. Proceso para la fabricación de una forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende las etapas de:
 - (a) mezclar un ingrediente farmacológicamente activo, una composición de óxido de polialquileno como se define en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, y opcionalmente excipientes presentes; y
 - 40 (b) conformar por prensado la mezcla obtenida en la etapa (a) con exposición a calor anterior, simultánea o subsecuente.
13. Proceso según la reivindicación 12, donde la etapa (b) se realiza mediante un extrusor.