



No. 11-159567- -00000-0000

Fecha: 2011-11-22 15:37:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO FORMA DE DOSIFICACIÓN DE OXIDACIÓN
ESTABILIZADA RESISTENTE A LA MANIPULACIÓN.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 9/20

71. SOLICITANTE GRÜNENTHAL GMBH

DOMICILIO Aachen, Alemania

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____



No. 11-159567- -00000-0000

Fecha: 2011-11-22 15:37:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: GRÜNENTHAL GMBH

Dirección: Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen,
Alemania.

Nacionalidad o domicilio: Aachen,
Alemania.

Lugar de Constitución: Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088 **Fax:** 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER HOJA ANEXA

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/004461 Fecha 21 de julio de 2010

Publicación Internacional No. WO 2011/009604 A1 Fecha 27 de enero de 2011

**6 TÍTULO (54) FORMA DE DOSIFICACIÓN DE OXIDACIÓN ESTABILIZADA
RESISTENTE A LA MANIPULACIÓN.**

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 9/20

8 Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

Europa

(32) Fecha

22 de julio de 2009

(31) Número de Solicitud

09009480.6

9 Comprobante de pago No. 11-109641 // 11-109581 // 11-97845 // 11-102509

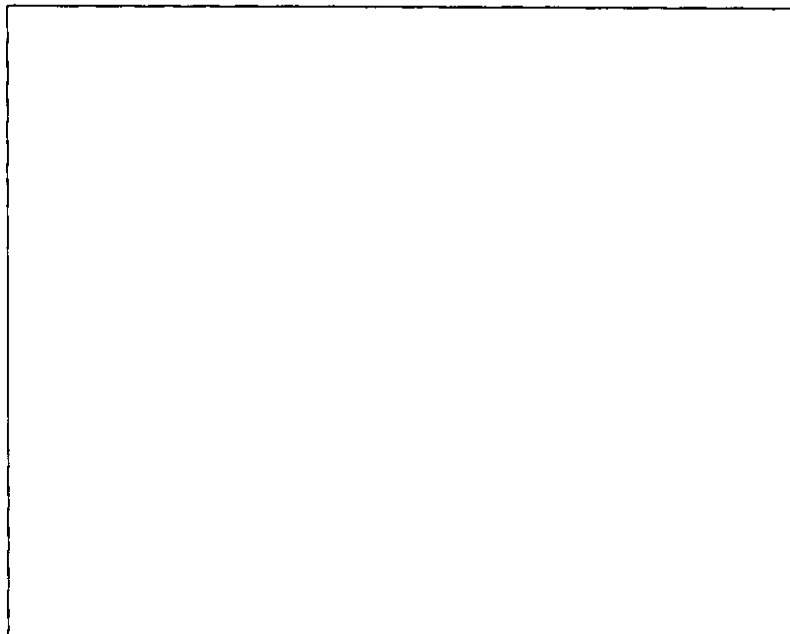
Fecha 09 de noviembre de 2011 // 05 de octubre de 2011.

10

ANEXOS

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

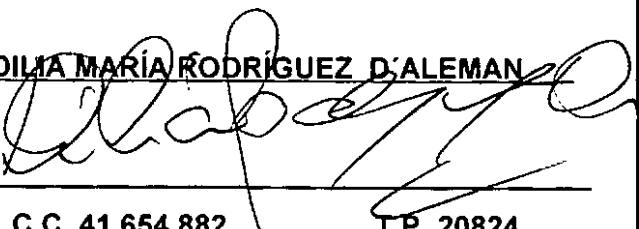
11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:



C.C. 41.654.882

T.P. 20824

ANEXO

INVENTORES

- 1.) **BARNSCHEID, Lutz**
(Kornblumenweg 30, 41239 Mönchengladbach, Alemania);
- 2.) **GALIA, Eric**
(Franz-Wallraff-Strasse 1, 52078 Aachen, Alemania);
- 3.) **SCHWIER, Sebastian**
(Bahnstr. 43, 41515 Grevenbroich, Alemania);
- 4.) **BERTRAM, Ulrike**
(Flandrische Strasse 27, 52076 Aachen, Alemania);
- 5.) **GEISSLER, Anja**
(Schlossberg 28, 52222 Stolberg, Alemania);
- 6.) **GRIESSMANN, Kornelia**
(Bergdriesch 40a, 52062 Aachen, Alemania);
- 7.) **BARTHOLOMÄUS, Johannes**
(Burghöhenweg 5, 52080 Aachen, Alemania).

000002

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 109641

Bogotá D.C., Noviembre 09 de 2011 - 16:56:02

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325089214	09/11/2011	59.855.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-159567-00000-0000
Fecha: 2011-11-22 15:37:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

000003

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Noviembre 9 de 2011 - 16:56:20

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 109581

Bogotá D.C., Noviembre 09 de 2011 - 16:56:02

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325089214	09/11/2011	59.855.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNIDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	100.000.00	100.000.00
				\$100.000.00

SON: **CIEN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-159567-00000-0000
Fecha: 2011-11-22 15:37:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASENACIONAL II
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

000004

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Noviembre 9 de 2011 - 16:56:18

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

153164
No. 11 - 0097845

Bogotá D.C., Octubre 05 de 2011 - 16:44:47

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325084605	05/10/2011	77.805.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00	5.000.00
				\$5.000.00

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-159567- -00000-0000
Fecha: 2011-11-22 15:37:27
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 379 FASE NACIONAL II
Folios: 86

000005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 102509

Bogotá D.C., Octubre 19 de 2011 - 16:52:33

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427150172	19/10/2011	66.460.000.00

*** Conceptos Pagados ***

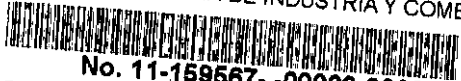
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	3.000.00	3.000.00
				\$3.000.00
=====				

SON: **TRES MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-159567- -00000-0000.

Fecha: 2011-11-22 15:37:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

000006

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 19 de 2011 - 16:52:57

RESUMEN

5

La invención se relaciona con una Forma de dosificación farmacéutica termoformada que presenta una resistencia a la rotura de por lo menos 300 N, comprendiendo dicha forma de dosificación: un opiáceo (A); un ácido libre fisiológicamente aceptable (B) en una cantidad de entre 0,001% y 5,0% en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica; y un óxido de polialquileno (C) que presenta un peso molecular medio en peso, MW, de por lo menos 200.000 g/mol.

10

000007

DESCRIPCIÓN

FORMA DE DOSIFICACIÓN DE OXIDACIÓN ESTABILIZADA RESISTENTE A LA MANIPULACIÓN

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

Muchos compuestos farmacológicamente activos presentan un potencial de abuso y, de esta manera, se proporcionan ventajosamente como formas de dosificación farmacéutica resistentes a la manipulación. Los opioides son ejemplos prominentes de dichos compuestos farmacológicamente activos.

10 Es conocido que los abusadores trituran las tabletas convencionales, que contienen opioides, para romper el "microencapsulado" de liberación retardada y después ingerir los polvos resultantes por vía oral, intranasal, rectal o mediante inyección.

15 Se han desarrollado diversos conceptos para evitar el abuso de fármacos. Un concepto se basa en las propiedades mecánicas de las formas de dosificación farmacéutica, particularmente en una resistencia incrementada a la rotura (resistencia a la trituración). La ventaja principal de dichas formas de dosificación farmacéutica es que la trituración, particularmente la pulverización, por medios convencionales, tal como la molienda en un mortero o la fracturación por medio de un martillo, resulta imposible o por lo menos resulta sustancialmente dificultada.

20 Dichas formas de dosificación farmacéutica resultan útiles para evitar el abuso de fármacos del compuesto farmacológicamente activo contenido en las mismas, debido a que no pueden pulverizarse por medios convencionales y, de esta manera, no pueden administrarse en forma de polvos, por ejemplo nasalmente. Las propiedades mecánicas, particularmente la elevada resistencia a la rotura de estas formas de dosificación farmacéutica los convierte en resistentes a la manipulación. En el contexto de dichas formas de dosificación farmacéutica resistentes a la manipulación puede hacerse referencia a las patentes WO n° 2005/016313, n° 2005/016314, n° 2005/063214, n° 2005/102286, n° 2006/002883, n° 2006/002884, n° 2006/002886, n° 2006/082097, n° 2006/082099 y n° 2008/107149.

30 Dichas formas de dosificación farmacéutica resistentes a la manipulación contienen un polímero sintético o natural, con frecuencia un óxido de polietileno de elevado peso molecular, a modo de material de matriz.

Los óxidos de polietileno, al igual que otros éteres alifáticos, pueden experimentar auto-oxidación en presencia de oxígeno para formar hidroperóxidos (ver, por ejemplo, C.W. McGary Jr., J. Polymer Sci. 46:51-57, 2003). Las reacciones de radicales posteriores de los peróxidos resultantes conducen a la escisión de cadenas. Estos procesos de envejecimiento natural se encuentran catalizados por otros agentes de oxidación y resultan adicionalmente acelerados por la luz UV y/o las temperaturas elevadas. El procedimiento de degradación oxidativa es altamente dependiente del peso molecular. Los óxidos de polietileno de alto peso molecular presentan una especial tendencia a los procesos de auto-oxidación y se degradan más rápidamente que los óxidos de polietileno de menor peso molecular.

40 Además, los ingredientes farmacológicamente activos sensibles a la oxidación, tales como opioides como la oximorfona, la hidromorfona y la oxicodona, son sensibles a procesos de degradación oxidativa y de descomposición.

000008

Como consecuencia de los procesos de degradación, las propiedades de una forma de dosificación que contenga material de matriz oxidativamente degradable y/o ingredientes farmacológicamente activos sensibles a la oxidación pueden resultar gravemente afectadas. Por ejemplo, es probable que se produzcan la pérdida de contenido de ingrediente farmacológicamente activo, así como la descoloración, la reducción de la resistencia mecánica y la aceleración de la liberación de fármacos debidas al acortamientos de las cadenas de polímero. En especial la resistencia a la rotura es altamente dependiente del peso molecular del óxido de polialquileno contenido en la forma de dosificación y, de esta manera, resulta influido directamente por procesos de escisión de cadenas.

La oxidación puede estar provocada por oxígeno molecular o por radicales o peróxidos generados por compuestos que entran en estrecha proximidad con dichos materiales de matriz y/o ingredientes farmacológicamente activos sensibles a la oxidación.

Los excipientes farmacéuticos no modificados, por ejemplo los polietilenglicoles, pueden provocar o catalizar la degradación oxidativa, por ejemplo durante el curso del procedimiento de preparación de las formas de dosificación farmacéutica. Además, el oxígeno molecular puede generar dichos radicales o peróxidos.

Típicamente, se realiza el seguimiento de la descomposición en ensayos de estabilidad de almacenamiento estándares, por ejemplo bajo condiciones de almacenamiento aceleradas, tales como 40°C/75% de humedad relativa. Bajo estas condiciones, la degradación y la descomposición típicamente se producen más rápidamente que bajo las condiciones ambientales. Las autoridades de aprobación de fármacos, tales como CHMP y FDA, y uniones de armonización internacional, tales como ICH, disponen de umbrales estándares fijados de estabilidad de almacenamiento que deben cumplirse para conseguir la aprobación de una forma de dosificación farmacéutica.

Aparecen problemas particulares en el caso de que dichas formas de dosificación farmacéutica que comprenden materiales de matriz degradables por oxidación y/o ingredientes farmacológicamente activos sensibles a la oxidación deben exponerse a temperaturas elevadas durante el curso del procedimiento de preparación, tal como la extrusión de fundido en caliente, recubrimiento con película y similares. Bajo estas condiciones, dichos compuestos son incluso más sensibles frente a la oxidación. Por ejemplo, varios procedimientos conocidos para la preparación de formas de dosificación farmacéutica que presentan una resistencia a la rotura incrementada requieren que una composición farmacéutica que contiene el ingrediente farmacológicamente activo sea sometido a un nivel determinado de presión a una temperatura elevada determinada durante un periodo de tiempo determinado. Dependiendo de los constituyentes de la composición farmacéutica y las cantidades de los mismos, pueden modificarse la temperatura, presión y tiempo dentro de determinados límites. Sin embargo, si no se satisfacen los requisitos mínimos, la resistencia a la rotura de la forma de dosificación farmacéutica resultante es excesivamente reducida.

En consecuencia, algunos procedimientos convencionales para la preparación de formas de dosificación farmacéutica, particularmente para las formas de dosificación farmacéutica que presentan una resistencia a la rotura incrementada, requieren condiciones de procesamiento comparativamente duras y, de esta manera, hasta el momento no resultan aplicables a materiales de matriz sensibles a la oxidación y/o a ingredientes farmacológicamente activos, por ejemplo opioides. En particular, la ruptura de cadenas de excipientes farmacéuticos

[Escribir texto]

000009

tales como óxido de polietileno durante la extrusión de fundido en caliente presenta el riesgo de que se formen radicales libres, de esta manera incrementando adicionalmente el estrés oxidativo.

Las dosis más bajas de ingredientes farmacológicamente activos sensibles a la oxidación con frecuencia muestran un porcentaje más alto de degradación y descomposición oxidativas que dosis más altas. De esta manera, con referencia a la estabilidad de almacenamiento, las formas de dosificación farmacéutica que contienen dosis más bajas de ingredientes farmacológicamente activos sensibles a la oxidación requieren especial atención.

El efecto de los mecanismos de oxidación y de las interacciones químicas sobre la estabilidad de los sistemas poliméricos para el Δ^9 -tetrahidrocanabinol amorfo (un no opioide) producido mediante un método de fusión en caliente se describe en M. Munjal *et al.*, J. Pharm. Sciences 95(11):2473-85, 2006. El estudio ha demostrado para este fármaco altamente inestable la naturaleza compleja de las interacciones, incluyendo la compatibilidad fármaco-excipiente, la utilización de antioxidantes, la reticulación de matrices poliméricas, el pH microambiental y el efecto de la humedad.

K.C. Waterman *et al.*, Pharm. Develop. Tech. 7(1):1-32, 2002, revisan la estabilización de los farmacéuticos frente a la degradación oxidativa. Se recomiendan diversos métodos para reducir la oxidación. Los autores concluyen que, finalmente, cada fármaco presenta una situación única.

La patente WO n° 2008/107149 da a conocer formas de dosificación oral que presentan una resistencia a la rotura incrementada que pueden contener estabilizadores redox, tales como agentes acomplejantes, por ejemplo EDTA.

La patente WO n° 2008/086804 se refiere a composiciones de liberación controlada que contienen una composición de matriz que comprende: a) un polímero o una mezcla de polímeros, b) una sustancia farmacológica activa, y opcionalmente c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, es decir, sin liberación abrupta de la dosis inducida por alcohol, y presentan propiedades excelentes con respecto a la prevención del abuso de fármacos. Preferentemente, la composición es resistente al aislamiento y/o disolución de la sustancia farmacológica activa de la composición mediante trituración, fusión y/o extracción con etanol, de manera que la composición es resistente al abuso de fármacos. Puede encontrarse presente ácido cítrico a modo de agente saborizante. El Ejemplo 2 se refiere a una composición que contiene 7% en peso de ácido cítrico.

La patente WO n° 2008/148798 da a conocer una composición en capas de liberación extendida para un efecto prolongado, y un modo de garantizar el efecto prolongado, por ejemplo la administración de una vez al día, es garantizar la absorción óptima de la sustancia activa a través del tracto gastrointestinal, es decir de estómago a recto.

No existe un concepto general para la supresión satisfactoria de la degradación oxidativa de los materiales de matriz degradables oxidativamente tales como el óxido de polietileno y los fármacos sensibles a la oxidación en las formas de dosificación farmacéutica. Los complejos mecanismos individuales de oxidación que resultan relevantes para un material de matriz o fármaco particular, así como la pluralidad de posibles factores que presentan una influencia sobre los procesos de oxidación requieren investigaciones extensivas en cada caso particular considerando las circunstancias particulares. Son posibles métodos para proteger una forma de dosificación frente a procesos de degradación oxidativa, la adición de antioxidantes, el almacenamiento bajo una atmósfera inerte o la aplicación de un [Escribir texto]

000010

recubrimiento de película de barrera al oxígeno. Sin embargo, los dos últimos métodos resultan difíciles de aplicar durante todas las etapas del procedimiento de preparación.

Es conocido además que los procedimientos de degradación oxidativa se aceleran especialmente al exponer las formas de dosificación a condiciones de procedimiento duras, por ejemplo durante el procedimiento de preparación. Por ejemplo, el óxido de polietileno de alto peso molecular tiene a degradarse con la extrusión por fusión en caliente. Sin embargo, la degradación del polímero puede resultar en un perfil de liberación no controlado, particularmente en el caso de que el ingrediente activo se encuentre incluido en una matriz de óxido de polietileno, y ésta puede ser otra causa de degradación oxidativa del ingrediente farmacológicamente activo por parte de radicales. Al añadir excipientes adecuados con el fin de estabilizar el óxido de polietileno de alto peso molecular, tal como α -tocoferol, debe considerarse que dichos excipientes, a su vez, pueden presentar un efecto perjudicial sobre la estabilidad de otros ingredientes de la forma de dosificación farmacéutica, por ejemplo el compuesto farmacológicamente activo.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar formas de dosificación farmacéutica resistentes a la manipulación que contengan ingredientes farmacológicamente activos, particularmente opioides sensibles a la oxidación, que presenten ventajas respecto a las formas de dosificación farmacéutica de la técnica anterior. Las formas de dosificación farmacéutica deberían presentar una estabilidad de almacenamiento mejorada, de manera que puedan contener opioides sensibles a la oxidación incluso a dosis comparativamente reducidas. Además, debería resultar posible preparar las formas de dosificación farmacéutica mediante procedimientos convencionales bajo condiciones convencionales, tales como temperatura y presión elevadas (por ejemplo durante el curso del termoformado mediante extrusión por fusión en caliente).

Este objetivo ha sido resuelto por el objeto de las reivindicaciones de la patente.

La invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica termoformada que presenta una resistencia a la rotura de por lo menos 300 N y que comprende:

- un ingrediente farmacológicamente activo (A),

- un ácido fisiológicamente aceptable libre (B) en una cantidad comprendida entre 0,001% y 5,0% en peso basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica, y

- un óxido de polialquileno (C) que presenta un peso molecular medio en peso, M_w , de por lo menos 200.000 g/mol.

Inesperadamente se ha encontrado que puede evitarse la acción de procesos de degradación y descomposición oxidativas sobre las formas de dosificación farmacéutica que contienen polímeros oxidativamente degradables tales como óxido de polietileno de elevado peso molecular mediante la presencia de cantidades adecuadas de ácido (B) en las formas de dosificación farmacéutica según la invención. Mediante dicho método, inesperadamente se ha encontrado que las propiedades materiales específicas de la forma de dosificación según la invención, tales como la resistencia a la rotura y la liberación retardada del ingrediente activo, pueden conservarse durante un periodo de almacenamiento más largo.

[Escribir texto]

000011

De esta manera, la estabilidad de almacenamiento incrementada de la matriz de polímero se refleja en una estabilidad mejorada del perfil de liberación *in vitro* durante el almacenamiento y/o en una estabilidad mejorada de las propiedades mecánicas de las formas de dosificación. Ambas propiedades se basan esencialmente en el material de matriz de polímero.

5

Inesperadamente también se ha encontrado que determinados derivados de morfinano, tales como la oximorfona, resultan degradados oxidativamente en N-óxidos (por ejemplo el N-óxido de oximorfona; en general se afirma que los N-óxidos son tóxicos y posiblemente cancerogénicos) durante la preparación y almacenamiento de las formas de dosificación correspondientes y que la formación de dichos N-óxidos y otros productos de descomposición puede suprimirse mediante la presencia de cantidades adecuadas de ácido (B) en las formas de dosificación farmacéutica según la invención.

10

De esta manera, la estabilidad de almacenamiento incrementada del ingrediente farmacológicamente activo (A) se refleja en una reducción de las impurezas, en caso de encontrarse presentes, y en una menor reducción de la cantidad de ingrediente farmacológicamente activo (A) durante el almacenamiento, en caso de producirse alguna, respectivamente.

15

Aunque sin respaldo teórico, el ácido (B) aparentemente influye sobre el valor de micro-pH de la formulación farmacéutica, incrementando de esta manera de algún modo la estabilidad de almacenamiento de la misma. De esta manera, respecto a la estabilidad de almacenamiento del ingrediente farmacológicamente activo, el efecto estabilizador del ácido (B) podría correlacionarse con el valor de pK_A del fármaco sensible a la oxidación. Por ejemplo, el valor de pK_A de la oximorfona es 8,3. Las formulaciones convencionales de oximorfona, que son resistentes a la manipulación debido a su resistencia incrementada a la rotura pero que no muestran la vida de almacenamiento deseada, proporcionan un valor de pH de aproximadamente 7,5 al dispersarlas en agua. Bajo estas condiciones, se encuentra presente una cantidad considerable de oximorfona en forma de base libre (es decir, no se encuentra protonada), que podría ser más sensible a la oxidación que la forma salina (protonada).

20

25

Este concepto se encuentra adicionalmente corroborado por el hecho de que, en ausencia de ácido (B), las formas de dosificación tienden a presentar un color beige amarillento, mientras que la presencia de ácido (B) conduce a tabletas más blancas, por ejemplo incoloras. De esta manera, la presencia de ácido (B) podría reducir el valor de pH dentro de la forma de dosificación, mejorando de esta manera la resistencia del fármaco y/o polímero frente a la degradación oxidativa.

30

Aparentemente la naturaleza ácida del ácido (B) es responsable de su efecto estabilizador, pero de ninguna otra propiedad. Este concepto resulta corroborado por el hecho de que tanto los ácidos inorgánicos como los orgánicos incrementan la estabilidad de almacenamiento de la forma de dosificación.

35

Inesperadamente se ha encontrado que los excipientes farmacéuticos que se utilizan convencionalmente para mejorar la resistencia del fármaco frente a la degradación oxidativa, particularmente determinados antioxidantes, por ejemplo el α -tocoferol, pueden resultar contraproducentes y deteriorar, no mejorar, la resistencia del fármaco frente a la degradación oxidativa.

40

[Escribir texto]

000012

La figura 1 muestra el perfil de liberación *in vitro* de las formas de dosificación farmacéutica según los ejemplos inventivos L1 y L3, y según los ejemplos comparativos L2 y L4.

La forma de dosificación farmacéutica según la invención se encuentra termoformada, preferentemente mediante extrusión, aunque pueden utilizarse otros métodos de termoformado para preparar la forma de dosificación farmacéutica según la invención, tales como el moldeo por prensa a temperatura elevada o el calentamiento de tabletas fabricadas mediante compresión convencional en una primera etapa y después calentamiento por encima de la temperatura de ablandamiento del polímero presente en la tableta en una segunda etapa para formar tabletas duras. A este respecto, el termoformado se refiere a la formación o moldeo de una masa tras la aplicación de calor. En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica se termoforma mediante extrusión por fusión en caliente.

Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica es una masa monolítica. La forma de dosificación farmacéutica preferentemente se prepara mediante extrusión por fusión en caliente. Los filamentos extrusionados por fusión preferentemente se cortan formando monolitos, que después preferentemente se conforman como tabletas. A este respecto, el término "tabletas" preferentemente no debe entenderse como formas de dosificación preparadas mediante compresión de polvos o gránulos (compresión) sino como extruidos conformados.

La forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene, como componente (A), un ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente un ingrediente farmacológicamente activo sensible a la oxidación. Para el propósito de la memoria, la expresión ingrediente farmacológicamente activo (A) también incluye la base libre y las sales fisiológicamente aceptables de la misma.

Para el propósito de la memoria, la expresión ingrediente farmacológicamente activo sensible a la oxidación incluye todos los ingredientes farmacológicamente activos que contienen uno o más grupos funcionales que resultan oxidados durante el proceso de degradación oxidativa. Los grupos funcionales la oxidación de los cuales puede provocar que un ingrediente farmacológicamente activo sea inestable frente a la oxidación, son dobles enlaces, así como los grupos aldehído, ceto, grupos hidroxilo, éter, endiol, fenol y amino.

La forma de dosificación según la invención en particular preferentemente contiene uno o más ingredientes farmacológicamente activos (A) seleccionados de entre el grupo que consiste de

- agentes destinados al tratamiento y prevención de enfermedades del sistema alimentario y del metabolismo [A], en particular preparaciones estomatológicas [A01]; agentes destinados al tratamiento y prevención de trastornos relacionados con el ácido [02]; agentes destinados al tratamiento y prevención de trastornos funcionales del tracto gastrointestinal [A03]; antagonistas de la serotonina 5HT3 [A04AA]; preparaciones antihistamina [A04AB]; agentes para la terapia biliar y hepática [A05]; laxantes [A06]; antiinfecciosos intestinales [A07A]; adsorbentes intestinales [A07B]; electrolitos con carbohidratos [A07C]; agentes antiinflamatorios intestinales [A07E]; antidiarreicos microbianos [A07F]; digestivos, incluyendo enzimas [A09]; fármacos utilizados en la diabetes [A10]; vitaminas [A11]; minerales [A12]; agentes anabólicos para aplicaciones sistémicas [A14] y estimuladores del apetito [A15];

- agentes destinados al tratamiento y prevención de enfermedades de la sangre y órganos formadores de sangre [B], en particular agentes antitrombóticos [B01], antihemorrágicos [B02], preparaciones antianémicas [B03] y otros agentes hematológicos [B06];

5 - agentes destinados al tratamiento y prevención de enfermedades del sistema cardiovascular [C], en particular agentes para la terapia cardíaca [C01], antihipertensivos [C02], diuréticos [C03], vasodilatadores periféricos [C04], vasoprotectores [C05], antihipotensores [C06A], antagonistas β -adrenérgicos [C07], bloqueantes de los canales del calcio [C08], agentes que actúan sobre el sistema de la renina-angiotensina [C09] y agentes reductores de lípidos [C10];

10 - compuestos dermatológicos [D], en particular antifúngicos para la utilización sistémica [D01B], antisoriáticos para la utilización sistémica [D05B], preparaciones antiacné para la utilización sistémica [D10B];

15 - agentes destinados al tratamiento y prevención de enfermedades del sistema genitourinario y hormonas sexuales [G], en particular antiinfecciosos y antisépticos ginecológicos [G01], oxitócicos [G02A], simpatomiméticos de inhibición del trabajo del parto [G02CA], inhibidores de la prolactina [G02CB], anticonceptivos hormonales para la utilización sistémica [G03] y compuestos urológicos [G04];

20 - preparaciones de hormona sistémica, excluyendo las hormonas sexuales y las insulinas [H], en particular las hormonas pituitaria e hipotalámica y análogos [H01], corticoesteroides para la utilización sistémica [H02], preparaciones tiroideas [H03], hormonas pancreáticas [H04] y agentes de regulación de la homeostasis del calcio [H05];

25 - antiinfecciosos para la utilización sistémica [J], en particular antibióticos para la utilización sistémica [J01], antimicóticos para la utilización sistémica [J02], antimicobacterianos [J04], antivíricos para la utilización sistémica [J05], sueros inmunológicos e inmunoglobulinas [J06] y vacunas [J07];

30 - agentes antineoplásicos e inmunomoduladores [L] (en particular agentes antineoplásicos [L01], agentes para la terapia endocrina [L02], inmunoestimuladores [L03] y agentes inmunosupresores [L04]);

35 - agentes destinados al tratamiento y prevención de enfermedades del sistema musculoesquelético [M], en particular agentes antiinflamatorios y antirreumáticos [M01], relajantes musculares de acción periférica [M03A], relajantes musculares de acción directa [M03C], preparaciones antigota [M04] y agentes destinados al tratamiento de las enfermedades óseas [M05];

40 - agentes destinados al tratamiento y prevención de enfermedades del sistema nervioso [N], en particular el ácido salicílico y derivados del mismo [N02BA], pirazolonas [N02BB], anilidas [N02BE], alcaloides del ergot [N02CA], derivados corticoesteroides [N02CB], agonistas selectivos de la serotonina 5HT₁ [N02CC], derivados de la hidantoína [N03AB], derivados de la oxazolidina [N03AC], derivados de la succinimida [N03AD], derivados de la carboxamida [N03AF], derivados de ácidos grasos [N03AG], fármacos antiparquinsonianos [N04], antipsicóticos [N05A], antidepresivos [N06A], fármacos antidemencia [N06D], parasimpatomiméticos [N07A] y preparaciones antivértigo [N07C];

000014

[Escribir texto]

- productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes [P], en particular antiprotozoarios [P01], antihelmínticos [P02] y ectoparasitocidas, incluyendo escabicidas, insecticidas y repelentes [P03];

- agentes destinados al tratamiento y prevención de enfermedades del sistema respiratorio [R], en particular preparaciones nasales [R01], preparaciones para la garganta [R02], fármacos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias [R03], expectorantes, excluyendo combinaciones con supresores de la tos [R05C] y antihistamínicos para la utilización sistémica [R06];

- agentes destinados al tratamiento y prevención de enfermedades de los órganos sensoriales [S], en particular compuestos otológicos [S02]; y

- productos de la dieta general [V06] y radiofarmacéuticos terapéuticos [V10],

en los que las abreviaturas indicadas entre corchetes en la presente memoria (y en lo sucesivo) corresponden al Índice ATC tal como es utilizado por la OMS para clasificar las sustancias farmacéuticas (versión preferente: 2010).

En una realización preferente, la forma de dosificación según la invención contiene uno o más ingredientes farmacológicamente activos (A) seleccionados de entre el grupo que consiste de agentes para la terapia cardíaca [C01], preferentemente seleccionados de entre el grupo que consiste de glucósidos cardíacos [C01A], antiarrítmicos, clases i e iii [C01B], estimulantes cardíacos, excluyendo los glucósidos cardíacos [C01C], vasodilatadores utilizados en enfermedades cardíacas [C01D] y otras preparaciones cardíacas [C01E].

En otra realización preferente, la forma de dosificación según la invención contiene uno o más ingredientes farmacológicamente activos (A) seleccionados de entre el grupo que consiste de antihipertensivos [C02], preferentemente seleccionados de entre el grupo que consiste de agentes antiadrenérgicos de acción central [C02A], agentes antiadrenérgicos bloqueantes ganglionares [C02B], agentes antiadrenérgicos de acción periférica [C02C], agentes que actúan sobre los músculos lisos arteriales [C02D], otros antihipertensivos [C02K], antihipertensivos y diuréticos en combinación [C02] y combinaciones de antihipertensivos en atc-gr. C02 [C02N].

En todavía otra realización preferente, la forma de dosificación según la invención contiene uno o más ingredientes farmacológicamente activos (A) seleccionados de entre el grupo que consiste de diuréticos [C03], preferentemente seleccionados de entre el grupo que consiste de diuréticos de techo bajo incluyendo tiazidas [C03A], diuréticos de techo bajo excluyendo tiazidas [C03B], diuréticos de techo alto [C03C], agentes ahorradores de potasio [C03D], diuréticos y agentes ahorradores de potasio en combinación [C03E] y otros diuréticos [C03X].

En todavía otra realización preferente, la forma de dosificación según la invención contiene uno o más ingredientes farmacológicamente activos (A) seleccionados de entre el grupo que consiste de vasodilatadores periféricos [C04], preferentemente seleccionados de entre el grupo que consiste de vasodilatadores periféricos [C04A].

En otra realización preferente, la forma de dosificación según la invención contiene uno o más ingredientes farmacológicamente activos (A) seleccionados de entre el grupo que consiste de vasoprotectores [C05], preferentemente seleccionados de entre el grupo que consiste de agentes destinados al tratamiento de las

[Escribir texto]

000015

hemorroides y fisuras anales para la utilización tópica [C05A], la terapia antivarices [C05B] y los agentes estabilizadores de capilares [C05C].

5 En todavía otra realización preferente, la forma de dosificación según la invención contiene uno o más ingredientes farmacológicamente activos (A) seleccionados de entre el grupo que consiste de antihipotensores [C06A].

10 En todavía otra realización preferente, la forma de dosificación según la invención contiene uno o más ingredientes farmacológicamente activos (A) seleccionados de entre el grupo que consiste de antagonistas D-adrenérgicos [C07], preferentemente seleccionados de entre el grupo que consiste de agentes beta-bloqueantes [C07A], agentes beta-bloqueantes y tiazidas [C07B], agentes beta-bloqueantes y otros diuréticos [C07C], agentes beta-bloqueantes, tiazidas y otros diuréticos [C07D], agentes beta-bloqueantes y vasodilatadores [C07E] y agentes beta-bloqueantes y otros antihipertensivos [C07F].

15 En otra realización preferente, la forma de dosificación según la invención contiene uno o más ingredientes farmacológicamente activos (A) seleccionados de entre el grupo que consiste de bloqueantes de los canales del calcio [C08], preferentemente seleccionados de entre el grupo que consiste de bloqueantes selectivos de los canales del calcio con efectos principalmente vasculares [C08C], bloqueantes selectivos de los canales del calcio con efectos cardiacos directos [C08D], bloqueantes no selectivos de los canales del calcio [C08E] y bloqueantes de los canales del calcio y diuréticos [C08G].

20 En todavía otra realización preferente, la forma de dosificación según la invención contiene uno o más ingredientes farmacológicamente activos (A) seleccionados de entre el grupo que consiste de agentes que actúan sobre el sistema de la renina-angiotensina [C09], preferentemente seleccionados de entre el grupo que consiste de inhibidores de la ACE, inhibidores de la ACE solos [C09A], combinaciones de inhibidores de la ACE [C09B],
25 antagonistas de la angiotensina II solos [C09C], combinaciones de antagonistas de la angiotensina II [C09D] y otros agentes que actúan sobre el sistema de la renina-angiotensina [C09X].

30 En todavía otra realización preferente, la forma de dosificación según la invención contiene uno o más ingredientes farmacológicamente activos (A) seleccionados de entre el grupo que consiste de agentes reductores de los lípidos [C10], preferentemente seleccionados de entre el grupo que consiste de agentes modificadores de los lípidos por sí solos [C10A] y combinaciones de agentes modificadores de los lípidos [C10B].

35 En una realización preferente, el ingrediente farmacológicamente activo (A) es un inhibidor del enzima conversor de la angiotensina (ACE), más preferentemente un inhibidor de la ACE seleccionado de entre el grupo que consiste de benzepril, captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril y zofenopril.

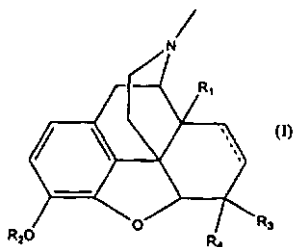
40 En otra realización preferente, el ingrediente farmacológicamente activo es un opioide, más preferentemente un opioide sensible a la oxidación, todavía más preferentemente oximorfona u oxicodona.

Según el índice ATC, los opioides se clasifican en alcaloides naturales del opio, derivados de fenilpiperidina, derivados de difenilpropilamina, derivados de benzomorfolano, derivados de oripavina, derivados de morfinano y otros. Son ejemplos de alcaloides del opio natural, morfina, opio, hidromorfona, nicomorfina, oxicodona, dihidromorfona, [Escribir texto]

diamorfina, papaveretum y codeína. Son opioides (A) adicionales, por ejemplo, etilmorfina, hidrocodona, oximorfona y los derivados fisiológicamente aceptables de los mismos o compuestos, preferentemente las sales y solvatos de los mismos, preferentemente los hidroclozuros de los mismos, enantiómeros, estereoisómeros, diastereómeros y racematos fisiológicamente aceptables y los derivados fisiológicamente aceptables de los mismos, preferentemente éteres, ésteres o amidas.

Entre los opioides adicionales preferentes se incluyen N-(1-metil-2-piperidinoetil)-N-(2-piridil)propionamida, (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol, (1R,2R,4S)-2-(dimetilamino)-metil-4-(p-fluorobenciloxi)-1-(m-metoxifenil)ciclohexanol, (1R,2R)-3-(2-dimetil-aminometil-ciclohexil)fenol, (1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol, (2R,3R)-1-dimetilamino-3(3-metoxifenil)-2-metil-pentán-3-ol, (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-ciclohexán-1,3-diol, preferentemente en forma de racemato, 2-(4-isobutil-fenil)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)fenilo, 2-(6-metoxi-naftalén-2-il)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)fenilo, 2-(4-isobutil-fenil)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)-fenilo, 2-(6-metoxi-naphthalen-2-il)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)-fenilo, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenil éster de ácido (RR-SS)-2-acetoxi-4-trifluorometil-benzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenil éster de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-trifluorometil-benzoico, (3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenil éster de ácido (RR-SS)-4-cloro-2-hidroxi-benzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenil éster de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metil-benzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenil éster de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metoxi-benzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenil éster de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-5-nitro-benzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenil éster de ácido (RR-SS)-2',4'-difluoro-3-hidroxi-bifenil-4-carboxílico, 1,1-(3-dimetilamino-3-fenil-pentametilén)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol, en particular el hemicitrato del mismo; 1,1-[3-dimetilamino-3-(2-tienil)pentametilén]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol, en particular el citrato del mismo; y 1,1-[3-dimetilamino-3-(2-tienil)pentametilén]-1,3,4,9-tetra-hidropirano[3,4-b]-6-fluoro-indol, en particular el hemicitrato del mismo, y compuestos estereoisoméricos correspondientes, en cada caso los derivados correspondientes de los mismos, enantiómeros, estereoisómeros, diastereómeros y racematos fisiológicamente aceptables de los mismos, por ejemplo éteres, ésteres o amida, y en cada caso los compuestos fisiológicamente aceptables de los mismos, en particular las sales y solvatos de los mismos, por ejemplo los hidroclozuros.

Los opioides preferentes presentan la fórmula general (I):



en la que:

R^1 es -H, -OH o -O-alquilo C_{1-6} .

R^2 es -H o alquilo C_{1-6} .

000017

[Escribir texto]

R^3 es -H o -OH y R^4 es -H, o R^3 y R^4 conjuntamente son =O, y

---- es un doble enlace opcional,

5 o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

Entre los opioides particularmente preferentes se incluyen oximorfona, oxicodona, hidromorfona y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

10 Sin embargo, en otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención no contiene ningún opioide, preferentemente ningún opioide sensible a la oxidación, tal como se ha definido anteriormente.

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

15 Preferentemente, su contenido se encuentra comprendido dentro del intervalo de entre 0,01% y 80% en peso, más preferentemente de entre 0,1% y 50% en peso, todavía más preferentemente de entre 1% y 25% en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica. En una realización preferente, el contenido de ingrediente farmacológicamente activo (A) se encuentra comprendido dentro del intervalo de $7\pm6\%$ en peso, más
20 preferentemente de $7\pm5\%$ en peso, todavía más preferentemente de $5\pm4\%$ en peso, de $7\pm4\%$ en peso o de $9\pm4\%$ en peso, todavía más preferentemente de $5\pm3\%$ en peso, de $7\pm3\%$ en peso o de $9\pm3\%$ en peso, y en particular de $5\pm2\%$ en peso, de $7\pm2\%$ en peso o de $9\pm2\%$ en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica. En otra realización preferente, el contenido de ingrediente farmacológicamente activo (A) se encuentra comprendido dentro del intervalo de entre $11\pm10\%$ en peso, más preferentemente de $11\pm9\%$ en peso, todavía más
25 preferentemente de $9\pm6\%$ en peso, de $11\pm6\%$ en peso, de $13\pm6\%$ en peso o de $15\pm4\%$ en peso, y en particular de $11\pm2\%$ en peso, de $13\pm2\%$ en peso o de $15\pm2\%$ en peso, basados en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica. En una realización preferente adicional, el contenido de ingrediente farmacológicamente activo (A) se encuentra comprendido dentro del intervalo de $20\pm6\%$ en peso, más preferentemente de $20\pm5\%$ en peso, todavía más preferentemente de $20\pm4\%$ en peso, todavía más preferentemente de $20\pm3\%$ en peso, y en particular de $20\pm2\%$
30 en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

Preferentemente, la cantidad total de ingrediente farmacológicamente activo (A) que se encuentra contenido en la forma de dosificación farmacéutica se encuentra comprendida en el intervalo de entre 0,01 y 200 mg, más preferentemente de entre 0,1 y 190 mg, todavía más preferentemente de entre 1,0 y 180 mg, todavía más
35 preferentemente de entre 1,5 y 160 mg, todavía más preferentemente de entre 2,0 y 100 mg, y en particular de entre 2,5 y 80 mg.

En una realización preferente, el ingrediente farmacológicamente activo (A) se encuentra contenido en la forma de dosificación en una cantidad de 7,5±5 mg, 10±5 mg, 20±5 mg, 30±5 mg, 40±5 mg, 50±5 mg, 60±5 mg, 70±5 mg,
40 80±5 mg, 90±5 mg, 100±5 mg, 110±5 mg, 120±5 mg, 130±5, 140±5 mg, 150±5 mg ó 160±5 mg. En otra realización preferente, el ingrediente farmacológicamente activo (A) se encuentra contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de 5±2,5 mg, 7,5±2,5 mg, 10±2,5 mg, 15±2,5 mg, 20±2,5 mg, 25±2,5 mg, 30±2,5 mg, 35±2,5 mg, 40±2,5 mg, 45±2,5 mg, 50±2,5 mg, 55±2,5 mg, 60±2,5 mg, 65±2,5 mg, 70±2,5 mg, 75±2,5 mg, 80±2,5
[Escribir texto]

000018

mg, 85±2,5 mg, 90±2,5 mg, 95±2,5 mg, 100±2,5 mg, 105±2,5 mg, 110±2,5 mg, 115±2,5 mg, 120±2,5 mg, 125±2,5 mg, 130±2,5 mg, 135±2,5 mg, 140±2,5 mg, 145±2,5 mg, 150±2,5 mg, 155±2,5 mg ó 160±2,5 mg.

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

- 15 En otra realización particularmente preferente, el ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, es la oximorfona, preferentemente la sal HCl de la misma, y la forma de dosificación farmacéutica se adapta para la administración de dos veces al día. En la presente realización, el ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, preferentemente se encuentra contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de entre 5 y 80 mg. En otra realización particularmente preferente, el ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, es la oxicodona, preferentemente la sal HCl de la misma, y la forma de dosificación farmacéutica se encuentra adaptada para la administración de una vez al día. En la presente
- 20 realización, el ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, se encuentra contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de entre 10 y 320 mg.

- 25 En todavía otra realización particularmente preferente, el ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, es la hidromorfona, preferentemente la sal HCl de la misma, y la forma de dosificación farmacéutica se encuentra adaptada para la administración de dos veces al día. En la presente realización, el ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, preferentemente se encuentra contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de entre 2 y 52 mg. En otra realización particularmente preferente, el ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, es la hidrocodona, preferentemente la sal HCl de la misma, y la forma de dosificación farmacéutica se encuentra adaptada para la
- 30 administración de una vez al día. En la presente realización, el ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, se encuentra contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad de entre 4 y 104 mg.

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

- 40 Preferentemente, tras el almacenamiento durante 4 semanas a 40°C y 75% de humedad relativa, el contenido de ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente opioide, alcanza por lo menos 98,0%, más preferentemente por lo menos 98,5%, todavía más preferentemente por lo menos 99,0%, todavía más preferentemente por lo menos 99,2%, todavía más preferentemente por lo menos 99,4% y en particular por lo menos 99,6%, de su contenido original antes del almacenamiento. Los métodos adecuados para medir el contenido de ingrediente farmacológicamente activo (A) en la forma de dosificación farmacéutica son conocidos por el experto en la materia. A este respecto, se hace referencia al Eur. Ph. o al USP, especialmente el análisis de HPLC de fase
- [Escribir texto]

000019

reversa. Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica se almacena en recipientes cerrados, preferentemente sellados, preferentemente tal como se describe en la sección experimental, más preferentemente estando dotado de un secuestrador de oxígeno, en particular con un secuestrador de oxígeno que resulta eficaz incluso con una humedad relativa reducida.

5

Preferentemente, tras el almacenamiento durante 4 semanas a 40°C y 75% de humedad relativa, el contenido del material de matriz, preferentemente óxido de polialquileno (C), alcanza por lo menos 98,0%, más preferentemente por lo menos 98,5%, todavía más preferentemente por lo menos 99,0%, todavía más preferentemente por lo menos 99,2%, todavía más preferentemente por lo menos 99,4% y en particular por lo menos 99,6%, de su contenido original antes del almacenamiento. Los métodos adecuados para medir el contenido del óxido de polialquileno (C) en la forma de dosificación farmacéutica son conocidos por el experto en la materia. A este respecto, se hace referencia al Eur. Ph. o al USP, especialmente el análisis de HPLC de fase reversa.

10

15

Preferentemente, tras el almacenamiento durante 4 semanas a 40°C y 75% de humedad relativa, el peso molecular medio en peso del óxido de polialquileno (C) alcanza por lo menos 70%, más preferentemente por lo menos 75%, todavía más preferentemente por lo menos 80%, todavía más preferentemente por lo menos 85%, todavía más preferentemente por lo menos 90% y en particular por lo menos 95%, de su contenido original antes del almacenamiento.

20

Los métodos adecuados para determinar el peso molecular medio en peso del óxido de polialquileno (C) en la forma de dosificación farmacéutica son conocidos por el experto en la materia. El cambio del peso molecular medio en peso del óxido de polialquileno (C) puede evaluarse, por ejemplo, mediante mediciones de la viscosidad tras el hinchado de la forma de dosificación.

25

Inesperadamente se ha encontrado que el ácido (B) no sólo mejora la estabilidad de almacenamiento de la forma de dosificación, sino que también mejora la procesabilidad de los excipientes farmacéuticos, preferentemente el óxido de polialquileno (C) durante la preparación, particularmente durante el curso del termoformado, tal como la extrusión por fusión en caliente. Existen datos experimentales comparativos de que, debido a la presencia de ácido (B), la reducción de la viscosidad del polímero (C) que se produce típicamente durante la extrusión por fusión en caliente, se reduce sustancialmente en presencia del ácido (B) en cantidades adecuadas.

30

Preferentemente, la forma de dosificación según la invención contiene ácido (B) en una cantidad para que, durante el curso de la extrusión por fusión en caliente de todos los excipientes e ingredientes, la viscosidad del gel de un gel homogéneo preparado a partir de la forma de dosificación alcance por lo menos 50%, más preferentemente por lo menos 60%, todavía más preferentemente por lo menos 70%, todavía más preferentemente por lo menos 80%, todavía más preferentemente por lo menos 85%, todavía más preferentemente por lo menos 90% y en particular por lo menos 95% de la viscosidad de gel de un gel homogéneo preparado a partir de una mezcla de todos los excipientes e ingredientes de la forma de dosificación pero que no ha sido extruida por fusión en caliente. Además, la forma de dosificación según la invención preferentemente contiene ácido (B) en una cantidad para que, tras el almacenamiento de la forma de dosificación durante 3 meses bajo condiciones de almacenamiento acelerado, la viscosidad de gel de un gel homogéneo preparado a partir de la forma de dosificación alcanza por lo menos 50%, más preferentemente por lo menos 60%, todavía más preferentemente por lo menos 70%, todavía más preferentemente por lo menos 80%, todavía más preferentemente por lo menos 85%, todavía más preferentemente por lo menos 90%, todavía más preferentemente por lo menos 95% de la viscosidad de gel de un gel homogéneo preparado a partir de una mezcla de todos los excipientes e ingredientes de la forma de dosificación pero que no ha sido extruida por fusión en caliente.

40

[Escribir texto]

000020

por lo menos 90%, y en particular por lo menos 95% de la viscosidad de gel de un gel homogéneo preparado a partir de la forma de dosificación previamente al almacenamiento. Preferentemente, las condiciones de extrusión se definen tal como en la sección experimental. Durante la preparación del gel homogéneo, la forma de dosificación preferentemente se suspende en una cantidad suficiente de agua para que, a las condiciones ambientales (viscosímetro giratorio), la viscosidad del gel homogéneo resultante sea de aproximadamente 500 mPa·s a 40 s⁻¹ (intervalo de linealidad). Tras determinar la cantidad adecuada de agua en ensayos preliminares, seguidamente se llevan a cabo todos los ensayos comparativos bajo condiciones idénticas.

Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica se almacena en recipientes cerrados, preferentemente sellados, preferentemente tal como se describe en la sección experimental, más preferentemente estando dotado de un secuestrador de oxígeno, en particular con un secuestrador de oxígeno que resulta eficaz incluso con una humedad relativa reducida.

La forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene, como componente (B), un ácido fisiológicamente aceptable libre en una proporción comprendida entre 0,001% y 5,0% en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

El ácido (B) puede ser orgánico o inorgánico, líquido o sólido. Los ácidos sólidos resultan preferentes, particularmente los ácidos orgánicos o inorgánicos cristalinos.

El ácido (B) se encuentra libre. Lo anterior significa que los grupos funcionales ácidos del ácido (B) no son conjuntamente constituyentes de una sal del ingrediente farmacológicamente activo (A). En el caso de que el ingrediente farmacológicamente activo (A) se encuentre presente en forma de sal de un ácido, por ejemplo en forma de hidrocloreto, la forma de dosificación farmacéutica según la invención preferentemente contiene como componente (B) otro ácido químicamente diferente que no se encuentra presente como constituyente de la sal del ingrediente farmacológicamente activo (A). En otras palabras, los monoácidos que forman una sal con el ingrediente farmacológicamente activo (A) no deben considerarse ácidos libres (B) según la presente invención. En el caso de que el ácido (B) presente más de un único grupo funcional ácido (por ejemplo ácido fosfórico), el ácido (B) puede encontrarse presente como constituyente de una sal del ingrediente farmacológicamente activo (A), con la condición de que por lo menos uno de los grupos funcionales ácidos del ácido (B) no se encuentre implicado en la formación de la sal, es decir, se encuentre libre. Preferentemente, sin embargo, cada grupo funcional ácido del ácido (B) no se encuentra implicado en la formación de una sal con el ingrediente farmacológicamente activo (A). También resulta posible, sin embargo, que el ácido libre (B) y el ácido que forma una sal con el ingrediente farmacológicamente activo (A) sean idénticos. Bajos estas circunstancias, el ácido preferentemente se encuentra presente en exceso molar respecto al ingrediente farmacológicamente activo (A).

En una realización preferente, el ácido (B) contiene por lo menos un grupo funcional ácido (por ejemplo -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OH y similares) que presenta un valor pK_A comprendido en el intervalo de 2,00±1,50, más preferentemente de 2,00±1,25, todavía más preferentemente de 2,00±1,00, todavía más preferentemente de 2,00±0,75, todavía más preferentemente de 2,00±0,50, y en particular de 2,00±0,25. En otra realización preferente, el ácido contiene por lo menos un grupo funcional ácido que presenta un valor pK_A comprendido en el intervalo de 2,25±1,50, más preferentemente de 2,25±1,25, todavía más preferentemente de 2,25±1,00, todavía más preferentemente de 2,25±0,75, todavía más preferentemente de 2,25±0,50, y en particular de 2,25±0,25. [Escribir texto]

000021

realización preferente, el ácido (B) contiene por lo menos un grupo funcional ácido que presenta un valor pK_A comprendido en el intervalo de $2,50 \pm 1,50$, más preferentemente de $2,50 \pm 1,25$, todavía más preferentemente de $2,50 \pm 1,00$, todavía más preferentemente de $2,50 \pm 0,75$, todavía más preferentemente de $2,50 \pm 0,50$, y en particular de $2,50 \pm 0,25$. En otra realización preferente, el ácido (B) contiene por lo menos un grupo funcional ácido que

5 presenta un valor pK_A comprendido en el intervalo de $2,75 \pm 1,50$, más preferentemente de $2,75 \pm 1,25$, todavía más preferentemente $2,75 \pm 1,00$, todavía más preferentemente $2,75 \pm 0,75$, todavía más preferentemente $2,75 \pm 0,50$, y en particular $2,75 \pm 0,25$. En otra realización preferente, el ácido (B) contiene por lo menos un grupo funcional ácido que

10 presenta un valor pK_A comprendido en el intervalo de $3,00 \pm 1,50$, más preferentemente de $3,00 \pm 1,25$, todavía más preferentemente $3,00 \pm 1,00$, todavía más preferentemente de $3,00 \pm 0,75$, todavía más preferentemente de $3,00 \pm 0,50$, y en particular de $3,00 \pm 0,25$. En todavía otra realización preferente, el ácido (B) contiene por lo menos un grupo funcional ácido que presenta un valor pK_A comprendido en el intervalo de $3,25 \pm 1,50$, más preferentemente de $3,25 \pm 1,25$, todavía más preferentemente de $3,25 \pm 1,00$, todavía más preferentemente de $3,25 \pm 0,75$, todavía más preferentemente de $3,25 \pm 0,50$, y en particular de $3,25 \pm 0,25$.

15 En todavía otra realización preferente, el ácido (B) contiene por lo menos un grupo funcional ácido que presenta un valor pK_A comprendido en el intervalo de $4,50 \pm 1,50$, más preferentemente de $4,50 \pm 1,25$, todavía más preferentemente de $4,50 \pm 1,00$, todavía más preferentemente de $4,50 \pm 0,75$, todavía más preferentemente de $4,50 \pm 0,50$, y en particular de $4,50 \pm 0,25$. En todavía otra realización preferente, el ácido (B) contiene por lo menos un grupo funcional ácido que presenta un valor pK_A comprendido en el intervalo de $4,75 \pm 1,50$, más preferentemente de

20 $4,75 \pm 1,25$, todavía más preferentemente de $4,75 \pm 1,00$, todavía más preferentemente de $4,75 \pm 0,75$, todavía más preferentemente de $4,75 \pm 0,50$, y en particular de $4,75 \pm 0,25$. En todavía otra realización preferente, el ácido (B) contiene por lo menos un grupo funcional ácido que presenta un valor pK_A comprendido en el intervalo de $5,00 \pm 1,50$, más preferentemente de $5,00 \pm 1,25$, todavía más preferentemente de $5,00 \pm 1,00$, todavía más preferentemente de $5,00 \pm 0,75$, todavía más preferentemente de $5,00 \pm 0,50$, y en particular de $5,00 \pm 0,25$.

25 Preferentemente, el ácido (B) es un ácido orgánico carboxílico o sulfónico, particularmente un ácido carboxílico. Los ácidos multicarboxílicos y/o hidroxicarboxílicos resultan especialmente preferentes.

30 En el caso de los ácidos multicarboxílicos, las sales parciales de los mismos también deben considerarse ácidos multicarboxílicos, por ejemplo las sales parciales sódicas, potásicas o amónicas. Por ejemplo, el ácido cítrico es un ácido multicarboxílico que presenta tres grupos carboxilo. Con la condición de que quede por lo menos un grupo carboxilo protonado (por ejemplo dihidrogenocitrato sódico o hidrogenocitrato disódico), la sal debe considerarse un ácido multicarboxílico. Preferentemente, sin embargo, todos los grupos carboxilo del ácido multicarboxílico se encuentran protonados.

35 Preferentemente, el ácido (B) es de bajo peso molecular, es decir, no se encuentra polimerizado. Típicamente, el peso molecular del ácido (B) es inferior a 500 g/mol.

40 Entre los ejemplos de ácidos se incluyen los ácidos monocarboxílicos saturados e insaturados, los ácidos bicarboxílicos saturados e insaturados, los ácidos tricarboxílicos, los α -hidroxiácidos y beta-hidroxiácidos de ácidos monocarboxílicos, los α -hidroxiácidos y β -hidroxiácidos de ácidos bicarboxílicos, los α -hidroxiácidos y β -hidroxiácidos de ácidos tricarboxílicos, los cetoácidos, los α -cetoácidos, los β -cetoácidos de ácidos policarboxílicos, de ácidos polihidroximonocarboxílicos, de ácidos polihidroxibicarboxílicos y de ácidos polihidroxitricarboxílicos.

[Escribir texto]

000022

Preferentemente, el ácido (B) se selecciona de entre el grupo que consiste de ácido bencenosulfónico, ácido cítrico, ácido α -glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido propanoico, ácido succínico, ácido tartárico (D, L o DL), ácido tósico (ácido toluenosulfónico), ácido valérico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido láurico, ácido acético, ácido adípico, ácido glutárico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido etilsuccínico, ácido fumárico, ácido galactárico (ácido mícico), ácido D-glucurónico, ácido 2-oxoglutárico, ácido glicerofosfórico, ácido hipúrico, ácido isetiónico (ácido etanosulfónico), ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido maleínico, ácido 1-naftalén-disulfónico, ácido 2-naftalén-sulfónico, ácido piválico, ácido tereftálico, ácido tiocianico, ácido cólico, n-dodecilsulfato, ácido 3-hidroxi-2-naftoico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido oleico, ácido undecilénico, ácido ascórbico, ácido (+)-canfórico, ácido d-canforsulfónico, ácido dicloroacético, ácido etanosulfónico, ácido fórmico, ácido metanosulfónico, ácido nicotínico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido pícrico, ácido L-pirolglutámico, sacarina, ácido salicílico, ácido gentísico y/o ácido 4-acetamidobenzoico.

El contenido de ácido (B) se encuentra comprendido dentro del intervalo de entre 0,001% y 5,0% en peso, preferentemente de entre 0,005% y 2,5% en peso, más preferentemente de entre 0,01% y 2,0% en peso, todavía más preferentemente de entre 0,05% y 1,5% en peso, todavía más preferentemente de entre 0,1% y 1,0% en peso, y en particular de entre 0,2% y 0,9% en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

Preferentemente, el ácido (B) es un ácido multicarboxílico. Más preferentemente, el ácido multicarboxílico se selecciona de entre el grupo que consiste de ácido cítrico, ácido maleico y ácido fumárico.

Resulta particularmente preferente el ácido cítrico.

El ácido multicarboxílico, preferentemente el ácido cítrico, puede encontrarse presente en su forma anhidra, o en forma de solvato e hidrato, respectivamente, por ejemplo en forma de monohidrato.

En una realización preferente, el contenido de ácido (B), preferentemente el ácido cítrico, se encuentra comprendido en el intervalo de $0,2 \pm 0,18\%$ en peso, más preferentemente de $0,2 \pm 0,15\%$ en peso, todavía más preferentemente de $0,2 \pm 0,12\%$ en peso, todavía más preferentemente de $0,2 \pm 0,09\%$ en peso, todavía más preferentemente de $0,2 \pm 0,06\%$ en peso, y en particular de $0,2 \pm 0,03\%$ en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

En otra realización preferente, el contenido de ácido (B), preferentemente el ácido cítrico, se encuentra comprendido en el intervalo de $0,3 \pm 0,18\%$ en peso, más preferentemente de $0,3 \pm 0,15\%$ en peso, todavía más preferentemente de $0,3 \pm 0,12\%$ en peso, todavía más preferentemente de $0,3 \pm 0,09\%$ en peso, todavía más preferentemente de $0,3 \pm 0,06\%$ en peso, y en particular de $0,3 \pm 0,03\%$ en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

En todavía otra realización preferente, el contenido de ácido (B), preferentemente el ácido cítrico, se encuentra comprendido en el intervalo de $0,4 \pm 0,18\%$ en peso, más preferentemente de $0,4 \pm 0,15\%$ en peso, todavía más preferentemente de $0,4 \pm 0,12\%$ en peso, todavía más preferentemente de $0,4 \pm 0,09\%$ en peso, todavía más

[Escribir texto]

000023

preferentemente de $0,4\pm0,06\%$ en peso, y en particular de $0,4\pm0,03\%$ en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

5 En todavía otra realización preferente, el contenido de ácido (B), preferentemente el ácido cítrico, se encuentra comprendido en el intervalo de $0,5\pm0,18\%$ en peso, más preferentemente de $0,5\pm0,15\%$ en peso, todavía más preferentemente de $0,5\pm0,12\%$ en peso, todavía más preferentemente de $0,5\pm0,09\%$ en peso, todavía más preferentemente de $0,5\pm0,06\%$ en peso, y en particular de $0,5\pm0,03\%$ en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

10 En todavía otra realización preferente, el contenido de ácido (B), preferentemente el ácido cítrico, se encuentra comprendido en el intervalo de $0,6\pm0,18\%$ en peso, más preferentemente de $0,6\pm0,15\%$ en peso, todavía más preferentemente de $0,6\pm0,12\%$ en peso, todavía más preferentemente de $0,6\pm0,09\%$ en peso, todavía más preferentemente de $0,6\pm0,06\%$ en peso, y en particular de $0,6\pm0,03\%$ en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

15 En todavía otra realización preferente, el contenido de ácido (B), preferentemente el ácido cítrico, se encuentra comprendido en el intervalo de $0,7\pm0,18\%$ en peso, más preferentemente de $0,7\pm0,15\%$ en peso, todavía más preferentemente de $0,7\pm0,12\%$ en peso, todavía más preferentemente de $0,7\pm0,09\%$ en peso, todavía más preferentemente de $0,7\pm0,06\%$ en peso, y en particular de $0,7\pm0,03\%$ en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

20

En todavía otra realización preferente, el contenido de ácido (B), preferentemente el ácido cítrico, se encuentra comprendido en el intervalo de $0,8\pm0,18\%$ en peso, más preferentemente de $0,8\pm0,15\%$ en peso, todavía más preferentemente de $0,8\pm0,12\%$ en peso, todavía más preferentemente de $0,8\pm0,09\%$ en peso, todavía más preferentemente de $0,8\pm0,06\%$ en peso, y en particular de $0,8\pm0,03\%$ en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

25

En todavía otra realización preferente, el contenido de ácido (B), preferentemente el ácido cítrico, se encuentra comprendido en el intervalo de $0,85\pm0,18\%$ en peso, más preferentemente de $0,85\pm0,15\%$ en peso, todavía más preferentemente de $0,85\pm0,12\%$ en peso, todavía más preferentemente de $0,85\pm0,09\%$ en peso, todavía más preferentemente de $0,85\pm0,06\%$ en peso, y en particular de $0,85\pm0,03\%$ en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

30

En todavía otra realización preferente, el contenido de ácido (B), preferentemente el ácido cítrico, se encuentra comprendido en el intervalo de $0,9\pm0,18\%$ en peso, más preferentemente de $0,9\pm0,15\%$ en peso, todavía más preferentemente de $0,9\pm0,12\%$ en peso, todavía más preferentemente de $0,9\pm0,09\%$ en peso, todavía más preferentemente de $0,9\pm0,06\%$ en peso, y en particular de $0,9\pm0,03\%$ en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

35

40 En una realización preferente adicional, el contenido de ácido (B), preferentemente el ácido cítrico, se encuentra comprendido en el intervalo de $1,0\pm0,18\%$ en peso, más preferentemente de $1,0\pm0,15\%$ en peso, todavía más preferentemente de $1,0\pm0,12\%$ en peso, todavía más preferentemente de $1,0\pm0,09\%$ en peso, todavía más

[Escribir texto]

000024

preferentemente de $1,0 \pm 0,06\%$ en peso, y en particular de $1,0 \pm 0,03\%$ en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

La forma de dosificación farmacéutica según la invención comprende, como componente (C), un óxido de polialquileno (C) que presenta un peso molecular medio en peso, M_w , de por lo menos 200.000 g/mol, preferentemente de por lo menos 500.000 g/mol, más preferentemente de por lo menos 750.000 g/mol, todavía más preferentemente de por lo menos 1.000.000 g/mol, todavía más preferentemente de por lo menos 2.000.000 g/mol, y en particular comprendido en el intervalo de entre 500.000 y 15.000.000 g/mol.

Preferentemente, el óxido de polialquileno se selecciona de entre el grupo que consiste de óxido de polimetileno, óxido de polietileno y óxido de polipropileno, los copolímeros y mezclas de los mismos.

El óxido de polialquileno (C) puede comprender un único óxido de polialquileno que presenta un peso molecular medio particular, o una mezcla (mezcla uniforme) de diferentes polímeros, tal como dos, tres, cuatro o cinco polímeros, por ejemplo polímeros de la misma naturaleza química pero diferente peso molecular medio, polímeros de diferente naturaleza química pero el mismo peso molecular medio, o polímeros de diferente naturaleza química así como diferente peso molecular.

Para el propósito de la memoria, un polialquilenglicol presenta un peso molecular de hasta 20.000 g/mol, mientras que un óxido de polialquileno presenta un peso molecular superior a 20.000 g/mol. En una realización preferente, el peso medio de todos los pesos moleculares de todos los óxidos de polialquileno que se encuentran contenidos en la forma de dosificación farmacéutica es de por lo menos 200.000 g/mol. De esta manera, los polialquilenglicoles, en caso de encontrarse presente alguno, preferentemente no se consideran durante la determinación del peso molecular medio en peso del óxido de polialquileno (C).

Preferentemente, el contenido de óxido de polialquileno (C) se encuentra comprendido dentro del intervalo de entre 20% y 99% en peso, preferentemente de entre 25% y 95% en peso, más preferentemente de entre 30% y 90% en peso, todavía más preferentemente de entre 30% y 85% en peso, todavía más preferentemente de entre 30% y 80% en peso, y en particular de entre 30% y 75% en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica. En una realización preferente, el contenido de óxido de polialquileno es de por lo menos 20% en peso, más preferentemente de por lo menos 25% en peso, todavía más preferentemente de por lo menos 30% en peso, todavía más preferentemente de por lo menos 35% en peso, y en particular de por lo menos 40% en peso.

En una realización preferente, el contenido global de óxido de polialquileno (C) se encuentra comprendido en el intervalo de $25 \pm 20\%$ en peso, más preferentemente de $25 \pm 15\%$ en peso, todavía más preferentemente de $25 \pm 10\%$ en peso, y en particular de $25 \pm 5\%$ en peso. En otra realización preferente, el contenido global de óxido de polialquileno (C) se encuentra comprendido en el intervalo de $35 \pm 20\%$ en peso, más preferentemente de $35 \pm 15\%$ en peso, todavía más preferentemente de $35 \pm 10\%$ en peso, y en particular de $35 \pm 5\%$ en peso. En todavía otra realización preferente, el contenido global de óxido de polialquileno (C) se encuentra comprendido en el intervalo de $45 \pm 20\%$ en peso, más preferentemente de $45 \pm 15\%$ en peso, todavía más preferentemente de $45 \pm 10\%$ en peso, y en particular de $45 \pm 5\%$ en peso. En todavía otra realización preferente, el contenido global de óxido de polialquileno (C) se encuentra comprendido en el intervalo de $55 \pm 20\%$ en peso, más preferentemente de $55 \pm 15\%$ en peso, todavía más preferentemente de $55 \pm 10\%$ en peso, y en particular de $55 \pm 5\%$ en peso. En una realización preferente, el

[Escribir texto]

000025

contenido global de óxido de polialquileño (C) se encuentra comprendido en el intervalo de $65\pm 20\%$ en peso, más preferentemente de $65\pm 15\%$ en peso, todavía más preferentemente de $65\pm 10\%$ en peso, y en particular de $65\pm 5\%$ en peso. En una realización preferente, el contenido global de óxido de polialquileño (C) se encuentra comprendido en el intervalo de $75\pm 20\%$ en peso, más preferentemente de $75\pm 15\%$ en peso, todavía más preferentemente de $75\pm 10\%$ en peso, y en particular de $75\pm 5\%$ en peso. En una realización preferente, el contenido global de óxido de polialquileño (C) se encuentra comprendido en el intervalo de $80\pm 15\%$ en peso, todavía más preferentemente de $80\pm 10\%$ en peso, y en particular de $80\pm 5\%$ en peso.

En una realización preferente, el óxido de polialquileño (C) se encuentra homogéneamente distribuido en la forma de dosificación farmacéutica según la invención. Preferentemente, el óxido de polialquileño (C) forma una matriz en la que el opioide (A) se encuentra incluido. En una realización particularmente preferente, el opioide (A) y el óxido de polialquileño (C) se encuentran distribuidos de manera íntimamente homogénea en la forma de dosificación farmacéutica, de manera que la forma de dosificación farmacéutica no contiene ningún segmento en el que ni el opioide (A) se encuentra presente en ausencia de óxido de polialquileño (C) ni en el que el óxido de polialquileño (C) se encuentra presente en ausencia de opioide (A).

En el caso de que la forma de dosificación farmacéutica se recubra con una película, el óxido de polialquileño (C) preferentemente se distribuye homogéneamente en el núcleo de la forma de dosificación farmacéutica, es decir, el recubrimiento de película preferentemente no contiene óxido de polialquileño (C). Sin embargo, el recubrimiento de película sin modificación evidentemente puede contener uno o más polímeros que, sin embargo, preferentemente son diferentes del óxido de polialquileño (C) contenido en el núcleo.

El óxido de polialquileño (C) puede combinarse con uno o más polímeros diferentes seleccionados de entre el grupo que consiste de óxido de polialquileño, preferentemente óxido de polimetileno, óxido de polietileno, óxido de polipropileno; polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, policarbonato, poliestireno, polivinilpirrolidona, poli(alc)acrilato, poli(ácidos grasos hidroxí), tales como, por ejemplo, poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) (Biopol®), poli(ácido hidroxivalérico), policaprolactona, alcohol polivinílico, poliesteramida, succinato de polietileno, polilactona, poliglicólido, poliuretano, poliamida, poliláctido, poliacetal (por ejemplo polisacáridos opcionalmente con cadenas laterales modificadas), poliláctido/glicólido, polilactona, poliglicólido, poliortoéster, polianhídrido, polímeros en bloque de polietilenglicol y polibutilén-tereftalato (Polyactive®), polianhídrido (Polifeprosan), copolímeros de los mismos, copolímeros en bloque de los mismos, y mezclas de por lo menos dos de los polímeros indicados, o de otros polímeros que presenten las características anteriormente indicadas.

Preferentemente, la dispersión de peso molecular, M_w/M_n , del óxido de polialquileño (C) se encuentra comprendida en el intervalo de $2,5\pm 2,0$, más preferentemente de $2,5\pm 1,5$, todavía más preferentemente de $2,5\pm 1,0$, todavía más preferentemente de $2,5\pm 0,8$, todavía más preferentemente de $2,5\pm 0,6$, y en particular de $2,5\pm 0,4$.

El óxido de polialquileño (C) (material de partida) preferentemente presenta una viscosidad a 25°C de entre 30 y 17.600 cP, más preferentemente de entre 55 y 17.600 cP, todavía más preferentemente de entre 600 y 17.600 cP, y todavía más preferentemente de entre 4.500 y 17.600 cP, medido en una solución acuosa al 5% en peso utilizando un viscosímetro Brookfield modelo RVF (huso n° 2/velocidad de rotación: 2 rpm); de entre 400 y 4.000 cP, más preferentemente de entre 400 y 800 cP, o de entre 2.000 y 4.000 cP, medido en una solución acuosa al 2% en peso utilizando el viscosímetro anteriormente indicado (huso n° 1 ó 3/velocidad de rotación: 10 rpm); o de entre 1.650 y [Escribir texto]

000026

10.000 cP, más preferentemente de entre 1.650 y 5.500 cP, de entre 5.500 y 7.500 cP, o de entre 7.500 y 10.000 cP, medido en una solución acuosa al 1% en peso utilizando el viscosímetro anteriormente indicado (huso nº 2/velocidad de rotación: 2 rpm).

- 5 En una realización preferente según la invención, el óxido de polialquileno (C) que presenta un peso molecular medio en peso de por lo menos 200.000 g/mol se combina con por lo menos un polímero adicional, preferentemente, aunque no necesariamente, que también presenta un peso molecular medio en peso (M_w) de por lo menos 200.000 g/mol, seleccionado de entre el grupo que consiste de polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, policarbonato, poliestireno, poliacrilato, poli(ácidos grasos hidrox), policaprolactona, alcohol polivinílico, poliesteramida, succinato
- 10 de polietileno, polilactona, poliglicólido, poliuretano, polivinilpirrolidona, poliamida, poliláctido, poliláctido/glicólido, polilactona, poliglicólido, poliortoéster, polianhídrido, polímeros en bloque de polietilenglicol y tereftalato de polibutileno, polianhídrido, poliacetal, ésteres de celulosa, éteres de celulosa y copolímeros de los mismos. Los ésteres y éteres de celulosa resultan particularmente preferentes, por ejemplo metilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa y
- 15 similares.

En una realización preferente, dicho polímero adicional no es ni un óxido de polialquileno ni un polialquilenglicol. Sin embargo, la forma de dosificación farmacéutica puede contener polialquilenglicol, por ejemplo a modo de plastificador, aunque en este caso la forma de dosificación farmacéutica preferentemente es una mezcla ternaria de

20 polímeros: óxido de polialquileno (C) + polímero adicional + plastificador.

En una realización particularmente preferente, dicho polímero adicional es un éster o éter de celulosa hidrofílico, preferentemente hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC) o hidroxietilcelulosa (HEC), preferentemente que presenta una viscosidad media (preferentemente medida mediante viscosimetría capilar o

25 viscosimetría rotacional) de entre 1.000 y 150.000 mPa·s, más preferentemente de entre 3.000 y 150.000. En una realización preferente, la viscosidad media se encuentra comprendida en el intervalo de 110.000 ± 50.000 mPa·s, más preferentemente de 110.000 ± 40.000 mPa·s, todavía más preferentemente de 110.000 ± 30.000 mPa·s, todavía más preferentemente de 110.000 ± 20.000 mPa·s, y en particular de 100.000 ± 10.000 mPa·s.

30 En una realización preferente, la proporción en peso relativa de dicho óxido de polialquileno (C) y dicho polímero adicional se encuentra comprendida en el intervalo de entre 20:1 y 1:20, más preferentemente de entre 10:1 y 1:10, todavía más preferentemente de entre 7:1 y 1:5, todavía más preferentemente de entre 5:1 y 1:1, todavía más preferentemente de entre 4:1 y 1,5:1, y en particular de entre 3:1 y 2:1. En una realización preferente, la proporción en peso relativa de dicho óxido de polialquileno (C) y dicho polímero adicional se encuentra comprendida en el

35 intervalo de entre 10:1 y 5:1, más preferentemente de entre 8:1 y 5:1, más preferentemente de entre 7:1 y 5:1.

Preferentemente, el contenido de dicho polímero adicional es de entre 0,5% y 25% en peso, más preferentemente de entre 1,0% y 20% en peso, todavía más preferentemente de entre 2,0% y 22,5% en peso, todavía más preferentemente de entre 3,0% y 20% en peso, y todavía más preferentemente de entre 4,0% y 17,5% en peso, y en

40 particular de entre 5,0% y 15% en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

En una realización preferente, el polímero adicional es un éster o éter de celulosa, preferentemente HPMC, que presenta un contenido comprendido en el intervalo de entre $10 \pm 4\%$ en peso, más preferentemente de $10 \pm 6\%$ en

[Escribir texto]

000027

peso, todavía más preferentemente de $10\pm 5\%$ en peso, todavía más preferentemente de $10\pm 4\%$ en peso, todavía más preferentemente de $10\pm 3\%$ en peso, y en particular de $10\pm 2\%$ en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

- 5 En otra realización preferente, el polímero adicional es un éster o éter de celulosa, preferentemente HPMC, que presenta un contenido comprendido en el intervalo de entre $14\pm 8\%$ en peso, más preferentemente de $14\pm 6\%$ en peso, todavía más preferentemente de $14\pm 5\%$ en peso, todavía más preferentemente de $14\pm 4\%$ en peso, todavía más preferentemente de $14\pm 3\%$ en peso, y en particular de $14\pm 2\%$ en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

10

Todos los polímeros preferentemente se utilizan en forma de polvos. Pueden ser solubles en agua.

- Aparte del ingrediente farmacológicamente activo (A), el ácido (B) y el óxido de polialquileno (C), la forma de dosificación farmacéutica según la invención puede contener constituyentes adicionales, tales como excipientes farmacéuticos convencionales.

15

- En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica comprende un antioxidante. Entre los antioxidantes adecuados se incluyen ácido ascórbico, α -tocoferol (vitamina E), butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, sales de ácido ascórbico (vitamina C), palmitato ascorbílico, monotioglicerina, benzoato de coniferilo, ácido nordihidroguajarético, ésteres de ácido gálico, ácido fosfórico, y derivados de los mismos, tales como succinato de vitamina E o palmitato de vitamina E y/o bisulfito sódico, más preferentemente butilhidroxitolueno (BHT) o butilhidroxianisol (BHA) y/o α -tocoferol.

20

- Preferentemente, el contenido de antioxidante se encuentra comprendido dentro del intervalo de entre 0,001% y 5,0% en peso, más preferentemente de entre 0,002% y 2,5% en peso, todavía más preferentemente de entre 0,003% y 1,5% en peso, todavía más preferentemente de entre 0,005% y 1,0% en peso, todavía más preferentemente de entre 0,01% y 0,5% en peso, más preferentemente de entre 0,05% y 0,4% en peso, y en particular de entre 0,1% y 0,3% en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

25

- En una realización preferente, el contenido de antioxidante es, como máximo, de 5,0% en peso, más preferentemente de como máximo 4,0% en peso, todavía más preferentemente de como máximo 3,0% en peso, todavía más preferentemente de como máximo 2,0% en peso, todavía más preferentemente de como máximo 1,0% en peso, todavía más preferentemente de como máximo 0,5% en peso y en particular de como máximo 0,25% en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

30

35

- Un antioxidante particularmente preferente es el α -tocoferol. Inesperadamente se ha encontrado que el α -tocoferol estabiliza el óxido de polialquileno y simultáneamente desestabiliza determinados opioides (A), tales como la oximorfona. De esta manera, en una realización preferente, el contenido de α -tocoferol se equilibra entre una estabilidad suficiente del óxido de polialquileno por una parte y una estabilidad suficiente del ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, por la otra.

40

En una realización preferente, el contenido de α -tocoferol preferentemente se encuentra comprendido en el intervalo de $0,2\pm 0,18\%$ en peso, más preferentemente de $0,2\pm 0,15\%$ en peso, todavía más preferentemente de $0,2\pm 0,12\%$ en [Escribir texto]

000028

peso, todavía más preferentemente de $0,2\pm 0,09\%$ en peso, todavía más preferentemente de $0,2\pm 0,06\%$ en peso, y en particular de $0,2\pm 0,03\%$ en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

5 En una realización preferente, la proporción en peso relativa del ácido (B), preferentemente el ácido cítrico, y el antioxidante, preferentemente el α -tocoferol, se encuentra comprendida dentro del intervalo de entre 10:1 y 1:10, más preferentemente de entre 8:1 y 1:8, todavía más preferentemente de entre 6:1 y 1:6, todavía más preferentemente de entre 5:1 y 1:4, todavía más preferentemente de entre 4:1 y 1:3, y en particular de entre 3:1 y 1:2.

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

15 La forma de dosificación farmacéutica según la invención también puede contener una cera natural, semisintética o sintética. Las ceras con un punto de ablandamiento de por lo menos 50°C , más preferentemente de 60°C , resultan preferentes. La cera carnauba y la cera de abeja resultan particularmente preferentes, especialmente la cera carnauba.

20 Preferentemente, el perfil de liberación del ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, es de retardo a partir de una matriz. Preferentemente, el ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, se encuentra incluido en una matriz que comprende el óxido de polialquileno, controlando dicha matriz la liberación del ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, a partir de la forma de dosificación farmacéutica.

25 Pueden utilizarse como materiales fisiológicamente aceptables, materiales fisiológicamente aceptables conocidos por el experto en la materia. Los polímeros, en particular preferentemente los éteres de celulosa, los ésteres de celulosa y/o las resinas acrílicas preferentemente se utilizan como materiales de matriz hidrofílica. La etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, ácido poli(meta)acrílico y/o los derivados de los mismos, tales como las sales, amidas o ésteres de los mismos, se utilizan de manera muy particularmente preferente como materiales de matriz. También resultan preferentes materiales de matriz preparados a partir de materiales hidrofóbicos, tales como polímeros hidrofóbicos, ceras, grasas, ácidos grasos de cadena larga, alcoholes grasos, o los ésteres o éteres correspondientes, o las mezclas de los mismos. Los monoglicéridos o diglicéridos de los ácidos grasos $\text{C}_{12}\text{-C}_{30}$ y/o los alcoholes grasos $\text{C}_{12}\text{-C}_{30}$ y/o las ceras o las mezclas de los mismos se utilizan de manera particularmente preferente como materiales hidrofóbicos. También resulta posible utilizar mezclas de los materiales hidrofílicos e hidrofóbicos anteriormente indicados como materiales de matriz.

30

35

40 Preferentemente, la proporción en peso relativa de óxido de polialquileno a ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, es de por lo menos 0,5:1, más preferentemente de por lo menos 1:1, de por lo menos 2:1, de por lo menos 3:1, de por lo menos 4:1, de por lo menos 5:1, de por lo menos 6:1, de por lo menos 7:1, de por lo menos 8:1, de por lo menos 9:1, de por lo menos 10:1, de por lo menos 15:1, todavía más preferentemente de por lo menos 20:1, todavía más preferentemente de por lo menos 30:1, y en particular de por lo menos 40:1. En una realización preferente, la proporción en peso relativa de óxido de polialquileno a ingrediente farmacológicamente

[Escribir texto]

000029

activo (A), preferentemente el opioide, se encuentra comprendida en el intervalo de entre 3:1 y 50:1, más preferentemente de entre 3:1 y 40:1, y en particular de entre 3:1 y 30:1.

5 La forma de dosificación farmacéutica según la invención preferentemente contiene un plastificador. El plastificador mejora la procesabilidad del óxido de polialquileño. Un plastificador preferente es un polialquilenglicol, por ejemplo polietilenglicol, triacetina, ácidos grasos, ésteres de ácido graso, ceras y/o ceras microcristalinas. Los plastificadores particularmente preferentes son los polietilenglicoles, tales como PEG 6000.

10 Preferentemente, el contenido de plastificador se encuentra comprendido dentro del intervalo de entre 0,1% y 25% en peso, más preferentemente de entre 0,5% y 22,5% en peso, más preferentemente de entre 1,0% y 20% en peso, todavía más preferentemente de entre 2,5% y 17,5% en peso, todavía más preferentemente de entre 5,0% y 25% en peso, y en particular de entre 7,5% y 12,5% en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

15 En una realización preferente, el plastificador es un polialquilenglicol que presenta un contenido comprendido en el intervalo de entre $10 \pm 8\%$ en peso, más preferentemente de $10 \pm 6\%$ en peso, todavía más preferentemente de $10 \pm 5\%$ en peso, todavía más preferentemente de $10 \pm 4\%$ en peso, todavía más preferentemente de $10 \pm 3\%$ en peso, y en particular de $10 \pm 2\%$ en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

20 En otra realización preferente, el plastificador es un polialquilenglicol que presenta un contenido comprendido en el intervalo de entre $15 \pm 8\%$ en peso, más preferentemente de $15 \pm 6\%$ en peso, todavía más preferentemente de $15 \pm 5\%$ en peso, todavía más preferentemente de $15 \pm 4\%$ en peso, todavía más preferentemente de $15 \pm 3\%$ en peso, y en particular de $15 \pm 2\%$ en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

25 En una realización preferente, la proporción en peso relativa de óxido de polialquileño a polialquilenglicol se encuentra comprendida en el intervalo de $4,2 \pm 2: 1$, más preferentemente $4,2 \pm 1,5: 1$, todavía más preferentemente $4,2 \pm 1: 1$, todavía más preferentemente $4,2 \pm 0,5: 1$, todavía más preferentemente $4,2 \pm 0,2: 1$, y en particular $4,2 \pm 0,1: 1$. Esta proporción satisface los requisitos de contenido relativo elevado de óxido de polialquileño y buena extrusionabilidad.

30 Durante la preparación de las formas de dosificación a partir de secciones que se obtienen mediante el corte del extruido, el peso de las secciones determina el peso de la forma de dosificación resultante. La pronunciada variación del peso de estas secciones resulta en una desviación correspondiente del peso de las formas de dosificación respecto del peso diana. La variación del peso de las secciones depende fuertemente de las propiedades superficiales del extruido. Un cordón con una superficie uniformemente lisa permite la generación de secciones que muestran una variación de peso reducida. Por el contrario, un cordón ondulado o de piel de tiburón resulta en secciones que muestran una variación del peso más alta, incrementando de esta manera el número de rechazos.

40 Ahora inesperadamente se ha descubierto que las propiedades de superficie del extruido pueden inducirse a partir de la proporción en peso de óxido de polialquileño: polialquilenglicol.

Las composiciones preferentes X_1 a X_{32} de la forma de dosificación farmacéutica según la invención se resumen en las tablas, a continuación:
[Escribir texto]

000030

% en peso	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄
ingrediente farmacológicamente activo (A) (por ejemplo HCl de oximorfona)	1,50±1,25	1,50±1,00	1,50±0,75	1,50±0,50
ácido (B) (por ejemplo ácido cítrico)	0,5±0,30	0,5±0,25	0,5±0,20	0,5±0,15
óxido de polialquilenos (C)	77±22	77±20	77±15	77±10
éster o éter de celulosa (por ejemplo HPMC)	12±10	12±7,5	12±5	12±2,5
plastificador (por ejemplo PEG)	10±7,5	10±5	10±2,5	10±1,0
antioxidante (por ejemplo α-tocoferol)	0,2±0,12	0,2±0,1	0,2±0,05	0,2±0,03

% en peso	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈
ingrediente farmacológicamente activo (A) (por ejemplo HCl de oximorfona)	2,33±1,25	2,33±1,00	2,33±0,75	2,33±0,50
ácido (B) (por ejemplo ácido cítrico)	0,85±0,60	0,85±0,50	0,85±0,25	0,85±0,15
óxido de polialquilenos (C)	70±25	70±20	70±15	70±10
éster o éter de celulosa (por ejemplo HPMC)	10±9,5	10±7,5	10±5	10±2,5
plastificador (por ejemplo PEG)	16,6±7,5	16,6±5	16,6±2,5	16,6±1,0
antioxidante (por ejemplo α-tocoferol)	0,2±0,12	0,2±0,1	0,2±0,05	0,2±0,03

% en peso	X ₉	X ₁₀	X ₁₁	X ₁₂
ingrediente farmacológicamente activo (A) (por ejemplo HCl de oximorfona)	3,50±1,25	3,50±1,00	3,50±0,75	3,50±0,50
ácido (B) (por ejemplo ácido cítrico)	0,85±0,60	0,85±0,50	0,85±0,25	0,85±0,15
óxido de polialquilenos (C)	69±30	69±20	69±15	69±10
éster o éter de celulosa (por ejemplo HPMC)	10±9,5	10±7,5	10±5	10±2,5
plastificador (por ejemplo PEG)	16,4±7,5	16,4±5	16,4±2,5	16,4±1,0
antioxidante (por ejemplo α-tocoferol)	0,2±0,12	0,2±0,1	0,2±0,05	0,2±0,03

% en peso	X ₁₃	X ₁₄	X ₁₅	X ₁₆
ingrediente farmacológicamente activo (A) (por ejemplo HCl de oximorfona)	4,65±1,25	4,65±1,00	4,65±0,75	4,65±0,50
ácido (B) (por ejemplo ácido cítrico)	0,85±0,60	0,85±0,50	0,85±0,25	0,85±0,15
óxido de polialquilenos (C)	68±30	68±20	68±15	68±10
éster o éter de celulosa (por ejemplo HPMC)	10±9,5	10±7,5	10±5	10±2,5
plastificador (por ejemplo PEG)	16,2±7,5	16,2±5	16,2±2,5	16,2±1,0
antioxidante (por ejemplo α-tocoferol)	0,2±0,12	0,2±0,1	0,2±0,05	0,2±0,03

% en peso	X ₁₇	X ₁₈	X ₁₉	X ₂₀
ingrediente farmacológicamente activo (A) (por ejemplo HCl de oximorfona)	6,98±1,25	6,98±1,00	6,98±0,75	6,98±0,50
ácido (B) (por ejemplo ácido cítrico)	0,85±0,60	0,85±0,50	0,85±0,25	0,85±0,15

óxido de polialquileño (C)	66±30	66±20	66±15	66±10
éster o éter de celulosa (por ejemplo HPMC)	10±9,5	10±7,5	10±5	10±2,5
plastificador (por ejemplo PEG)	15,8±7,5	15,8±5	15,8±2,5	15,8±1,0
antioxidante (por ejemplo α-tocoferol)	0,2±0,12	0,2±0,1	0,2±0,05	0,2±0,03

% en peso	X ₂₁	X ₂₂	X ₂₃	X ₂₄
ingrediente farmacológicamente activo (A) (por ejemplo HCl de oximorfona)	9,30±1,25	9,30±1,00	9,30±0,75	9,30±0,50
ácido (B) (por ejemplo ácido cítrico)	0,85±0,60	0,85±0,50	0,85±0,25	0,85±0,15
óxido de polialquileño (C)	64±30	64±20	64±15	64±10
éster o éter de celulosa (por ejemplo HPMC)	10±9,5	10±7,5	10±5	10±2,5
plastificador (por ejemplo PEG)	15,3±7,5	15,3±5	15,3±2,5	15,3±1,0
antioxidante (por ejemplo α-tocoferol)	0,2±0,12	0,2±0,1	0,2±0,05	0,2±0,03

% en peso	X ₂₅	X ₂₆	X ₂₇	X ₂₈
ingrediente farmacológicamente activo (A) (por ejemplo HCl de oximorfona)	13,95±1,25	13,95±1,00	13,95±0,75	13,95±0,50
ácido (B) (por ejemplo ácido cítrico)	0,85±0,60	0,85±0,50	0,85±0,25	0,85±0,15
óxido de polialquileño (C)	60±30	60±20	60±15	60±10
éster o éter de celulosa (por ejemplo HPMC)	10±9,5	10±7,5	10±5	10±2,5
plastificador (por ejemplo PEG)	13,9±7,5	13,9±5	13,9±2,5	13,9±1,0
antioxidante (por ejemplo α-tocoferol)	0,2±0,12	0,2±0,1	0,2±0,05	0,2±0,03

% en peso	X ₂₉	X ₃₀	X ₃₁	X ₃₂
ingrediente farmacológicamente activo (A) (por ejemplo HCl de oximorfona)	18,60±1,25	18,60±1,00	18,60±0,75	18,60±0,50
ácido (B) (por ejemplo ácido cítrico)	0,85±0,60	0,85±0,50	0,85±0,25	0,85±0,15
óxido de polialquileño (C)	57±30	57±20	57±15	57±10
éster o éter de celulosa (por ejemplo HPMC)	10±9,5	10±7,5	10±5	10±2,5
plastificador (por ejemplo PEG)	13,6±7,5	13,6±5	13,6±2,5	13,6±1,0
antioxidante (por ejemplo α-tocoferol)	0,2±0,12	0,2±0,1	0,2±0,05	0,2±0,03

- 5
- En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica presenta un peso total comprendido dentro del intervalo de 100±75 mg, más preferentemente de 100±50 mg, todavía más preferentemente de 100±25 mg. En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica presenta un peso total comprendido dentro del intervalo de 200±75 mg, más preferentemente de 200±50 mg, todavía más preferentemente de 200±25 mg. En otra realización preferente, la forma de dosificación preferente presenta un peso total comprendido dentro del intervalo de 250±75 mg, más preferentemente de 250±50 mg, todavía más preferentemente de 250±25 mg. En todavía otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica presenta un peso total comprendido dentro del intervalo de 300±75 mg, más preferentemente de 300±50 mg, todavía más preferentemente de 300±25 mg. En todavía otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica presenta un peso total comprendido dentro del intervalo de 400±75 mg, más preferentemente de 400±50 mg y todavía más preferentemente de 400±25 mg.
- 10
- [Escribir texto]

En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica presenta un peso total comprendido dentro del intervalo de 500 ± 250 mg, más preferentemente de 500 ± 200 mg, todavía más preferentemente de 500 ± 150 mg. En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica presenta un peso total comprendido dentro del intervalo de 750 ± 250 mg, más preferentemente de 750 ± 200 mg, todavía más preferentemente de 750 ± 150 mg. En otra realización preferente, la forma de dosificación preferente presenta un peso total comprendido dentro del intervalo de 1.000 ± 250 mg, más preferentemente de 1.000 ± 200 mg, todavía más preferentemente de 1.000 ± 150 mg. En todavía otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica presenta un peso total comprendido dentro del intervalo de 1.250 ± 250 mg, más preferentemente de 1.250 ± 200 mg y todavía más preferentemente de 1.250 ± 150 mg.

En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención presenta una densidad total comprendida dentro del intervalo de $1,19 \pm 0,30$ g/cm³, más preferentemente de $1,19 \pm 0,25$ g/cm³, todavía más preferentemente de $1,19 \pm 0,20$ g/cm³, todavía más preferentemente de $1,19 \pm 0,15$ g/cm³, todavía más preferentemente de $1,19 \pm 0,10$ g/cm³, y en particular de $1,19 \pm 0,05$ g/cm³. Preferentemente, la densidad total de la forma de dosificación según la invención se encuentra comprendida dentro del intervalo de $1,17 \pm 0,02$, $1,19 \pm 0,02$ ó $1,21 \pm 0,02$ g/cm³. Los métodos para medir la densidad de una forma de dosificación son conocidos por el experto en la materia. La densidad total de una forma de dosificación puede determinarse, por ejemplo, por medio del método de porosimetría de mercurio o el método del picnómetro de helio, tal como se describe en Ph. Eur.

Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención se encuentra adaptada para la administración oral. Sin embargo, también resulta posible administrar la forma de dosificación farmacéutica mediante diferentes vías y, de esta manera, la forma de dosificación farmacéutica alternativamente puede adaptarse para la administración bucal, lingual, rectal o vaginal. También resultan posibles los implantes.

En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención se encuentra adaptada para la administración una vez al día. En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención se encuentra adaptada para la administración dos veces al día. En todavía otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención se encuentra adaptada para la administración tres veces al día.

Para el propósito de la memoria, la expresión "dos veces al día" se refiere a intervalos de tiempo iguales o prácticamente iguales, es decir, aproximadamente cada 12 horas, o a intervalos de tiempo diferentes, por ejemplo 8 y 16 horas, ó 10 y 14 horas, entre las administraciones individuales.

Para el propósito de la memoria, la expresión "tres veces al día" se refiere a intervalos de tiempo iguales o prácticamente iguales, es decir, aproximadamente cada 8 horas, o a intervalos de tiempo diferentes, por ejemplo 6, 6 y 12 horas, ó 7, 7 y 10 horas, entre las administraciones individuales.

Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención causa una liberación por lo menos parcialmente retardada o prolongada de ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente opioide (A).

000033:

[Escribir texto]

La liberación controlada o prolongada preferentemente se entiende según la invención que se refiere a un perfil de liberación en el que el ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, se libera durante un periodo relativamente largo con una frecuencia reducida de ingestión con el fin de proporcionar una acción terapéutica extendida. Preferentemente, el significado de la expresión "liberación prolongada" se corresponde con la directriz europea sobre nomenclatura del perfil de liberación de las formas de dosificación farmacéutica (CHMP). Lo anterior se consigue en particular mediante la administración peroral. La expresión "liberación por lo menos parcialmente retrasada o prolongada" cubre según la invención cualquier forma de dosificación farmacéutica que garantice la liberación modificada de los ingredientes farmacológicamente activos (A), preferentemente los opioides, contenidos en la misma. Las formas de dosificación farmacéutica preferentemente comprenden formas de dosificación farmacéutica recubiertos o no recubiertos producidos con sustancias auxiliares específicas mediante procedimientos particulares o mediante una combinación de las dos posibles opciones, con el fin de modificar deliberadamente la tasa de liberación o el sitio de liberación.

En el caso de las formas de dosificación farmacéutica según la invención, el perfil temporal de liberación de una forma de liberación controlada puede modificarse, por ejemplo, de la manera siguiente: liberación extendida, liberación repetida de activo, liberación prolongada y liberación sostenida.

Para el propósito de la memoria, la expresión "liberación controlada" preferentemente se refiere a un producto en el que la liberación de compuesto activo durante el tiempo se encuentra controlada por el tipo y composición de la formulación. Para el propósito de la especificación, la expresión "liberación extendida" preferentemente se refiere a un producto en el que la liberación de compuesto activo se retarda durante un tiempo de retardo finito, después del cual la liberación se produce sin obstáculos. Para el propósito de la memoria, la expresión "liberación repetida de activo" preferentemente se refiere a un producto en el que una primera parte de compuesto activo se libera inicialmente, seguido de por lo menos una parte adicional de compuesto activo que se libera posteriormente. Para el propósito de la memoria, la expresión "liberación prolongada" preferentemente se refiere a un producto en el que la tasa de liberación de compuesto activo a partir de la formulación tras la administración se reduce durante el tiempo con el fin de mantener la actividad terapéutica, reducir los efectos tóxicos o para algún otro propósito terapéutico. Para el propósito de la memoria, la expresión "liberación sostenida" preferentemente se refiere a un modo de formulación de una medicina para que sea liberada en el cuerpo uniformemente, durante un periodo de tiempo prolongado, reduciendo de esta manera la frecuencia de dosificación. Para más detalles, puede hacerse referencia a, por ejemplo, K.H. Bauer, Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 6a edición, WVG Stuttgart, 1999; y Eur. Ph.

La forma de dosificación farmacéutica según la invención puede comprender uno o más ingredientes farmacológicamente activos (A), preferentemente opioides, por lo menos en parte en una forma de liberación controlada adicional, en la que la liberación controlada puede llevarse a cabo con la asistencia de materiales y procedimientos convencionales conocidos para el experto en la materia, por ejemplo mediante la inclusión de la sustancia en una matriz de liberación controlada o mediante la aplicación de uno o más recubrimientos de liberación controlada. Sin embargo, la liberación de sustancia debe controlarse de manera que la adición de materiales de liberación retardada no perjudique a la necesaria resistencia a la rotura.

La liberación controlada a partir de la forma de dosificación farmacéutica según la invención preferentemente se lleva a cabo mediante la inclusión de la sustancia en una matriz. Preferentemente, el óxido de polialquileño (G) sirve
[Escribir texto]

000034

como dicha matriz. Las sustancias auxiliares que actúan como materiales de matriz controlan la liberación. Los materiales de matriz pueden ser, por ejemplo, hidrofílicos, materiales formadores de gel, a partir de los que se produce la liberación principalmente mediante difusión, o materiales hidrofóbicos, a partir de los que se produce la liberación principalmente mediante difusión por los poros en la matriz.

5 Preferentemente, el perfil de liberación se encuentra controlado sustancialmente por la matriz, preferentemente mediante la inclusión de ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente opioide (A), en una matriz que comprende óxido de polialquileno (C) y opcionalmente, materiales de matriz adicionales. Preferentemente, el perfil de liberación no se encuentra regulado osmóticamente. Preferentemente, la cinética de liberación no es de orden

10 cero.

Preferentemente, bajo condiciones fisiológicas, la forma de dosificación farmacéutica según la invención ha liberado, tras 30 minutos, 0,1% a 75%; tras 240 minutos, 0,5% a 95%; tras 480 minutos, 1,0% a 100%; y tras 720 minutos, 2,5% a 100% del compuesto farmacológicamente activo (A), preferentemente opioide (A). Los perfiles de liberación

15 preferentes adicionales R¹ a R⁶ se resumen en la tabla a continuación [todos los datos se expresan en % en peso de compuesto farmacológicamente activo (A), preferentemente opioide (A), liberado]:

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

20 Los perfiles de liberación preferentes adicionales R¹ a R⁶ se resumen en la tabla a continuación [todos los datos se expresan en % en peso de compuesto farmacológicamente activo (A), preferentemente opioide (A), liberado]:

tiempo	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂
30 min	17,5±7,5	17,5±6,5	17,5±5,5	17,5±4,5	17,5±3,5	17,5±2,5
60 min	27,0±8,0	27,0±7,0	27,0±6,0	27,0±5,0	27,0±4,0	27,0±3,0
120 min	41,5±9,5	41,5±8,5	41,5±7,5	41,5±6,5	41,5±5,5	41,5±4,5
240 min	64,5±12,5	64,5±11,5	64,5±10,5	64,5±9,5	64,5±8,5	64,5±7,5
480 min	88,0±12,0	88,0±11,0	88,0±10,0	88,0±9,0	88,0±8,0	88,0±7,0
720 min	96,0±9,0	96,0±8,0	96,0±7,0	96,0±6,0	96,0±5,0	96,0±4,0
840 min	97,5±7,5	97,5±6,5	97,5±5,5	97,5±4,5	97,5±3,5	97,5±2,5

Preferentemente, el perfil de liberación de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención es estable durante el almacenamiento, preferentemente durante el almacenamiento a temperatura elevada, por ejemplo

25 [Escribir texto]

a 37°C durante 3 meses en recipientes sellados. A este respecto, el término "estable" se refiere a que, al comparar el perfil de liberación inicial con el perfil de liberación tras el almacenamiento, en cualquier punto temporal dado, los perfiles de liberación se desvían unos de otros en no más de 20%, más preferentemente en no más de 15%, todavía más preferentemente en no más de 10%, todavía más preferentemente en no más de 7,5%, todavía más preferentemente en no más de 5,0%, y en particular en no más de 2,5%.

Preferentemente, bajo condiciones *in vitro*, la forma de dosificación farmacéutica ha liberado tras 0,5 horas, 1,0% a 35% en peso; tras 1 hora, 5,0% a 45% en peso; tras 2 horas, 10% a 60% en peso; tras 4 horas, por lo menos 15% en peso; tras 6 horas, por lo menos 20% en peso; tras 8 horas, por lo menos 25% en peso; y tras 12 horas, por lo menos 30% en peso del ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, que se encontraba originalmente contenido en la forma de dosificación farmacéutica.

Las condiciones *in vitro* adecuadas son conocidas por el experto en la materia. A este respecto puede hacerse referencia a, por ejemplo, Eur. Ph. Preferentemente, el perfil de liberación se mide bajo las condiciones siguientes: aparato de paleta dotado de un dispositivo de inmersión, 50 rpm, 37±5°C, 900 ml de líquido intestinal simulado, pH 6,8 (tampón fosfato) o pH 4,5. En una realización preferente, la velocidad de rotación de la paleta se incrementa a 100 rpm.

En una realización preferente, tras la administración preferentemente oral de la forma de dosificación farmacéutica según la invención, el nivel plasmático máximo (C_{max}) medio *in vivo* de promedio se alcanza tras t_{max} 4,0±2,5 horas, más preferentemente tras t_{max} 4,0±2,0 horas y en particular tras t_{max} 4,0±1,5 horas, más preferentemente tras t_{max} 4,0±1,0 horas y en particular tras t_{max} 4,0±0,5 horas. En otra realización preferente, tras la administración preferentemente oral de la forma de dosificación farmacéutica según la invención, el nivel plasmático máximo (C_{max}) medio *in vivo* de promedio se alcanza tras t_{max} 5,0±2,5 horas, más preferentemente tras t_{max} 5,0±2,0 horas, todavía más preferentemente tras t_{max} 5,0±1,5 horas, más preferentemente tras t_{max} 5,0±1,0 horas, y en particular tras t_{max} 5,0±0,5 horas. En todavía otra realización preferente, tras la administración preferentemente oral de la forma de dosificación farmacéutica según la invención, el nivel plasmático máximo (C_{max}) medio *in vivo* se alcanza de promedio tras t_{max} 6,0±2,5 horas, más preferentemente tras t_{max} 6,0±2,0 horas, todavía más preferentemente tras t_{max} 6,0±1,5 horas, más preferentemente tras t_{max} 6,0±1,0 horas, y en particular tras t_{max} 6,0±0,5 horas.

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

Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene un recubrimiento, preferentemente un recubrimiento de película. Los materiales de recubrimiento adecuados son conocidos del experto.
[Escribir texto]

experto en la materia. Los materiales de recubrimiento adecuados se encuentran comercialmente disponibles, por ejemplo, bajo las marcas comerciales Opadry® y Eudragit®.

Entre los ejemplos de materiales adecuados se incluyen ésteres y éteres de celulosa, tales como metilcelulosa (MC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa sódica (Na-CMC), etilcelulosa (EC), ftalato de acetato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP); poli(met)acrilatos, tales como copolímeros de aminoalquilmetacrilato, copolímeros de etilacrilato de metilmetacrilato, copolímeros de ácido metacrílico-metilmetacrilato; polímeros de vinilo, tales como polivinilpirrolidona, polivinilacetatoftalato, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo y formadores naturales de película, tales como shellack.

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

El recubrimiento de la forma de dosificación farmacéutica puede incrementar su estabilidad de almacenamiento.

El recubrimiento puede ser resistente a los jugos gástricos y disolverse como función del valor de pH del ambiente de liberación. Por medio de dicho recubrimiento resulta posible garantizar que la forma de dosificación farmacéutica según la invención pase a través del estómago sin disolver y que el compuesto activo únicamente se libere en los intestinos. El recubrimiento, que es resistente a los jugos gástricos, preferentemente se disuelve a un valor de pH de entre 5 y 7,5. Los materiales y métodos correspondientes para la liberación retardada de compuestos activos y para la aplicación de recubrimientos que son resistentes a los jugos gástricos son conocidos por el experto en la materia, por ejemplo de "Coated Pharmaceutical dosage forms – Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials", de Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1a edición, 1998, Medpharm Scientific Publishers.

En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención no contiene sustancias que irritan las vías nasales y/o la faringe, es decir, sustancias que, al administrarse por las vías nasales y/o la faringe, producen una reacción física que es tan desagradable para el paciente que no éste no desea o no puede continuar con la administración, por ejemplo quemazón, o porque fisiológicamente contrarrestan la administración del compuesto activo correspondiente, por ejemplo debido a la secreción nasal incrementada o la estornudación. Son ejemplos adicionales de sustancias que irritan las vías nasales y/o la faringe aquellos que provocan quemazón, irritación, deseos de estornudar, formación incrementada de secreciones, o una combinación de por lo menos dos de dichos estímulos. Las sustancias correspondientes y las cantidades de las mismas que convencionalmente deben utilizarse son conocidas por el experto en la materia. Algunas de las sustancias que irritan las vías nasales y/o la faringe se basan, de acuerdo con lo anterior, en uno o más constituyentes, o en una o más partes de una planta de una sustancia farmacológica picante. Las sustancias farmacológicas picantes correspondientes son conocidas per se por el experto en la materia y se describen en, por ejemplo, "Pharmazeutische Biologie – Drogen und ihre Inhaltsstoffe", del Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2a edición, edición revisada, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-

New York, 1982, páginas 82 *et seq.* La descripción correspondiente se proporciona en la presente memoria como referencia y se considera parte de la exposición.

La forma de dosificación farmacéutica según la invención además preferentemente no contiene antagonistas para el ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente ningún antagonista de opioide, más preferentemente ningún antagonista de sustancias psicotrópicas, en particular ningún antagonista de opioides (A). Los antagonistas adecuados para un compuesto farmacológicamente activo (A) dado son conocidos del experto en la materia y pueden encontrarse presentes sin modificación o en forma de los derivados correspondientes, en particular ésteres o éteres, o en cada caso en forma de los compuestos fisiológicamente aceptables correspondientes, en particular en forma de las sales o solvatos de los mismos. La forma de dosificación farmacéutica según la invención, preferentemente no contiene antagonistas seleccionados de entre el 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 forma de una base, sal o solvato; y ningún neuroléptico, por ejemplo un compuesto seleccionado de entre el grupo que comprende haloperidol, prometacina, flufenazina, perfenazina, levomepromazina, tioridazina, perazina, clopromazina, clorprotixina, zuclopentixol, flupentixol, protipendilo, zotepina, benperidol, pipamperona, melperona y bromperidol.

La forma de dosificación farmacéutica según la invención además preferentemente no contiene ningún emético. Los eméticos son conocidos por el experto en la materia y pueden encontrarse presentes sin modificación o en forma de los derivados correspondientes, en particular ésteres o éteres, o en cada caso en forma de los compuestos fisiológicamente aceptables correspondientes, en particular en forma de las sales o solvatos de los mismos. La forma de dosificación farmacéutica según la invención preferentemente no contiene ningún emético basado en uno o más constituyentes de la raíz de ipecacuanha (ipepac), por ejemplo basado en el constituyente emetina, tal como se describe en, por ejemplo, "Pharmazeutische Biologie – Drogen und ihre Inhaltsstoffe", del Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2ª edición revisada, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1982. La descripción correspondiente de la literatura se proporciona en la presente memoria como referencia y se considera parte de la exposición. La forma de dosificación farmacéutica según la invención preferentemente tampoco contiene apomorfina como emético.

Finalmente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención preferentemente tampoco contiene ninguna sustancia amarga. Las sustancias amargas y las cantidades efectivas para la utilización pueden encontrarse en la patente US nº 2003/0064099 A1, la exposición correspondiente de la cual debe considerarse la exposición de la presente solicitud y en la presente memoria se proporciona como referencia. Son ejemplos de sustancias amargas, los aceites aromáticos, tales como el aceite de menta, el aceite de eucalipto, el aceite de almendra amarga, el mentol, las sustancias aromáticas de frutas, las sustancias aromáticas de limones, naranjas, limas, pomelos o las mezclas de los mismos, y/o benzoato de denatonio.

La forma de dosificación farmacéutica según la invención, por consiguiente, preferentemente no contiene sustancias que irritan las vías nasales y/o la faringe, ni antagonistas del compuesto farmacológicamente activo (A), preferentemente opioide (A), ni eméticos ni sustancias amargas.

La forma de dosificación farmacéutica según la invención preferentemente se adapta para la administración oral.

[Escribir texto]

000038

Típicamente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención adopta la forma de una tableta. Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica no se encuentra ni en forma de película, ni de multiparticulado.

5 La forma de dosificación farmacéutica según la invención preferentemente es resistente a la manipulación. Preferentemente, la resistencia a la manipulación se consigue basándose en las propiedades mecánicas de la forma de dosificación farmacéutica, de manera que se evita la trituración o por lo menos se impide sustancialmente. Según la invención, el término "trituración" se refiere a la pulverización de la forma de dosificación farmacéutica utilizando medios convencionales habitualmente disponibles para un abusador, por ejemplo un mortero con mano, un martillo,
10 un mazo u otro medio convencional para pulverizar ejerciendo fuerza. De esta manera, la resistencia a la manipulación preferentemente se refiere a que se evita, o por lo menos se impide sustancialmente, la pulverización de la forma de dosificación farmacéutica utilizando medios convencionales.

Preferentemente, las propiedades mecánicas de la forma de dosificación farmacéutica según la invención, particularmente su resistencia a la rotura, sustancialmente se basan en la presencia y distribución espacial de óxido de polialquileño (C), aunque su mera presencia típicamente no resulta suficiente para conseguir dichas propiedades. Las propiedades mecánicas ventajosas de la forma de dosificación farmacéutica según la invención pueden no conseguirse automáticamente mediante el simple procesamiento del ingrediente farmacológicamente activo (A), ácido (B), óxido de polialquileño (C) y opcionalmente excipientes adicionales por medio de métodos convencionales
20 para la preparación de formas de dosificación farmacéutica. De hecho, habitualmente deben seleccionarse aparatos adecuados para la preparación y deben ajustarse parámetros de procesamiento críticos, particularmente presión/fuerza, temperatura y tiempo. De esta manera, incluso en el caso de que se utilicen aparatos convencionales, los protocolos de procedimiento habitualmente deben adaptarse para cumplir los criterios requeridos.

25 La forma de dosificación farmacéutica según la invención presenta una resistencia a la rotura de por lo menos 300 N, preferentemente de por lo menos 400 N, más preferentemente de por lo menos 500 N, todavía más preferentemente de por lo menos 750 N, todavía más preferentemente de por lo menos 1.000 N, todavía más preferentemente de por lo menos 1.250 N, y en particular de por lo menos 1.500 N.

30 La "resistencia a la rotura" (resistencia a la trituración) de una forma de dosificación farmacéutica es conocida por el experto en la materia. A este respecto puede hacerse referencia a, por ejemplo, W.A. Ritschel, Die Tablette, 2. Auflage, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2002; H. Liebermann *et al.*, Pharmaceutical dosage forms: Tablets, vol. 2, Informa Healthcare, 2a edición, 1990; y Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Informa Healthcare, 1a edición.

35 Para el propósito de la memoria, la resistencia a la rotura preferentemente se define como la cantidad de fuerza que resulta necesaria para fracturar la forma de dosificación farmacéutica (=fuerza de rotura). Por lo tanto, para el propósito de la memoria, la forma de dosificación farmacéutica preferentemente no muestra la resistencia a la rotura deseada en el momento en que se fracture, es decir, en el momento en que se fractura en por lo menos dos partes
40 independientes que se separan. Sin embargo, en otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica se considera que se ha fracturado en el caso de que la fuerza se reduzca en 25% (valor umbral) de la fuerza más alta medida durante la medición (ver posteriormente).

000039

[Escribir texto]

Las formas de dosificación farmacéutica según la invención se distinguen de las formas de dosificación farmacéutica convencionales en que, debido a su resistencia a la rotura, no pueden ser pulverizadas mediante la aplicación de fuerza por medios convencionales, tales como, por ejemplo, un mortero con mano, un martillo, un mazo u otros medios habituales de pulverización, en particular dispositivos desarrollados con este fin (tritadores de tabletas). A este respecto, el término "pulverización" se refiere al desmenuzamiento en partículas pequeñas que inmediatamente liberarían el compuesto farmacológicamente activo (A), preferentemente opioide, en un medio adecuado. La evitación de la pulverización prácticamente descarta la posibilidad de abuso por vía oral o parenteral, en particular intravenosa o nasal.

Las tabletas convencionales típicamente presentan una resistencia a la rotura muy inferior a 200 N en cualquier dirección de extensión. La resistencia a la rotura de las tabletas redondas convencionales puede estimarse según la fórmula empírica siguiente: Resistencia a la rotura [en N] = 10 x Diámetro de la tableta [en mm]. De esta manera, según dicha fórmula empírica, una tableta redonda que presenta una resistencia a la rotura de por lo menos 300 N requeriría un diámetro de por lo menos 30 mm. Sin embargo, este tipo de tableta no podría deglutirse. La fórmula empírica anteriormente indicada preferentemente no resulta aplicable a las formas de dosificación farmacéutica de la invención, que no son convencionales sino especiales.

Además, la fuerza de masticación media real es aproximadamente 220 N (ver, por ejemplo, P.A. Proeschel *et al.*, J. Dent. Res. 81(7):464-468, 2002). Lo anterior implica que las tabletas convencionales que presentan una resistencia a la rotura muy inferior a 200 N pueden ser trituradas mediante la masticación espontánea, mientras que las formas de dosificación farmacéutica según la invención, no.

Además, al aplicar una aceleración gravitacional de aproximadamente $9,81 \text{ m/s}^2$, 300 N corresponden a una fuerza gravitacional superior a 30 kg, es decir, las formas de dosificación farmacéutica según la invención pueden resistir preferentemente un peso superior a 30 kg sin resultar pulverizadas.

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

Por ejemplo, la resistencia a la rotura (resistencia a la trituración) puede medirse según Eur. Phr. 5.0, 2.9.8, ó 6.0, 2.09.08, "Resistance to Crushing of Tablets". El ensayo pretende determinar, bajo condiciones definidas, la resistencia a la trituración de tabletas, medida mediante la fuerza necesaria para romperlas mediante trituración. El aparato consiste de 2 garras enfrentadas, una de las cuales se mueve hacia la otra. Las superficies planas de las garras son perpendiculares a la dirección del movimiento. Las superficies de trituración de las garras son planas y más grandes que la zona de contacto con la tableta. El aparato se calibra utilizando un sistema que presenta una precisión de 1 Newton. La tableta se coloca entre las garras, considerando, en caso aplicable, la forma, la marca de rotura y la inscripción, para cada medición la tableta se orienta de la misma manera con respecto a la dirección de aplicación de la fuerza (y la dirección de extensión en la que debe medirse la resistencia a la rotura). La medición se lleva a cabo en 10 tabletas, procurando que todos los fragmentos de tableta hayan sido retirados antes de cada determinación. El resultado se expresa como media, y valores mínimo y máximo de las fuerzas medidas, todas expresadas en Newtons.

• 000040

Puede encontrarse una descripción similar de la resistencia a la rotura (fuerza de rotura) en la USP. La resistencia a la rotura alternativamente puede medirse según el método descrito en la misma, en la que se indica que la resistencia a la rotura es la fuerza necesaria para provocar que una tableta falle (es decir, se rompa) en un plano específico. Las tabletas generalmente se colocan entre dos placas, una de las cuales se mueve con el fin de aplicar suficiente fuerza en la tableta para causar la fractura. Para tabletas redondas (sección transversal circular) convencionales, la carga se produce a través del diámetro (en ocasiones denominada carga diametral) y la fractura se produce en el plano. La fuerza de rotura de las tabletas comúnmente se denomina dureza en la literatura farmacéutica; sin embargo, la utilización de este término es engañosa. En la ciencia de materiales, el término dureza se refiere a la resistencia de una superficie a la penetración o indentación por una sonda pequeña. La expresión "resistencia a la trituración" también se utiliza frecuentemente para describir la resistencia de las tabletas a la aplicación de una carga compresiva. Aunque dicha expresión describe la naturaleza real del ensayo de manera más exacta que la dureza, implique que las tabletas resultan realmente trituradas durante el ensayo, lo que con frecuencia no es el caso.

Alternativamente, puede medirse la resistencia a la rotura (resistencia a la trituración) según las patentes WO n° 2005/016313, n° 2005/016314 y n° 2006/082099, que puede considerarse una modificación del método descrito en Eur. Ph. El aparato utilizado para la medición preferentemente es un aparato de ensayo de materiales "Zwick Z 2.5", $F_{\max}=2,5$ kN, con un estiramiento máximo de 1.150 mm, que debe configurarse con una columna y un husillo, un hueco posterior de 100 mm y una velocidad de ensayo ajustable a un valor entre 0,1 y 800 mm/minuto con un programa testControl. La medición se lleva a cabo utilizando un pistón de presión con inserciones enroscables y un cilindro (diámetro: 10 mm), un transductor de fuerza, $F_{\max}$ 1 kN, diámetro=8 mm, clase 0,5 desde 10 N, clase 1 desde 2 N a ISO 7500-1, con certificado de ensayo M del fabricante según la norma DIN 55350-18 (fuerza bruta de Zwick $F_{\max}=1,45$ kN) (todos los aparatos de Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Alemania) con orden n° BTC-FR 2.5 TH. D09 para el aparato de ensayo, orden n° BTC-LC 0050N. P01 para el transductor de fuerza, orden n° BO 70000 S06 para el dispositivo de centrado.

En una realización preferente de la invención, la resistencia a la rotura se mide por medio de un aparato de ensayo de resistencia a la rotura, por ejemplo Sotax®, tipo HT100 o tipo HT1 (Allschwil, Suiza). Ambos, el Sotax® HT100 y el Sotax® HT1, pueden medir la resistencia a la rotura según dos principios de medición diferentes: velocidad constante (en la que la garra de ensayo se mueve a una velocidad constante ajustable entre 5 y 200 mm/minuto) o fuerza constante (en la que la garra de ensayo incrementa la fuerza linealmente entre 5 y 100 N/s). En principio, ambos principios de la medición resultan adecuados para medir la resistencia a la rotura de la forma de dosificación farmacéutica según la invención. Preferentemente, la resistencia a la rotura se mide a velocidad constante, preferentemente a una velocidad constante de 120 mm/minuto.

En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica se considera rota en el caso de que se fracture en por lo menos dos trozos separados.

La forma de dosificación farmacéutica según la invención preferentemente muestra resistencia mecánica en un amplio intervalo de temperaturas, además de la resistencia a la rotura (resistencia a la trituración) opcionalmente también suficiente dureza, resistencia al impacto, elasticidad de impacto, resistencia ténsil y/o módulo de elasticidad, opcionalmente también a temperaturas bajas (por ejemplo inferiores a -24°C , inferiores a -40°C o en nitrógeno líquido), para que resulte virtualmente imposible pulverizarla mediante masticación espontánea, trituración [Escribir texto]

mortero, golpeo, etc. De esta manera, preferentemente, la resistencia a la rotura comparativamente elevada de la forma de dosificación farmacéutica según la invención se mantiene incluso a temperaturas bajas o muy bajas, por ejemplo en el caso de que la forma de dosificación farmacéutica se enfríe inicialmente para incrementar su fragilidad, por ejemplo hasta temperaturas inferiores a -25°C , inferiores a -40°C o incluso en nitrógeno líquido.

5

La forma de dosificación farmacéutica según la invención se caracteriza por un determinado grado de resistencia a la rotura. Lo anterior no significa que la forma de dosificación farmacéutica debe mostrar también un determinado grado de dureza. La dureza y la resistencia a la rotura son propiedades físicas diferentes. Por lo 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 ténsil, respectivamente, la forma de dosificación farmacéutica preferentemente puede deformarse, por ejemplo plásticamente, al ejercer una fuerza exterior, por ejemplo utilizando un martillo, pero no puede pulverizarse, por ejemplo desmenuzarse en un número elevado de fragmentos. En otras palabras, la forma de dosificación farmacéutica según la invención se caracteriza por un determinado grado de resistencia a la rotura, pero no necesariamente también por un determinado grado de estabilidad de forma.

10

15

Por lo tanto, según el significado de la memoria, una forma de dosificación farmacéutica que se deforma al exponerla a una fuerza en una dirección particular de extensión pero que no se rompe (deformación plástica o flujo plástico) preferentemente se considera que presenta la resistencia a la rotura deseada en dicha dirección de extensión.

20

Una realización particularmente preferente de la invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica resistente a la manipulación que presenta una resistencia a la rotura de por lo menos 300 N y a su termoformado mediante extrusión en caliente, comprendiendo dicha forma de dosificación farmacéutica:

25

- un ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente un opioide, particularmente preferente es un opioide seleccionado de entre el grupo que consiste de oximorfona, oxicodona, hidromorfona y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos,

30

- un ácido multicarboxílico (B) fisiológicamente aceptable libre, preferentemente el ácido cítrico, en el que el contenido del ácido (B) se encuentra comprendido dentro del intervalo de entre 0,001% y 5,0% en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica,

35

- un antioxidante, en el que el contenido del antioxidante, preferentemente el α -tocoferol, se encuentra comprendido dentro del intervalo de entre 0,001% y 5,0% en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica, y

- un óxido de polialquileño (C) que presenta un peso molecular medio en peso, M_w , de por lo menos 200.000 g/mol,

40

en la que:

000042

[Escribir texto]

- el ingrediente farmacológicamente activo (A) se encuentra incluido en una matriz que comprende el óxido de polialquileno (C), controlando dicha matriz la liberación del ingrediente farmacológicamente activo (A) a partir de la forma de dosificación farmacéutica, y
- tras el almacenamiento durante 4 semanas a 40°C y 75% de humedad relativa, el contenido del ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide (A), alcanza por lo menos 98,0% de su contenido original antes del almacenamiento.

La forma de dosificación farmacéutica según la invención puede producirse mediante diferentes procedimientos, de entre los que los particularmente preferentes se explican en mayor detalle posteriormente. Ya se han descrito en la técnica anterior varios procedimientos adecuados. A este respecto puede hacerse referencia a, por ejemplo, las patentes WO n° 2005/016313, n° 2005/016314, n° 2005/063214, n° 2005/102286, n° 2006/002883, n° 2006/002884, n° 2006/002886, n° 2006/082097 y n° 2006/082099.

Asimismo, la presente invención se refiere a formas de dosificación farmacéutica que son obtenibles mediante cualquiera de los procedimientos descritos posteriormente en la presente memoria.

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

- (a) mezclar todos los ingredientes,
- (b) opcionalmente preformar la mezcla obtenida de la etapa (a), preferentemente mediante la aplicación de calor y/o fuerza a la mezcla obtenida en la etapa (a), preferentemente no siendo suficiente la cantidad de calor suministrado para calentar el óxido de polialquileno (C) hasta su punto de ablandamiento,
- (c) endurecer la mezcla mediante la aplicación de calor y fuerza, resultando posible suministrar el calor durante y/o antes de la aplicación de fuerza, y resultando suficiente la cantidad de calor suministrado para calentar el óxido de polialquileno (C) por lo menos hasta su punto de ablandamiento,
- (d) opcionalmente singularizar la mezcla endurecida,
- (e) opcionalmente conformar la forma de dosificación farmacéutica, y
- (f) opcionalmente proporcionar un recubrimiento de película.

Puede suministrarse calor directamente, por ejemplo por contacto o por medio de un gas caliente, tal como aire caliente, o con asistencia de ultrasonidos. Puede aplicarse fuerza y/o la forma de dosificación farmacéutica puede conformarse, por ejemplo mediante tableteo directo o con la asistencia de un extrusor adecuado, particularmente por medio de un extrusor de husillo dotado de dos husillos (extrusor de doble husillo) o por medio de un extrusor epicycloidal.

La forma final de la forma de dosificación farmacéutica puede proporcionarse durante el endurecimiento de la mezcla mediante la aplicación de calor y fuerza (etapa (c)) o en una etapa posterior (etapa (e)). En ambos casos, la [Escribir texto]

000043

mezcla de todos los componentes preferentemente se realiza en el estado plastificado, es decir, preferentemente el conformado se lleva a cabo a una temperatura por lo menos superior al punto de ablandamiento del óxido de polialquileño (C). Sin embargo, la extrusión a temperaturas inferiores, por ejemplo a temperatura ambiente, también resulta posible y puede resultar preferente.

5

El conformado puede llevarse a cabo, por ejemplo, por medio de una prensa tableteadora que comprende una matriz y punzones de forma apropiada.

10

Un procedimiento particularmente preferente para la preparación de la forma de dosificación farmacéutica de la invención implica la extrusión en caliente. En este procedimiento, la forma de dosificación farmacéutica según la invención se produce mediante termoformado con la asistencia de un extrusor, preferentemente sin que se produzca ninguna decoloración posterior observable del extruido. Inesperadamente se ha encontrado que el ácido (B) es capaz de suprimir la decoloración. En ausencia de ácido (B), el extruido tiende a desarrollar una coloración beige a amarillenta, mientras que en presencia de ácido (B), el extruido es sustancialmente incoloro, es decir, blanco.

15

Este procedimiento se caracteriza porque:

a) se mezclan todos los componentes,

20

b) la mezcla resultante se calienta en el extrusor por lo menos hasta el punto de ablandamiento del óxido de polialquileño (C) y se extruye a través del orificio de salida del extrusor mediante la aplicación de fuerza,

c) el extruido todavía plástico se singulariza y se conforma en la forma de dosificación farmacéutica, o

25

d) el extruido singularizado enfriado y opcionalmente recalentado se conforma en la forma de dosificación farmacéutica.

La mezcla de los componentes según la etapa de procedimiento a) también puede producirse en el extrusor.

30

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

35

Antes de mezclar los restantes componentes, preferentemente se proporciona óxido de polialquileño (C) según la invención con un antioxidante, preferentemente α -tocoferol. Lo anterior puede llevarse a cabo mediante la mezcla de dos componentes, el óxido de polialquileño (C) y el antioxidante, preferentemente mediante la disolución o suspensión del antioxidante en un solvente altamente volátil y mezclando homogéneamente esta solución o suspensión con óxido de polialquileño (C) y eliminando el solvente mediante secado, preferentemente bajo una atmósfera de gas inerte.

40

La mezcla, preferentemente fundida, que se ha calentado en el extrusor por lo menos hasta el punto de ablandamiento del óxido de polialquileño (C) se extrusiona del extrusor a través de una matriz que presenta por lo menos un orificio.

[Escribir texto]

000044

El procedimiento según la invención requiere la utilización de extrusores adecuados, preferentemente extrusores de husillo. Los extrusores de husillo que se encuentran dotados de dos husillos (extrusores de doble husillo) resultan particularmente preferentes.

5

La extrusión preferentemente se lleva a cabo de manera que la expansión del cordón debido a la extrusión no es superior al 30%, es decir, al utilizar una matriz con un orificio que presenta un diámetro de, por ejemplo, 6 mm, el cordón extruido debería presentar un diámetro no superior a 8 mm. Más preferentemente, la expansión del cordón no es superior al 25%, todavía más preferentemente no es superior a 20%, todavía más preferentemente no es superior a 15%, y en particular no es superior a 10%.

10

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

15

El extrusor preferentemente comprende por lo menos dos zonas de temperatura, produciéndose el calentamiento de la mezcla hasta por lo menos el punto de ablandamiento del óxido de polialquileño (C) en la primera zona, que se encuentra más abajo de una zona de alimentación y opcionalmente una zona de mezcla. El rendimiento de mezcla preferentemente es de entre 1,0 kg y 15 kg/hora. En una realización preferente, el rendimiento es de entre 1 y 3,5 kg/hora. En otra realización preferente, el rendimiento es de entre 4 y 15 kg/hora.

20

En una realización preferente, la presión en el cabezal de extrusión se encuentra comprendida dentro del intervalo de entre 25 y 100 bar. La presión en el cabezal de extrusión puede ajustarse mediante, inter alia, la geometría de la matriz, el perfil de temperatura y la velocidad de extrusión.

25

La geometría de la matriz o la geometría de los orificios es libremente seleccionable. La matriz o los orificios de acuerdo con lo anterior pueden mostrar una sección transversal circular, oblonga u oval, en donde la sección transversal circular preferentemente presenta un diámetro de entre 0,1 mm y 15 mm, y la sección transversal oblonga preferentemente presenta una extensión longitudinal máxima de 21 mm y una extensión cruzada de 10 mm. Preferentemente, la matriz o los orificios presentan una sección transversal circular. La carcasa del extrusor utilizado

30

según la invención puede estar calentada o enfriada. El control de temperatura correspondiente, es decir, el calentamiento o enfriamiento, se dispone de manera que la mezcla que debe extruirse muestre por lo menos una temperatura media (temperatura del producto) correspondiente a la temperatura de ablandamiento del óxido de polialquileño (C) y no se incremente por encima de una temperatura a la que el ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, que debe procesarse pueda resultar dañado. Preferentemente, la temperatura de la mezcla que debe extruirse se ajusta a un valor inferior a 180°C, preferentemente inferior a 150°C, aunque por lo menos a la temperatura de ablandamiento del óxido de polialquileño (C). Las temperaturas de extrusión típicas son 120°C y 130°C.

35

En una realización preferente, el par de torsión del extrusor se encuentra comprendido dentro del intervalo de entre 30% y 95%. El par de torsión del extrusor puede ajustarse mediante, inter alia, la geometría de la matriz, el perfil de temperatura y la velocidad de extrusión.

40

[Escribir texto]

000045

Tras la extrusión de la mezcla fundida y el enfriamiento opcional del cordón o cordones extruidos, los extruidos preferentemente se singularizan. Esta singularización preferentemente puede llevarse a cabo mediante el corte de los extruidos mediante cuchillas giratorias, cortadoras por chorro de agua, alambres, hojas o con la asistencia de cortadoras láser.

5

Preferentemente, el almacenamiento intermedio o final del extruido opcionalmente singularizado o de la forma final de la forma de dosificación farmacéutica según la invención se lleva a cabo bajo una atmósfera anóxica que puede conseguirse, por ejemplo, con secuestradores de oxígeno.

10 El extruido singularizado puede conformarse con una prensa en tabletas con el fin de proporcionarle la forma final a la forma de dosificación farmacéutica.

15 La aplicación de fuerza en el extrusor sobre la mezcla por lo menos plastificada se ajusta mediante el control de la velocidad de rotación del dispositivo de transporte en el extrusor y la geometría del mismo, y mediante el dimensionado del orificio de salida de manera que la presión necesaria para la extrusión de la mezcla plastificada se incremente en el interior del extrusor, preferentemente inmediatamente antes de la extrusión. Los parámetros de la extrusión que, para cada composición particular, resultan necesarios para dar lugar a una forma de dosificación farmacéutica con las propiedades mecánicas deseadas, puede establecerse mediante un ensayo preliminar simple.

20 Por ejemplo, aunque sin limitación, la extrusión puede llevarse a cabo por medio de un extrusor de doble husillo tipo ZSE18 ó ZSE27 (Leistritz, Nürnberg, Alemania), con diámetros de husillo de 18 ó 27 mm. Pueden utilizarse husillos que presenten extremos excéntricos. Puede utilizarse una matriz calentable con un orificio circular que presente un diámetro de 7, 8 ó 9 mm. Los parámetros de extrusión pueden ajustarse, por ejemplo a los valores siguientes: velocidad de rotación de los husillos: 120 Upm; tasa de extrusión 2 kg/h para ZSE18 ó 8 kg/h para ZSE27; temperatura del producto: frente a la matriz: 125°C y detrás de la matriz: 135°C; y temperatura de la camisa: 110°C.

25

Preferentemente, la extrusión se lleva a cabo por medio de extrusores de doble husillo o extrusores epicicloideales, resultando particularmente preferentes los extrusores de doble husillo (cogiratorios o contrarrotatorios)

30 La forma de dosificación farmacéutica según la invención preferentemente se produce mediante termoformado con la asistencia de un extrusor sin ninguna decoloración consecuencia observable de los extruidos.

El procedimiento para la preparación de la forma de dosificación farmacéutica según la invención preferentemente se lleva a cabo continuamente. Preferentemente, el procedimiento implica la extrusión de una mezcla homogénea de todos los componentes. Resulta particularmente ventajoso que el intermediario obtenido de esta manera, por ejemplo el cordón obtenido mediante extrusión, muestre propiedades uniformes.

35

Resultan particularmente deseables la densidad uniforme, la distribución uniforme del compuesto activo, propiedades mecánicas uniformes, porosidad uniforme, apariencia uniforme de la superficie, etc. Únicamente bajo estas circunstancias puede garantizarse la uniformidad de las propiedades farmacológicas, tales como la estabilidad del perfil de liberación, y puede mantenerse en un nivel bajo la cantidad de rechazos.

40

000046

[Escribir texto]

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un empaquetamiento que contiene una forma de dosificación farmacéutica según la invención y un secuestrador de oxígeno. Entre los empaquetamientos adecuados se incluyen paquetes blíster y botellas, tales como botellas de vidrio o botellas realizadas en polímeros termoplásticos.

- 5 Los secuestradores de oxígeno adecuados son conocidos del experto en la materia. El secuestrador de oxígeno puede ser cualquier secuestrador que sea conocido de la técnica que secuestre oxígeno. Pueden utilizarse secuestradores de oxígeno tanto orgánicos como inorgánicos.

- 10 En una realización, el secuestrador de oxígeno es cualquier complejo metálico que muestre actividad de secuestro de oxígeno. Entre los ejemplos se incluyen complejos que contienen uno o más de entre aluminio, ferrosilicio, aluminio, antimonio, berilio, calcio silicio, cerio, cobalto, galio, hafnio, hierro, aleación de magnesio, catalizador de níquel, selenio, silicio, plata, estroncio, titanio, zinc y/o circonio.

- 15 En todavía otra realización, puede utilizarse como secuestradores de oxígeno uno o más elementos del Grupo IA de la tabla periódica y sus aleaciones y compuestos. Entre los ejemplos de elementos del Grupo IA se incluyen cesio, litio, potasio y sodio. Entre los ejemplos adicionales de secuestradores inorgánicos de oxígeno se incluyen uno o más de entre azida sódica (NaN_3), sulfito sódico (Na_2SO_3), hidrazina e hidroxilamina.

- 20 En una realización, el secuestrador de oxígeno es un compuesto orgánico. Entre los ejemplos se incluyen uno o más de los politerpenos, ácido ascórbico, ácido aminopolicarboxílico, ciclohexanodiona, tetrametilpiperidona, y compuestos heterocíclicos con grupos amino N-sustituídos.

- 25 Los secuestradores de oxígeno y la aplicación de los mismos en el empaquetamiento farmacéutico son conocidos del experto en la materia. En una realización preferente, el secuestrador de oxígeno se selecciona de entre el grupo que consiste de polímeros orgánicos oxidables catalizados por un metal y antioxidantes. Resultan particularmente preferentes aquellos secuestradores de oxígeno que sean capaces de funcionar en un ambiente seco de humedad relativa inferior a 60%, preferentemente inferior a 30%, y que se combinan con un desecante. Entre los ejemplos de secuestradores de oxígeno comercialmente disponibles que satisfacen dichos requisitos se incluyen Pharmakeep® KD10 y KD20.

- 30 Inesperadamente se ha encontrado que la estabilidad de almacenamiento de la forma de dosificación farmacéutica puede incrementarse al mantener el contenido de oxígeno de la atmósfera en el interior del empaquetamiento a un nivel bajo. Los métodos para el empaquetamiento de formas de dosificación farmacéutica y la aplicación de secuestradores de oxígeno adecuados son conocidos del experto en la materia. A este respecto puede hacerse referencia a, por ejemplo, D.A. Dean, *Pharmaceutical Packaging Technology*, Taylor & Francis, 1a edición; F.A. Paine *et al.*, *Packaging Pharmaceutical and Healthcare Products*, Springer, 1a edición, y O.G. Piringer *et al.*, *Plastic Packaging: Interactions with Food and Pharmaceuticals*, Wiley-VCH, 2a edición.

- 40 Respecto al empaquetamiento, resultan preferentes las botellas redondas realizadas en poliolefinas, preferentemente de HDPE. El grosor de la pared de la botella preferentemente es de por lo menos 0,25 mm, más preferentemente de por lo menos 0,5 mm, o de lo contrario la botella podría colapsarse.

000047

[Escribir texto]

Respecto a la tapa del empaquetamiento, el empaquetamiento preferentemente se sella por inducción o por calor con una hoja de aluminio.

Inesperadamente se ha encontrado que, mediante la selección de una forma apropiada del empaquetamiento y el sellado, el vacío que se produce por el efecto del secuestrador de oxígeno (infrapresión de aproximadamente 20.000 Pa=2 N/cm²) puede soportarse sin causar un colapso del empaquetamiento. Resulta preferente el sellado por inducción (por ejemplo 3 segundos de energía). Al sellar una botella de 75 ml que presenta una abertura con un diámetro de 1 pulgada utilizando hoja de aluminio, una infrapresión de 20.000 Pa debido al secuestro del oxígeno resulta en una fuerza de aproximadamente 10 N correspondiente a la fuerza ejercida por un peso de 1 kg.

La estabilidad mecánica del sellado puede someterse a ensayo mediante la introducción de una cantidad apropiada de secuestrador de oxígeno en la botella, sellándola y esperando durante un periodo de tiempo suficiente, por ejemplo 2 días, para que el oxígeno resulte secuestrado y se haya desarrollado una infrapresión de aproximadamente 20.000 Pa. Alternativamente, la botella puede sellarse sin ningún secuestrador de oxígeno en su interior y colocarse un peso de 1 kg sobre la hoja de aluminio externamente, simulando de esta manera la fuerza.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a la utilización de un ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente un opioide, para la preparación de la forma de dosificación farmacéutica tal como se ha descrito anteriormente para el tratamiento del dolor.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a la utilización de una forma de dosificación farmacéutica tal como se ha descrito anteriormente, para evitar o dificultar el abuso del ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente opioide, contenido en la misma.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a la utilización de una forma de dosificación farmacéutica tal como se ha descrito anteriormente para evitar o dificultar la sobredosis involuntaria del opioide (A) contenido en la misma.

A este respecto, la invención también se refiere a la utilización de un ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente un opioide, tal como se ha descrito anteriormente y/o un óxido de polialquileno (C) tal como se ha descrito anteriormente para la preparación de la forma de dosificación farmacéutica según la invención para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno, previniendo de esta manera una sobredosis del ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente el opioide, particularmente debido a la trituration de la forma de dosificación farmacéutica mediante acción mecánica.

Además, la invención se refiere a un método para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno, que comprende la administración de la forma de dosificación farmacéutica según la invención, impidiendo de esta manera una sobredosis del ingrediente farmacológicamente activo (A), preferentemente opioide, particularmente debido a la trituration de la forma de dosificación farmacéutica mediante acción mecánica. Preferentemente, la acción mecánica se selecciona de entre el grupo que consiste de masticación, molido en un mortero, golpeo, y utilización de aparatos para pulverizar formas de dosificación farmacéutica convencionales.

Los ejemplos siguientes ilustran adicionalmente la invención, aunque no deben interpretarse como limitativos del alcance de la misma.

[Escribir texto]

000048

Ejemplo 1

Se prepararon tabletas mediante extrusión en caliente de diversas mezclas constituyentes homogéneas bajo las condiciones de extrusión idénticas siguientes:

- tipo de extrusor: Extrusor Leistritz ZSE18PH 40D dotado de husillos de alto cizallamiento y una matriz de 9 mm de diámetro.
- rendimiento: 1,0 kg/h
- velocidad de rotación: 100 rpm
- temperatura del barril: 110°C.
- temperatura del extruido: 120°C.

El extruido se cortó en secciones de 325 mg que contenían aproximadamente 5 mg de hidrocloruro de oximorfona.

Los constituyentes individuales de las mezclas extruidas, así como la cantidad total de productos de descomposición antes y después del almacenamiento bajo condiciones de almacenamiento acelerado se resumen en la tabla a continuación:

ej.	constituyentes (% en peso)					ingrediente adicional (% en peso)	productos de descomposición (% en peso)			
	(A)	PEO	PEG	HPMC	a-toc.		oNo ¹	oNo ²	Σ ¹	Σ ²
A ₁	1,5	76,9	10,0	10,0	1,5	/	0,06	0,58	0,41	1,93
A ₂	1,5	77,5	10,0	10,0	1,0	/	0,09	0,49	0,58	1,81
A ₃	1,5	78,0	10,0	10,0	0,5	/	0,08	0,36	0,56	1,64
A ₄	1,5	78,3	10,0	10,0	0,2	/	0,08	0,26	0,63	1,51
A ₅	1,5	78,5	10,0	10,0	0,0	/	0,07	0,17	0,81	1,69
B ₁	1,5	76,9	10,0	10,0	1,5	/	0,06	0,58	0,41	1,93
B ₂	1,5	40,0	10,0	46,9	1,5	/	0,09	0,55	0,64	1,76
B ₃	1,5	50,0	10,0	36,9	1,5	/	0,00	0,52	0,29	1,64
B ₄	1,5	50,0	36,9	10,0	1,5	/	0,11	0,76	0,36	1,74
C ₁	1,5	76,9	10,0	10,0	1,5	/	0,06	0,58	0,41	1,93
C ₂	1,5	76,9	/	10,0	1,5	10,00 Lutrol® F68	0,05	0,53	0,65	1,83
C ₃	1,5	50,0	10,0	10,0	1,5	26,90 manitol	0,08	0,82	0,39	2,72
C ₄	1,5	76,9	/	10,0	1,5	10,00 cera carnauba	0,12	0,53	0,39	1,03
D ₁	1,5	76,9	10,0	10,0	1,5	/	0,06	0,58	0,41	1,93
D ₂	1,5	76,8	10,0	10,0	1,5	0,10 ácido fumárico	0,05	0,48	0,52	1,70
D ₃	1,5	76,8	10,0	10,0	1,5	0,10 Na-EDTA	0,07	0,51	0,48	1,77
D ₄	1,5	76,8	10,0	10,0	1,5	0,10 ácido cítrico	0,07	0,48	0,37	1,45
E ₁	1,5	76,9	10,0	10,0	1,5	/	0,06	0,58	0,41	1,93
E ₂	1,5	76,8	10,0	10,0	1,5	0,10 ácido cítrico	0,07	0,48	0,37	1,45

[Escribir texto]

000049

E ₃	1,5	76,7	10,0	10,0	1,5	0,20 ácido cítrico	0,00	0,40	0,20	1,13
E ₄	1,5	76,4	10,0	10,0	1,5	0,50 ácido cítrico	0,00	0,06	0,12	0,17

- (A) : hidrocloreuro de oximorfona
- PEO : óxido de polietileno M_w 7 µg/mol
- PEG : polietilenglicol 6000
- HPMC : hipromelosa 100.000 Pa·s
- 5 α-toc. : α-Tocoferol
- oNo : N-óxido de oximorfona (mezcla)
- Σ: suma de todas las impurezas
- ¹: tras la extrusión, antes del almacenamiento
- ²: tras el almacenamiento, botellas de vidrio ámbar, tapas de plástico, 4 semanas, 40°C, 75% de
- 10 humedad relativa

Se analizaron los productos de descomposición mediante HPLC-UV. El pico de elución para el N-óxido de oximorfona no pudo separarse suficientemente a partir de la línea base respecto de un pico de un producto de degradación desconocido (denominado "UK 0.83"). De esta manera, se integraron conjuntamente ambos picos. Se pone de manifiesto a partir de una comparación de los Ejemplos A1 a A5 que el contenido de N-óxido de oximorfona antes del almacenamiento (oNo1) no resulta sustancialmente modificado al reducir el contenido del antioxidante α-tocoferol de 1,5% en peso a 1,0% en peso, a 0,5% en peso, a 0,2% en peso e incluso a 0% en peso. Sin embargo, durante el almacenamiento (oNo2), el contenido de N-óxido de oximorfona era proporcional al contenido del α-tocoferol. Esto resulta totalmente inesperado debido a que el N-óxido de oximorfona es un producto de oxidación y se esperaría que los antioxidantes habitualmente suprimen y no estimulan la formación de productos de oxidación.

Sin embargo, la omisión completa del antioxidante (α-tocoferol) puede presentar desventajas. Pudo demostrarse mediante mediciones de la viscosidad (en ausencia de ácido (B)) que el óxido de polietileno de alto peso molecular resulta degradado tras la extrusión y/o el almacenamiento en ausencia de antioxidante. Sin embargo, ahora inesperadamente se ha encontrado que, en cierto grado, el ácido (B) a su vez puede compensar dicha degradación de manera que, en determinadas realizaciones, pueden omitirse los antioxidantes o puede reducirse sustancialmente el contenido de los mismos.

Inesperadamente se ha encontrado que resulta suficiente aproximadamente 0,2% en peso de α-tocoferol para estabilizar el óxido de polietileno; los contenidos más altos de α-tocoferol no resultan en viscosidades más altas del óxido de polialquileno y, de esta manera, no evitan una degradación más pronunciada del PEO. De esta manera, el contenido de antioxidante (α-tocoferol) preferentemente se equilibra de manera que, por una parte, el óxido de polietileno de alto peso molecular resulte suficientemente estabilizado y de manera que, por otra parte, se mantenga baja la formación no deseada de N-óxido de oximorfona durante el almacenamiento.

Además, se pone de manifiesto a partir de una comparación de los Ejemplos B1 a B4 y de los Ejemplos C1 a C4 que la sustitución parcial del óxido de polietileno de alto peso molecular o la sustitución total del polietilenglicol por un plastificador alternativo no resulta en una reducción sustancial del contenido de N-óxido de oximorfona no deseado. Esto resulta inesperado debido a que se esperaría que el óxido de polietileno y el polietilenglicol fueran potenciales

portadores de peróxidos y que una reducción de los mismos resultaría en una reducción de los procesos oxidativos tales como la oxidación de la oximorfona en N-óxido de oximorfona.

Además, se pone de manifiesto a partir de una comparación de los Ejemplos D1 a D5 y de E1 a E4 que la adición de ácidos fisiológicamente aceptables, particularmente el ácido cítrico, conduce a una reducción de la formación de N-óxido de oximorfona. Este efecto resulta más pronunciado al incrementar la cantidad de ácido. A una concentración de 0,1% en peso, el efecto es comparativamente débil, pero a una concentración de 0,2% en peso, el efecto es más fuerte, y resulta adicionalmente fortalecido al incrementar la concentración del ácido cítrico. No sólo se reduce la cantidad de N-óxido de oximorfona, sino también la cantidad total de productos de descomposición, particularmente aquellos que presentan elevados tiempos de retención en la HPLC.

Ejemplo 2:

Se empaquetaron tabletas que habían sido fabricadas de modo análogo a los Ej. A1, B1, C1, D1 y E1, en diferentes materiales de empaquetamiento y se almacenaron a 40°C y 75% de humedad relativa. Los productos de descomposición antes y después del almacenamiento bajo condiciones de almacenamiento aceleradas se resumen en la tabla a continuación:

[Escribir texto]

000051

	Antes del almacenamiento	HDPE cerrado, sellado con hoja de aluminio		vidrio ámbar abierto		vidrio ámbar cerrado + secuestrador de oxígeno		vidrio ámbar cerrado + deseccante		vidrio ámbar cerrado + argón	
		4 semanas	8 semanas	4 semanas	8 semanas	4 semanas	8 semanas	4 semanas	8 semanas	4 semanas	8 semanas
		323,64 mg	324,05 mg	323,56 mg	337,25 mg	325,23 mg	322,65 mg	321,27 mg	322,69 mg	324,62 mg	324,30 mg
contenido de oximorfona	96,30%	92,90%	89,40%	93,70%	88,50%	96,70%	94,80%	94,60%	92,50%	94,60%	92,50%
pureza de la oximorfona	99,18%	97,70%	96,70%	98,03%	94,50%	99,10%	98,62%	98,59%	97,98%	98,36%	98,04%
contenido de a- tocoferol	91,69%	91,51%	90,89%	93,51%	79,94%	94,52%	93,62%	90,56%	88,23%	93,51%	92,18%
N-óxido de oximorfona	0,09%	0,64%	1,16%	0,19%	0,53%	0,03%	0,04%	0,15%	0,24%	0,17%	0,30%
UK 0.83	0,00%	0,00%	0,00%	0,36%	2,15%	0,06%	0,08%	0,32%	0,77%	0,00%	0,00%
suma de N-óxido de oximorfona y UK 0.83	0,09%	0,64%	1,16%	0,55%	2,63%	0,09%	0,12%	0,37%	1,01%	0,17%	0,30%
principal desconocido	0,13%	0,38%	0,43%	0,45%	2,15%	0,16%	0,18%	0,32%	0,77%	0,46%	0,34%
Suma de impurezas, Σ	0,73%	2,22%	3,21%	1,88%	5,44%	0,82%	0,95%	1,33%	1,94%	1,55%	1,88%

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

000052

[Escribir texto]

Inesperadamente se ha encontrado que la inclusión de un secuestrador de oxígeno en el empaquetamiento resulta en una estabilización adicional de la forma de dosificación, de manera que se limita la formación de productos de descomposición a valores extremadamente bajos.

5 Ejemplo 3:

Las tabletas se fabricaron tal como se describe en el Ejemplo 1, se empaquetaron en botellas de HDPE de 75 ml de volumen conjuntamente con un secuestrador de oxígeno combinado con un desecante (Pharmakeep 20 KD), y se cerraron con una tapa de plástico con sello de inducción.

10

Los constituyentes individuales de las mezclas extruidas, la cantidad total de productos de descomposición antes y después del almacenamiento bajo condiciones de almacenamiento acelerado se resumen en la tabla a continuación.

ej.	constituyentes (% en peso)						productos de descomposición (% en peso)					
	(A)	PEO	PEG	HPMC	α-toc.	Ácido cítrico	oNo ¹	oNo ²	oNo ³	Σ ¹	Σ ²	Σ ³
F ₁	1,5	73,8	10,0	14,0	0,2	0,5	nd	nd	nd	nd	nd	0,05
F ₂	1,5	77,8	10,0	10,0	0,2	0,5	nd	nd	nd	nd	0,05	0,10

15

- (A) : hidrocloreuro de oximorfona
- PEO : óxido de polietileno M_w 7 µg/mol
- PEG : polietilenglicol 6000
- HPMC hipromelosa 100,000 Pa·s
- 20 α-toc. : α-Tocoferol
- oNo : N-óxido de oximorfona (mezcla)
- Σ: suma de todas las impurezas
- 1: tras la extrusión, antes del almacenamiento
- 2: tras el almacenamiento, botellas de HDPE, tapa de plástico con sello de inducción, secuestrador de oxígeno, 4 semanas, 40°C, 75% de humedad relativa
- 25 3: tras el almacenamiento, botellas de HDPE, tapa de plástico con sello de inducción, secuestrador de oxígeno, 8 semanas, 40°C, 75% de humedad relativa

30

Los resultados revelan que la pureza del producto es muy alta tras la fabricación y que el producto muestra estabilidad durante un almacenamiento de 8 semanas bajo condiciones aceleradas de 40°C/75% de humedad relativa.

Ejemplo 4:

35 Las tabletas se fabricaron tal como se describe en el Ejemplo 1, aunque se cortaron en secciones de 215 mg que representaban 5 mg ó 40 mg de HCl de oximorfona; tras formar las tabletas, se recubrieron con aproximadamente 6,5 mg cada una de un recubrimiento de película Opadry II que contenía alcohol polivinílico como excipiente formador de película, empaquetado en botellas de HDPE de 75 ml de volumen conjuntamente con un secuestrador de oxígeno combinado con un desecante (Pharmakeep 20 KD), y se cerraron con una tapa de

40 plástico con sello de inducción.

Los constituyentes individuales de las mezclas extruidas, la cantidad total de productos de descomposición antes y después del almacenamiento bajo condiciones de almacenamiento acelerado se resumen en la tabla a continuación.

ej.	constituyentes (% en peso)						productos de descomposición (% en peso)			
	(A)	PEO	PEG	HPMC	α-toc.	Ácido cítrico	oNo ¹	oNo ²	Σ ¹	Σ ²
G ₁	2,33	70,0	16,63	10,0	0,2	0,84	nd	nd	nd	nd
G ₂	18,6	56,8	13,56	10,0	0,2	0,84	nd	nd	0,05	0,05

5

- (A) : hidrocloruro de oximorfona
- PEO : óxido de polietileno M_w 7 μg/mol
- PEG : polietilenglicol 6000
- HPMC : hipromelosa 100.000 Pa·s
- α-toc. : α-Tocoferol
- oNo : N-óxido de oximorfona (mezcla)
- Σ: suma de todas las impurezas
- ¹: tras la extrusión, antes del almacenamiento
- ²: tras el almacenamiento, botellas de HDPE, tapa de plástico con sello de inducción, secuestrador de oxígeno, 1 semanas, 40°C, 75% de humedad relativa

10

15

Ejemplo 5:

La forma de dosificación más preferente según el Ejemplo 3 también resulta adecuada para la estabilización de la oxicodona. Esto pudo demostrarse para una formulación que contenía 80 mg de HCl de oxicodona fabricada análogamente al Ejemplo 1 aunque el extruido se corto en secciones de 400 mg:

20

ej.	constituyentes (% en peso)						productos de descomposición (% en peso)			
	(A)	PEO	PEG	HPMC	α-toc.	Ácido cítrico	oNo ¹	oNo ²	Σ ¹	Σ ²
H ₁	20	54,3	15	10	0,2	0,5	0,06	0,07	0,22	0,13

- (A) : oxicodona
- PEO : óxido de polietileno M_w 7 μg/mol
- PEG : polietilenglicol 6000
- HPMC : hipromelosa 100,000 Pa·s
- α-toc. : α-Tocoferol
- oNo : N-óxido de oxicodona (impureza D+E)
- ¹: tras la extrusión, antes del almacenamiento
- ²: tras el almacenamiento, botellas de vidrio ámbar, tapas de plástico, secuestrador de oxígeno con desecante (Pharmakeep 20KD) 1 mes, 40°C, 75% de humedad relativa.

25

30

Ejemplo 6:

En un estudio de dosis única (las tabletas de 40 mg de HCl de oximorfona del Ejemplo 4), aleatorizado, cruzado de tres vías con 1 semana entre tratamientos, los sujetos se sometieron a ayuno durante la noche y se sirvieron comidas 4 y 10 horas después de la dosificación. No se proporcionó agua dentro de ±1 hora de la dosificación. Todas las tabletas se administraron con 240 ml de agua (Ejemplo T).

40

000054

Se extrajeron muestras farmacocinéticas para oximorfona y 6-OH-oximorfona predosificación y hasta 48 horas después de la dosificación.

5 Se comparó la bioequivalencia con Opana ER® (referencia R).

Los resultados se resumen en las tablas a continuación:

	Tratamiento	Media	SD	CV
C _{max} [pg/mL]	T	2.147	989	46%
	R	2.671	1.163	44%
AUCT [pg*h/mL]	T	38.695	13.836	36%
	R	38.171	14.652	38%
AUC [pg*h/mL]	T	42.575	15.836	37%
	R	41.296	15.242	37%

	Estimación puntual T/R	Límite inferior IC al 90%	Límite superior IC al 90%
C _{max}	79,37	71,69	87,87
AUCT	101,98	95,17	109,29
AUC	102,24	95,48	109,48

IC = intervalo de confianza

Resulta evidente que las formas de dosificación según la invención que presentan una resistencia a la rotura incrementada son bioequivalentes a las formas de dosificación convencionales (Opana ER®).

15 **Ejemplo 7:**

Se prepararon tabletas bajo condiciones idénticas mediante extrusión de fundido caliente de dos mezclas constituyentes homogéneas I₁ e I₂:

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

bajo las condiciones de extrusión idénticas siguientes:

tipo de extrusor: extrusor Leistritz tipo Micro 27 GL 40 D dotado de husillos de cizalla media y una matriz de 8 mm de diámetro

rendimiento: 10 kg/h

velocidad de rotación: 120 rpm

tiempo de fabricación: 30 min

temperatura de la zona de calentamiento más caliente: 100°C

temperatura de la matriz: 130°C.

000055

El extruido se cortó en secciones de 360 mg que contenían aproximadamente 40 mg de hidroc loruro de oximorфона.

5 Se pesaron individualmente 100 secciones y se calculó la desviación estándar de los pesos. Las secciones de composición I₁ (PEO:PEG=6,82:1) mostraban una desviación estándar de 2,3%, mientras que las secciones de composición I₂ (PEO:PEG=4,21:1) mostraban una desviación estándar de únicamente 1,6%.

Resulta evidente a partir de estos ensayos comparativos que inesperadamente puede mejorarse la procesabilidad de la masa extruida mediante el ajuste de la proporción entre PEO y PEG.

Ejemplo 8:

Con el fin de investigar si también otros ácidos multicarboxílicos aparte del ácido cítrico podían dificultar la formación del N-óxido de oximorфона, se fabricaron tabletas que contenían ácido maleínico o ácido fumárico tal como se describe en el Ejemplo 1. A título comparativo, también se fabricaron tabletas que contenían la sal inorgánica NaH₂PO₄. Las muestras se almacenaron en platos abiertos a 40°C y 75% de humedad relativa durante 4 semanas.

Los constituyentes individuales de las mezclas extruídas, así como la cantidad total de productos de descomposición antes y después del almacenamiento bajo condiciones de almacenamiento acelerado se resumen en la tabla a continuación:

ej.	constituyentes (% en peso)					ingrediente adicional (% en peso)	productos de descomposición (% en peso)			
	(A)	PEO	PEG	HPMC	α-toc.		oNo ¹	oNo ²	Σ ¹	Σ ²
J ₁	1,5	76,0	10,0	10,0	1,5	Ácido maleínico al 1,0%	nd	nd	0,20	0,22
J ₂	1,5	76,0	10,0	10,0	1,5	Ácido fumárico al 1,0%	nd	nd	0,17	0,30
J ₃	1,5	76,0	10,0	10,0	1,5	NaH ₂ PO ₄ al 1,0%*	nd	0,18	0,06	0,75

- (A) :

hidroc loruro de oximorфона
- PEO :

óxido de polietileno M_w 7 μg/mol
- PEG :

polietilenglicol 6000
- HPMC :

hipromelosa 100.000 Pa·s
- α-toc. :

α-Tocoferol
- *NaH₂PO₄:

utilizado en forma de 1,3% del dihidrato
- oNo:

N-óxido de oximorфона (mezcla)
- Σ:

suma de todas las impurezas; ácido maleínico, ácido fumárico y compuestos relacionados menos la suma de las impurezas
- 1:

tras la extrusión, antes del almacenamiento
- 2:

tras el almacenamiento, plato abierto, 4 semanas, 40°C, 75% de humedad relativa

En el caso de los ácidos maleínico y fumárico, se detectaron como impurezas (hasta aproximadamente 40%) dichos compuestos, y en el caso del ácido maleínico, se detectó otro compuesto relacionado durante los ensayos de pureza. Se han restado estos valores de la suma de impurezas.

Resulta evidente a partir de una comparación de los Ejemplos J1 y J2 con A1 y B1 que la presencia de los ácidos maleínico y fumárico protegió la oximorфона totalmente frente a la oxidación en N-óxido y en gran medida frente a otros tipos de degradación, aunque las muestras se almacenaron en platos abiertos y no en botellas cerradas.

000056

Estos resultados son comparables a los obtenidos con el ácido cítrico (Ejemplos 1, D4 y E2 a E4). Las muestras que contenían NaH₂PO₄ (J3) mostraron protección frente a la formación de N-óxido y otros tipos de degradación al compararlas con las formulaciones sin ningún compuesto ácido (A1 y B1) pero en menor grado que los ácidos multicarboxílicos, tales como los ácidos cítrico, maleínico y fumárico.

5

Ejemplo 9:

Con el fin de investigar si la presencia de ácido cítrico también protegía a otros opioides sensibles a la oxidación aparte de la oximorfona frente a la N-oxidación, se fabricaron tabletas que contenían hidrocloreuro de oxicodona tal como se describe en el Ejemplo 1.

10

A título comparativo, también se fabricaron tabletas que contenían cantidades menores de α-tocoferol. Las muestras se almacenaron en platos abiertos a 40°C y 75% de humedad relativa durante 4 semanas.

15

Los constituyentes individuales de las mezclas extruidas, así como la cantidad total de productos de descomposición antes y después del almacenamiento bajo condiciones de almacenamiento acelerado se resumen en la tabla a continuación:

ej.	constituyentes (% en peso)					ingrediente adicional (% en peso)	productos de descomposición (% en peso)			
	(A)	PEO	PEG	HPMC	α-toc.		oNo ¹	oNo ²	Σ ¹	Σ ²
K ₁	1,5	77,0	10,0	10,0	1,5	/	0,05	0,58	0,31	1,63
K ₂	1,5	78,3	10,0	10,0	0,2	/	0,05	0,28	0,58	0,69
K ₃	1,5	76,0	10,0	10,0	1,5	Ácido cítrico 1,0	Nd	Nd	0,19	0,22
K ₄	1,5	77,3	10,0	10,0	0,2	Ácido cítrico 1,0	nd	nd	0,18	0,23

20

- (A): hidrocloreuro de oxicodona
PEO: óxido de polietileno M_w 7 µg/mol
PEG: polietilenglicol 6000
HPMC: hipromelosa 100.000 Pa*s
α-toc.: α-Tocoferol

25

- oNo: N-óxido de oxicodona
Σ: suma de todas las impurezas
¹: tras la extrusión, antes del almacenamiento
²: tras el almacenamiento, plato abierto, 4 semanas, 40°C, 75% de humedad relativa

30

Estos resultados demuestran que el ácido cítrico protegió a la oxicodona totalmente frente a la oxidación en N-óxido y en gran medida frente a otros tipos de degradación a pesar de que las muestras se almacenaron en platos abiertos y no en botellas cerradas. La reducción de la cantidad de α-tocoferol resultó en una menor degradación al utilizar formulaciones que no contenían ácido cítrico. Estos resultados son comparables a los obtenidos con la oximorfona.

35

Ejemplo 10:

Según el Ejemplo 1, se fabricaron tabletas que contenían HCl de tramadol con las composiciones siguientes:

	L ₁	L ₂	L ₃	L ₄
HCl de tramadol [%]	13,3	13,3	13,3	13,3

000057

PEO [%]	61,0	61,7	61,2	61,5
PEG [%]	15,0	15,0	15,0	15,0
HPMC [%]	10,0	10,0	10,0	10,0
α-tocoferol [%]	0,2	-	-	0,2
Ácido cítrico, anhidro [%]	0,5	-	0,5	-
Peso de tableta [mg]	600	600	600	600
PEO:PEG	4,07:1	4,11:1	4,08:1	4,10:1

Se investigó el perfil de disolución de las tabletas bajo las condiciones siguientes: aparato de paleta dotado de dispositivo de inmersión, 75 rpm, 37°C, 600 ml de líquido intestinal simulado, pH 6,8 (tampón fosfato). Se detectó el perfil de liberación del tramadol espectrométricamente a 271 nm.

5

Se muestran los resultados en la figura 1.

Las tabletas según el Ejemplo L2 muestran la disolución más rápida, que es aproximadamente 20% más rápida que la de las tabletas de liberación lenta según los Ejemplos L1 y L4 tras 480 minutos. La liberación a partir de las tabletas según L3 era más rápida que dichos dos lotes, pero todavía era aproximadamente 6% más lenta que la de las tabletas según L2 tras 480 minutos.

10

Esto resulta inesperado ya que se observa una gran influencia de la presencia del α-tocoferol sobre el perfil de disolución. Esto resulta particularmente inesperado dado que el papel del α-tocoferol en la formulación es de antioxidante para la prevención de la degradación de los polimeros.

15

Resulta interesante que la presencia del ácido cítrico compensa una pequeña parte de este efecto.

Ejemplo 11:

20

Mediante el hinchado de una tableta según el Ejemplo L1 (Ejemplo 10) en una cantidad apropiada de agua se obtuvo un gel homogéneo. De acuerdo con lo anterior, se hincharon las tabletas según los Ejemplos L2 a L4 en la misma cantidad de agua, es decir, bajo condiciones idénticas, con el fin de obtener los geles respectivos. A continuación, se midió la viscosidad de cada gel a modo de medida indirecta de la longitud de cadena del polímero de óxido de etileno contenido en el mismo. Se llevaron a cabo mediciones de viscosidad con un viscosímetro rotacional a una tasa de cizallamiento de 40 s⁻¹.

25

	α-Tocoferol	Ácido cítrico	Viscosidad (mPa·s)
L ₁	+	+	381
L ₂	-	-	67
L ₃	-	+	154
L ₄	+	-	337

En comparación con los perfiles de disolución del Ejemplo 10, se obtuvo la misma clasificación: la formulación según el Ejemplo L2 mostraba la viscosidad más baja, mientras que las formulaciones según los Ejemplos L1 y L4 mostraban las viscosidades más altas. La formulación según el Ejemplo L3 mostraba una viscosidad significativamente inferior que las dos formulaciones de alta viscosidad, aunque todavía superior a la de la formulación L2.

30

La viscosidad más alta de las formulaciones L1 y L4 es una indicación de una longitud de cadena de polímero media mayor del óxido de polietileno contenido en las mismas. Apparently, the polyethylene oxide content

35

000058

en las formulaciones L1 y L4 ha sido menos afectada por la degradación oxidativa durante el curso de la fabricación de la forma de dosificación que las formulaciones L2 y L3.

5 Resumiendo los resultados de las mediciones de perfil de disolución (Ejemplo 10) y de las determinaciones de viscosidad, puede concluirse que el incremento de la velocidad de disolución se basa en una degradación más pronunciada de los polímeros durante la fabricación para los lotes sin α -tocoferol (Ejemplos L2 y L3).

10 Estos resultados demuestran que el ácido (B), por ejemplo el ácido cítrico, también presenta un efecto protector del polímero durante la fabricación. La formulación L3, que no contiene α -tocoferol sino ácido cítrico, también mostraba una viscosidad más alta y una menor aceleración de la disolución que la formulación L2, que no contenía α -tocoferol ni ácido cítrico.

000059

REIVINDICACIONES

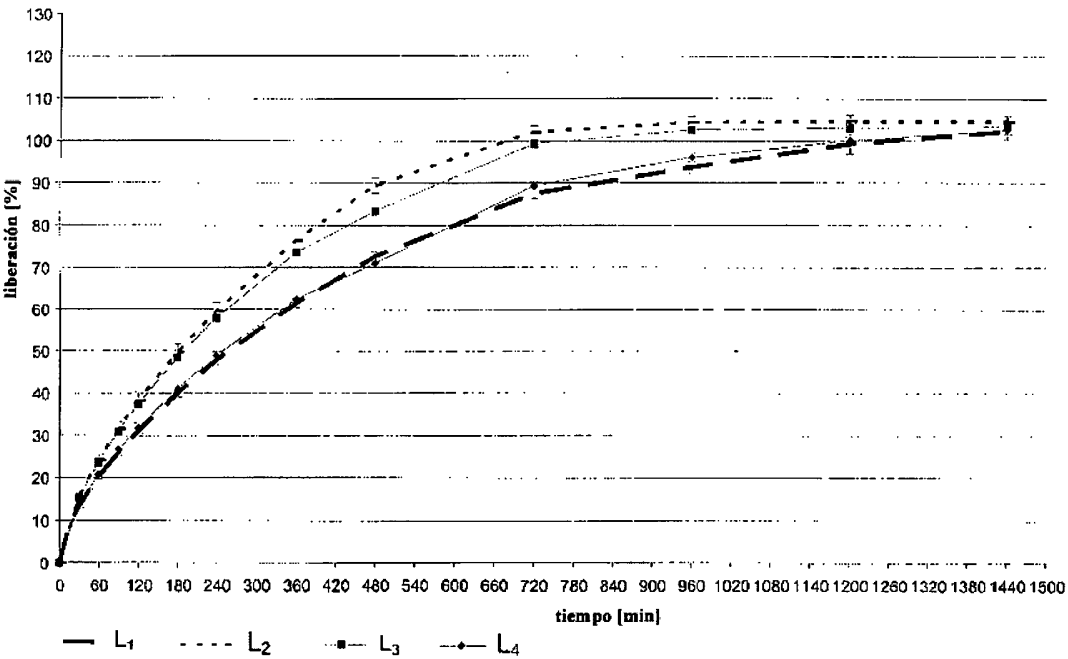
1. Forma de dosificación farmacéutica termoformada que presenta una resistencia a la rotura de por lo menos 300 N y que comprende:
 - 5 - un ingrediente farmacológicamente activo (A),
 - un ácido fisiológicamente aceptable libre (B) en una cantidad comprendida entre 0,001% y 5,0% en peso basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica, y
 - un óxido de polialquileno (C) que presenta un peso molecular medio en peso, M_w , de por lo menos 200.000 g/mol.
- 10 2. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el ingrediente farmacológicamente activo (A) es un opioide.
3. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, en la que el ácido (B) es un ácido multicarboxílico.
4. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 3, en la que el ácido multicarboxílico se selecciona de entre el grupo que consiste de ácido maleico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido malónico y ácido cítrico.
- 15 5. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el contenido del ácido (B) se encuentra comprendido dentro del intervalo de entre 0,005% y 2,5% en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.
- 20 6. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un polialquilenglicol, en la que la proporción en peso relativa de óxido de polialquileno a polialquilenglicol se encuentra comprendida en el intervalo 4,2±2: 1.
7. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un antioxidante.
- 25 8. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 7, en la que el antioxidante es el α -tocoferol.
9. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 7 ó 8, en la que el contenido del antioxidante se encuentra comprendido dentro del intervalo de entre 0,001% y 5,0% en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.
- 30 10. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que, tras el almacenamiento durante 4 semanas a 40°C y 75% de humedad relativa, el contenido de ingrediente farmacológicamente activo (A) alcanza por lo menos 98,0% de su contenido original, antes del almacenamiento.
- 35 11. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que, tras el almacenamiento durante 4 semanas a 40°C y 75% de humedad relativa, el contenido del óxido de polietileno (C) alcanzaba por lo menos 98,0% de su contenido original, antes del almacenamiento.
12. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el ingrediente farmacológicamente activo (A) se incluye en una matriz que comprende el óxido de polialquileno (C), controlando dicha matriz la liberación del ingrediente farmacológicamente activo (A) a partir de la forma de dosificación farmacéutica.
- 40 13. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el ingrediente farmacológicamente activo (A) se selecciona de entre el grupo que consiste de oximorfona, oxicodona, hidromorfona, y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.
14. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la proporción en peso relativa de óxido de polialquileno (C) e ingrediente farmacológicamente activo (A) es de por lo menos 1:1.
- 45 15. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se ha adaptado para la administración de una vez al día o de dos veces al día.
16. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que presenta una resistencia a la rotura de por lo menos 500 N.

000060

17. Empaquetamiento que contiene una forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, y un secuestrador de oxígeno.

000061

Figura 1



290000

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

BÜLLE, Jan Dr.
Kutzenberger & Wolff
Theodor-Heuss-Ring 23
50668 Köln
ALLEMAGNE

EINGEGANGEN
21. Okt. 2011
KUTZENBERGER & WOLFF
FRIST:

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

19.10.2011

Applicant's or agent's file reference
GRA3510-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2010/004461

International filing date (day/month/year)
21.07.2010

Priority date (day/month/year)
22.07.2009

Applicant
Grünenthal GmbH

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

000063

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

Cardenas, Claudette

Tel. +31 70 340-3370



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference GRA3510-WO	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2010/004461	International filing date (day/month/year) 21.07.2010	Priority date (day/month/year) 22.07.2009	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K9/20			
Applicant Grünenthal GmbH			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>1-10</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 06.05.2011		Date of completion of this report 19.10.2011	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized officer Schwald, Claudia Telephone No. +31 70 340-3381 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2010/004461

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-60 as originally filed

Claims, Numbers

1-14 filed with the demand for preliminary international examination

Drawings, Sheets

1 as originally filed

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):

000065

5. ☐ This report has been established:

- ☐ taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
- ☐ without taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91(Rules 66.4bis and 70.2(e)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2010/004461

6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

000066

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2010/004461

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Amendments

The amendment filed with the letter dated 6.5.2011 are considered to be allowable and not to extend beyond the application as originally as required by Article 34(2)(b).

2. Reference is made to the following document(s):

- D1 WO 2008/086804 A (EGALET AS [DK]; DOWNIE KEN [GB]; PEDERSEN ANDERS VAGNOE [DK]; HAAHR AN) 24 July 2008 (2008-07-24)
- D2 WO 2008/148798 A (EGALET AS [DK]; HEMMINGSEN PERNILLE HOEYRUP [DK]; PEDERSEN ANDERS VAGN) 11 December 2008 (2008-12-11)
- D3 US 2008/234352 A1 (FISCHER GINA [DK] ET AL) 25 September 2008 (2008-09-25)
- D4 WO 2007/112285 A2 (AUXILIUM PHARMACEUTICALS INC [US]; CROWLEY MICHAEL M [US]; KEEN JUSTIN) 4 October 2007 (2007-10-04)
- D5 US 6 569 506 B1 (JERDEE GARY D [US] ET AL) 27 May 2003 (2003-05-27)

3. Novelty

a. The subject matter of claims 1-14 appears to be novel over the prior art (Article 33 (2) PCT), since no document of the prior art discloses the production of a tamper resistant, thermoformed tablet formulations comprising an active ingredient, polyalkylene oxide with a molecular weight of at least 200 000 g/mol and a free multicarboxylic acid in an amount of 0,001 to 5,0 wt-% in combination with the specific listed antioxidants in amounts of 0,001 to 5,0 wt-%.

000067

b. D1 discloses (WO 2008/086804 A (EGALET AS [DK]; DOWNIE KEN [GB]; PEDERSEN ANDERS VAGNOE [DK]; HAAHR AN) 24 July 2008 (2008-07-24), page 1, lines 1-12; page 29, line 36 - page 31, line 7; examples 2,11):

Thermoformed controlled release matrix compositions comprising oxycodone, citric acid, poloxamer and polyethylene oxide (PEO) 300 000 in a solid dosage form for reducing the risk of drug abuse. However the combination with an antioxidant as listed in claim 1 and the required amount of 0,001-5,0 wt-% is not disclosed.

c. D2 discloses (WO 2008/148798 A (EGALET AS [DK]; HEMMINGSEN PERNILLE HOEYRUP [DK]; PEDERSEN ANDERS VAGN) 11 December 2008 (2008-12-11), page 69, line 1 - page 70, line 7; example 7):

Controlled release pharmaceutical compositions comprising an injection moulded shell comprising in its inner part of citric acid and morphine sulphate pentahydrate in combination with "end plugs" comprising poloxamer, PEO 200 000, morphine sulphate pentahydrate and mannitol, which were mixed together before heating to 110 C. The resulting mass was moulded into plugs. However, the combination with an antioxidant as listed in claim 1 and the required amount of 0,001-5,0 wt-% is not disclosed.

d. D3 discloses (US 2008/234352 A1 (FISCHER GINA [DK] ET AL) 25 September 2008 (2008-09-25), paragraphs [0323] - [0331]; table 1):

Injection moulded controlled release compositions comprising Carvedilol in combination with 5% citric acid and polyethylene oxide 200 000. In the final coated composition the amount of citric acid is 2,5% (w/w).) However the combination with an antioxidant as listed in claim 1 and the required amount of 0,001-5,0 wt-% is not disclosed.

e. D4 discloses (WO 2007/112285 A2 (AUXILIUM PHARMACEUTICALS INC [US]; CROWLEY MICHAEL M [US]; KEEN JUSTIN) 4 October 2007 (2007-10-04), example 8:

Pharmaceutical hot melt-extruded bi-layered laminates comprising testosterone, polyethylene oxide (PolyOx WSR N80), having a molecular weight of 200 000, in combination with vitamine E succinate and citric acid 1% in the attached backing layer, which also forms part of the bi-layered laminate. In the final composition, the amount of citric acid is 0,5% (w/w).)

However tablets are not disclosed in D4.

000068

f. D5 discloses (US 6 569 506 B1 (JERDEE GARY D [US] ET AL) 27 May 2003 (2003-05-27), the whole document:

Packaging process employing oxygen scavengers for oxygen sensitive materials, thereby increasing shelf life.

However D5 is not concerned with thermoformed tamper resistant tablet compositions comprising an active in combination with multicarboxylic acids, the respective antioxidants in amounts of 0,001 to 5,0 wt-% and polyalkylene oxide of 200 000 g/mol.

4. Inventive Step

a. The subject matter of claims 1-14 are also considered to comprise an inventive step in the meaning of Article 33(3) PCT for the following reasons:

b. Document D1 is regarded as being the prior art closest to the subject-matter of independent claim 1, and discloses (WO 2008/086804 A (EGALET AS [DK]; DOWNIE KEN [GB]; PEDERSEN ANDERS VAGNOE [DK]; HAAHR AN) 24 July 2008 (2008-07-24), page 1, lines 1-12; page 29, line 36 - page 31, line 7; examples 2,11):

Thermoformed controlled release matrix compositions comprising oxycodone, citric acid, poloxamer and polyethylene oxide (PEO) 300 000 in a solid dosage form for reducing the risk of drug abuse.

The subject-matter of claim 1 therefore differs from this known D1 in that it comprises the combination of the multicarboxylic acid with an antioxidant as listed in claim 1 and in that it defines an amount of 0,001 to 5 wt-% of said antioxidant.

The effect of this difference can be considered as stabilisation of the polyalkylene oxide while avoiding degradative effects on the active ingredient.

The use of anti-oxidant in absence of multicarboxylic acid was considered unsuitable since it led to *degradation* of oxidation sensitive active (p.4, l. 28-32 and example 1, table, sample A1-A5 after storage).: Combination of antioxidant and acid however were shown to prevent oxidative degradation of the active and protection of PEO at the same time. The protective effects on PEO were demonstrated by less chain scission as shown by slower release (example 1, 10, (L1 versus L3) and figure 1), by enhanced viscosity (see example 11) and the effect on the total impurities of example 1.

Protection of the polyalkylene oxide ensures that the tamper (crushing) resistance and controlled release of the dosage form are maintained during the harsh conditions (hotmelt-extrusion) of the manufacturing process (description, page 2, l. 3-15; p.4, l. 22-32).

000069

The problem to be solved by the present invention may be regarded as provision of a tamper resistant thermoformed composition comprising active, multicarboxylic acid and a high molecular (> 200 000 g/mol) polyalkylene oxide having improved stabilisation of the polyalkylene oxide while avoiding degradation of the active.

The solution to this problem proposed in claim 1 of the present application is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons: Even though documents D1-D3 generally mention excipients like antioxidants and stabilizers which can be added to the compositions, no document of the prior art unambiguously discloses or suggests to combine multicarboxylic acids with antioxidants as of claim 1. In addition there is nowhere mentioned to use the required amounts of 0,001 to 5,0 wt-% of antioxidants.

D4 is not concerned with the preparation of tablets and therefore relates to a different galenical field.

The person skilled starting from D1 and wishing to provide a tamper resistant thermoformed composition comprising active, multicarboxylic acid and a high molecular (> 200 000 g/mol) polyalkylene oxide having improved stabilisation of the polyalkylene oxide while avoiding degradation of the active would not have had any incentive to add the antioxidants as of claim 1 in an amount of 0,001 to 5,0 wt-% to the tablet formulation of D1 in order to solve the posed problem.

For this reasons the solution as claimed in independent claim 1 is considered as not being obvious from the prior art and as therefore involving an inventive step in the meaning of Article 33(3) PCT.

c. Claim 14 referring to a method of producing the dosage form as of claim 1 and claims 2-13 which are dependent on claim 1 also meet the requirements of the PCT with respect to inventive step.

000070

Kutzenberger & Wolff [®]
Patentanwälte
European Patent Attorneys

Kutzenberger & Wolff • Theodor-Heuss Ring 23 • D-50668 Köln
in advance by facsimile / confirmation by mail

European Patent Office
Erhardtstraße 27
80469 München

YOUR REFERENCE:

OUR REFERENCE:

DATE:

GRA3510-WO

06.05.2011/bja

International application no. PCT/EP2010/004461 (WO 2011/009604)
Grünenthal GmbH
»Oxidation-stabilized Tamper-Resistant Dosage Form«

This is in response to the written opinion of the international searching authority dated November 12, 2010 and in addition to the demand for international preliminary examination:

1. Amendments

Please find enclosed a newly proposed set of patent claims 1 to 14. It is respectfully requested that international preliminary examination proceedings be based on the newly submitted set of claims enclosed herewith.

Amended claims 1 to 14 are supported by the set of claims as originally filed (rectified sheets, (Rule 91), ISA/EP).

The subject-matter of claim 1 has been specified by the features of original claims 3, 7 and 9.

Further, the antioxidant has been specified in that it is selected from the group consisting of ascorbic acid, the salts of ascorbic acid, ascorbylic palmitate, α -tocopherol, vitamin E-succinate, vitamin E-palmitate, butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluene, monothioglycerine, coniferyl benzoate, nordihydroguajaretic acid, gallic acid esters, phosphoric acid,

Dr. Helga Kutzenberger
Dr. Felix Wolff
Dr. Oliver Brosch
Dipl.-Phys. Thilo Schwöbel
Dr. Jan Bülle
Dipl.-Phys. Jan Pieter Loock*

Address:
Theodor-Heuss-Ring 23
D-50668 Köln

Tel.: +49-(0)221-973111-0
Fax: +49-(0)221-973111-10
email@colonia-patent.de

000071

and sodium bisulphite (cf. present application, paragraph bridging pages 24 and 25).

Still further, the subject-matter of claim 1 has been specified in that the pharmaceutical dosage form is tamper-resistant (cf. present application, page 36, last paragraph).

Yet further, the subject-matter of claim 1 has been specified in that the pharmaceutical dosage form is thermoformed by hot-melt extrusion comprising a mixture of all components (cf. present application, page 7, first and second paragraph; page 42, first paragraph; page 43, first paragraph).

Furthermore, the subject-matter of claim 1 has been specified in that the pharmaceutical dosage form is in form of a tablet (cf. present application, page 7, second paragraph).

Original claims 3, 6, 7 and 9 have been deleted and the numbering of claims as well as their back-reference has been adapted accordingly.

Method claim 14 has been supplemented (cf. present application, page 43, first paragraph).

It is respectfully submitted that the subject-matter of the amended claims does not extend beyond the content of the application as filed.

2. Clarity

It is believed that by the above proposed amendments to the claims the lack of clarity objection raised under item VIII of the written opinion should have been overcome.

3. Novelty

Neither example of documents D1 (WO 2008/086804), D2 (2008/148798) and D3 (US 2008/234352) individualizes a mixture of a free physiologically acceptable multicarboxylic acid (B) with an antioxidant selected from the group consisting of ascorbic acid, the salts of ascorbic acid, ascorbylic palmitate, α -tocopherol, vitamin E-succinate, vitamin E-palmitate, butylhydroxyanisol, butylhydroxytoluene, monothioglycerine, coniferyl benzoate, nordihydroguajaretic acid, gallus acid esters, phosphoric acid, and sodium bisulphite.

The general parts of the descriptions of D1, D2 and D3 mention stabilizers and antioxidants, respectively. However, a mixture of a free physiologically acceptable multicarboxylic acid (B) with an antioxidant selected from the group consisting of ascorbic acid, the salts of ascorbic acid, ascorbylic palmitate, α -tocopherol, vitamin E-succinate, vitamin E-palmitate, butylhydroxyanisol, butylhydroxytoluene, monothioglycerine, coniferyl benzoate, nordihydroguajaretic acid, gallus acid esters, phosphoric acid, and sodium bisulphite, cannot be directly and unambiguously derived, let alone in the amounts as quantified in amended claim 1.

In particular, the composition of example 2 of D1 does not contain such an antioxidant, let alone in an amount of from 0.001 to 5.0 wt.-%, based on the total weight of the pharmaceutical dosage form.

000072

Further, D2 does not disclose a mixture of a free physiologically acceptable multicarboxylic acid (B) with a polyalkylene oxide (C) having a weight average molecular weight M_w of at least 200,000 g/mol. Instead, according to D2 the polymer is contained in one compartment, whereas the acid is contained in another compartment.

Document D4 (WO 2007/112285) does not disclose tablets.

Thus, it is respectfully submitted that the subject-matter of amended claim 1 is novel over the cited prior art. The same applies to the subject-matter of amended claims 2 to 14 that all directly or indirectly depend upon amended claim 1.

4. Inventive step

4.1 Many pharmacologically active compounds have a potential of being abused and thus, are advantageously provided in form of tamper resistant pharmaceutical dosage forms. Preferred tamper resistant pharmaceutical dosage forms contain a synthetic or natural polymer, most often a high molecular weight polyethylene oxide, as matrix material.

Polyethylene oxides, like other aliphatic ethers, can undergo autoxidation in presence of oxygen to form hydroperoxides. Subsequent radical reactions of the resulting peroxides lead to chain scission. These natural aging processes are catalyzed by other oxidation agents and are further accelerated by UV light and/or elevated temperatures. The oxidative degradation process is highly dependent on the molecular weight. High molecular weight polyethylene oxides are especially prone to autoxidation processes and degrade more rapidly than lower molecular weight polyethylene oxides.

Also oxidative sensitive pharmacologically active ingredients, such as opioids like oxymorphone, hydromorphone, and oxycodone, are sensitive towards oxidative degradation and decomposition processes.

As a result of the degradation processes, the properties of a dosage form containing oxidatively degradable matrix material and/or oxidative sensitive pharmacologically active ingredients may seriously be affected.

Pharmaceutical excipients as such, e.g. polyethylene glycols, may cause or catalyze oxidative degradation, for example in the course of the process for manufacturing the pharmaceutical dosage forms. Further, molecular oxygen may generate said radicals or peroxides.

Particular problems arise when such pharmaceutical dosage forms comprising oxidative degradable matrix materials and/or oxidation-sensitive pharmacologically active ingredients need to be exposed to elevated temperatures in the course of the manufacturing process, such as hot-melt extrusion, film coating and the like. Under these conditions said compounds are even more sensitive towards oxidation. For example, several known processes for the manufacture of pharmaceutical dosage forms having an increased breaking strength require that a pharmaceutical composition containing the pharmacologically active ingredient is subjected to a specific amount of pressure at a specific elevated temperature for a specific period of time. Depending on the constituents of the pharmaceutical composition and their amounts, temperature, pressure and time

000073

may be varied within certain limits. However, if the minimal requirements are not satisfied, the breaking strength of the resultant pharmaceutical dosage form is too low.

In consequence, some conventional processes for the manufacture of pharmaceutical dosage forms having an increased breaking strength require comparatively harsh process conditions and thus, are so far not applicable for oxidation-sensitive matrix materials and/or pharmacologically active ingredients. In particular, chain rupture of pharmaceutical excipients such as polyethylene oxide during hot melt extrusion risks the formation of free radicals thereby further increasing the oxidative stress.

There is no general concept to successfully suppress oxidative degradation of oxidative degradable matrix materials such as polyethylene oxide and oxidation-sensitive drugs in pharmaceutical dosage forms. The complex individual oxidation mechanisms that are relevant for a particular matrix material or drug as well as the plurality of possible factors that have an influence on oxidation processes require extensive investigations in each particular case taking into account the particular circumstances. Possible methods to defend a dosage form from oxidative degradation processes are the addition of antioxidants, storage under an inert atmosphere or the application of an oxygen barrier film coating. The latter two methods are, however, difficult to apply during all stages of the manufacturing process.

It is further known that the oxidative degradation processes are especially accelerated when the dosage forms are exposed to harsh process conditions, e. g. during the manufacturing process. For example, high molecular weight polyethylene oxide tends to degrade upon hot-melt extrusion. Polymer degradation, however, may result in an uncontrolled release profile, particularly when the active ingredient is embedded in a matrix of the polyethylene oxide, and this might be another cause for oxidative degradation of the pharmacologically active ingredient by radicals. When adding suitable excipients in order to stabilize the high molecular weight polyethylene oxide, such as α -tocopherol, it should be taken into considerations that said excipients in turn may have a detrimental effect on the stability of other ingredients of the pharmaceutical dosage, e.g. of the pharmacologically active compound.

4.2 It is an object of the present invention to provide tamper-resistant pharmaceutical dosage forms containing pharmacologically active ingredients, particularly oxidation-sensitive opioids, that have advantages over the pharmaceutical dosage forms of the prior art. The pharmaceutical dosage forms should have improved storage stability, so that they may contain oxidation-sensitive opioids even at comparatively low doses. Further, it should be possible to prepare the pharmaceutical dosage forms by conventional processes under conventional conditions such as elevated temperature and pressure (e.g. in the course of thermoforming by hot-melt extrusion).

This object has been solved by the subject-matter of amended claim 1, i.e. by a tamper-resistant pharmaceutical dosage form in form of a tablet having a breaking strength of at least 300 N thermoformed by hot-melt extrusion of a mixture comprising

- a pharmacologically active ingredient (A),
- a free physiologically acceptable multicarboxylic acid (B) in an amount of from 0.001 wt.-% to 5.0 wt.-%, based on the total weight of the pharmaceutical dosage form,

000074

- an antioxidant selected from the group consisting of ascorbic acid or the salts thereof, ascorbylic palmitate, α -tocopherol, vitamin E-succinate, vitamin E-palmitate, butylhydroxyanisol, butylhydroxytoluene, monothioglycerine, coniferyl benzoate, nordihydroguajaretic acid, gallus acid esters, phosphoric acid, and sodium bisulphite; in an amount of from 0.001 wt.-% to 5.0 wt.-%, based on the total weight of the pharmaceutical dosage form; and
- a polyalkylene oxide (C) having a weight average molecular weight M_w of at least 200,000 g/mol.

It has been surprisingly found that pharmaceutical dosage forms containing oxidatively degradable polymers such as high molecular weight polyethylene oxide can be prevented from oxidative degradation and decomposition processes by the presence of suitable amounts of multicarboxylic acid (B) in the pharmaceutical dosage forms according to the invention. By means of this method, it has been surprisingly found, that the specific material properties of the dosage form according to the invention such as the breaking strength and the retarded release of the active ingredient may be retained for a longer storage period.

Thus, the increased storage stability of the polymer matrix is reflected by an improved stability of the *in vitro* release profile upon storage and/or by an improved stability of the mechanical properties of the dosage forms. Both properties essentially rely upon the polymer matrix material.

Further, it has further been surprisingly found that certain morphinan derivatives such as oxymorphone are oxidatively degraded to N-oxides (e.g., oxymorphone-N-oxide, N-oxides in general are often said to be toxic and possibly cancerogenic) upon manufacture and storage of the corresponding dosage forms and that the formation of said N-oxides and other decomposition products can be suppressed by the presence of suitable amounts of multicarboxylic acid (B) in the pharmaceutical dosage forms according to the invention.

Thus, the increased storage stability of the pharmacologically active ingredient (A) is reflected by a decrease of impurities, if any, and a reduced decrease of the pharmacologically active ingredient (A) upon storage, if any, respectively.

Furthermore, it has been surprisingly found that multicarboxylic acid (B) does not only improve the storage stability of the dosage form but also improves the processability of the pharmaceutical excipients, preferably of the polyalkylene oxide (C) upon manufacture, particularly in the course of hot-melt extrusion. There is comparative experimental evidence that due to the presence of multicarboxylic acid (B) the decrease of viscosity of polymer (C) which typically occurs upon hot-melt extrusion is substantially reduced when multicarboxylic acid (B) is present in suitable amounts.

Nonetheless, the complete omission of antioxidant is disadvantageous. It could be shown by viscosity measurements (in the absence of multicarboxylic acid (B)) that the high molecular polyethylene oxide is degraded upon extrusion and/or storage in the absence of antioxidant. However, it has now been surprisingly found that to a certain extent the multicarboxylic acid (B) in turn can compensate such degradation so that in certain

000075

embodiments antioxidants can be omitted or the content thereof can be substantially decreased.

According to the invention, the content of antioxidant is balanced between a sufficient stability of the polyalkylene oxide on the one hand and a sufficient stability of the pharmacologically active ingredient (A) on the other hand.

Summing up, the combination of multicarboxylic acid (B) and antioxidant according to the invention exhibits a stabilizing effect for both, the polyalkylene oxide as well as the pharmacologically active ingredient. The polyalkylene oxide as well as the pharmacologically active ingredient is stabilized so that they can withstand the comparatively harsh conditions of hot-melt extrusion and exhibit a longer shelf-life.

4.3 The unexpected advantages of the combination of multicarboxylic acid (B) and antioxidant are also illustrated by the comparative tests contained in the present application (cf. present application, pages 49/50, example 1).

It has been surprisingly found that comparatively low amounts of antioxidant suffice in order to stabilize the polyalkylene oxide; higher contents do not result in higher viscosities of the polyalkylene oxide and, thus, do not prevent polyalkylene oxide more pronounced from degradation. Thus, the content of antioxidant can be balanced so that on the one side, the high molecular weight polyalkylene oxide is sufficiently stabilized and that on the other side, the undesired oxidation of drug is kept low during storage.

The experimental results of comparative tests A₁ to A₅, B₁ to B₄ and E₁ to E₄ are summarized in the table here below:

	drug	PEO	component				degradation product			
			PEG	HPMC	α -toc.	citric acid	oNo ¹	oNo ²	Σ^1	Σ^2
A ₁	1.5	76.9	10.0	10.0	1.5	/	0.06	0.58	0.41	1.93
A ₂	1.5	77.5	10.0	10.0	1.0	/	0.09	0.49	0.58	1.81
A ₃	1.5	78.0	10.0	10.0	0.5	/	0.08	0.36	0.56	1.64
A ₄	1.5	78.3	10.0	10.0	0.2	/	0.08	0.26	0.63	1.51
A ₅	1.5	78.5	10.0	10.0	0.0	/	0.07	0.17	0.81	1.69
B ₁	1.5	76.9	10.0	10.0	1.5	/	0.06	0.68	0.41	1.93
B ₂	1.5	40.0	10.0	46.9	1.5	/	0.09	0.55	0.64	1.76
B ₃	1.5	50.0	10.0	38.9	1.5	/	0.00	0.52	0.29	1.64
B ₄	1.5	50.0	36.9	10.0	1.5	/	0.11	0.76	0.36	1.74
E ₁	1.5	76.9	10.0	10.0	1.5	/	0.06	0.58	0.41	1.93
E ₂	1.5	76.8	10.0	10.0	1.5	0.10	0.07	0.48	0.37	1.45
E ₃	1.5	76.7	10.0	10.0	1.5	0.20	0.00	0.40	0.20	1.13
E ₄	1.5	76.4	10.0	10.0	1.5	0.50	0.00	0.06	0.12	0.17

1: after extrusion, before storage

2: after storage, 4 weeks, 40 °C, 75% rel. humidity

It becomes evident from a comparison of examples A₁ to A₅ that the content of oxymorphone-N-oxide before storage (oNo¹) is not substantially changed when the content of antioxidant α -tocopherol is decreased from 1.5 wt.-% to 1.0 wt.-%, 0.5 wt.-%, 0.2 wt.-%

000076

and even 0 wt.-%. Upon storage (αNo^2), however, the content of oxymorphone-N-oxide is proportional to the content of α -tocopherol. This is most surprising because oxymorphone-N-oxide is an oxidation product and one would expect that antioxidants usually rather suppress than support the formation of oxidation products.

Nonetheless, the complete omission of antioxidant (α -tocopherol) can have disadvantages. It could be shown by viscosity measurements (in the absence of acid (B)) that the high molecular polyethylene oxide is degraded upon extrusion and/or storage in the absence of antioxidant. However, it has now been surprisingly found that to a certain extent the acid (B) in turn can compensate such degradation so that in certain embodiments antioxidants can be omitted or the content thereof can be substantially decreased.

It has been surprisingly found that about 0.2 wt.-% α -tocopherol suffice in order to stabilize the polyethylene oxide; higher contents of α -tocopherol do not result in higher viscosities of the polyalkylene oxide and, thus, do not prevent PEO more pronounced from degradation. Thus, the content of antioxidant (α -tocopherol) is preferably balanced so that on the one side, the high molecular weight polyethylene oxide is sufficiently stabilized and that on the other side, the undesired formation of oxymorphone-N-oxide is kept low during storage.

Further, it becomes evident from a comparison of examples B₁ to B₄ that the partial replacement of the high molecular weight polyethylene oxide does not result in a substantial decrease of the content of undesired oxymorphone-N-oxide. This is surprising because one would expect that polyethylene oxide and polyethylene glycol are potential peroxide carriers and that a reduction thereof would result in a reduction of oxidative processes such as the oxidation of oxymorphone to oxymorphone-N-oxide.

Still further, it becomes evident from a comparison of examples E₁ to E₄ that the addition of citric acid leads to a reduction of the formation of oxymorphone-N-oxide. This effect is more pronounced when the amount of acid is increased. At a concentration of 0.1 wt.-%, the effect is comparatively weak, but at a concentration of 0.2 wt.-% the effect is stronger and is further enhanced when the concentration of citric acid is increased.

As shown by example 8, this effect can be observed not only for citric acid but also for other multicarboxylic acids such as maleinic acid and fumaric acid.

4.4 The subject-matter of amended claim 1 is not rendered obvious by the cited prior art.

Neither of the cited reference contains any information that the combination of multicarboxylic acid and antioxidant effectively prevents high molecular weight polyalkylene oxides and oxidation-sensitive pharmacologically active agents from degradation and decomposition under the relatively harsh conditions of hot-melt extrusion.

Thus, it is respectfully submitted that the subject-matter of amended claim 1 is not only novel but also involves an inventive step. The same applies to the subject-matter of amended claims 2 to 14 that all directly or indirectly depend upon amended claim 1.

000077

5. Conclusions

It is believed that by the above proposed considerations all objections raised in the written opinion should have been overcome. Therefore, the early issuance of a positive international preliminary report on patentability is respectfully solicited. However, in case that for some reasons the Examiner should not feel inclined to acknowledge patentability of the subject-matter of the Independent claims, it is respectfully requested to identify the dependent claims for which patentability can be acknowledged.

The representative of applicants is prepared to discuss this case with the Examiner over the telephone.



Dr. Jan Bülle
European Patent Attorney

Encl.:

New set of patent claims 1 to 14

000078

Patent claims:

1. A tamper-resistant pharmaceutical dosage form in form of a tablet having a breaking strength of at least 300 N thermoformed by hot-melt extrusion of a mixture comprising
 - a pharmacologically active ingredient (A),
 - a free physiologically acceptable multicarboxylic acid (B) in an amount of from 0.001 wt.-% to 5.0 wt.-%, based on the total weight of the pharmaceutical dosage form,
 - an antioxidant selected from the group consisting of ascorbic acid or the salts thereof, ascorbylic palmitate, α -tocopherol, vitamin E-succinate, vitamin E-palmitate, butylhydroxyanisol, butylhydroxytoluene, monothloglycerine, conferyl benzoate, nordihydroguajaretic acid, gallus acid esters, phosphoric acid, and sodium bisulphite; in an amount of from 0.001 wt.-% to 5.0 wt.-%, based on the total weight of the pharmaceutical dosage form; and
 - a polyalkylene oxide (C) having a weight average molecular weight M_w of at least 200,000 g/mol.
2. The pharmaceutical dosage form according to claim 1, wherein the pharmacologically active ingredient (A) is an opioid.
3. The pharmaceutical dosage form according to claim 1 or 2, wherein the multicarboxylic acid is selected from the group consisting of maleic acid, fumaric acid, glutaric acid, malonic acid and citric acid.
4. The pharmaceutical dosage form according to any of the preceding claims, wherein the content of the acid (B) is within the range of from 0.005 to 2.5 wt.-%, based on the total weight of the pharmaceutical dosage form.
5. The pharmaceutical dosage form according to any of the preceding claims, wherein the antioxidant is α -tocopherol.
6. The pharmaceutical dosage form according to any of the preceding claims, wherein after storage for 4 weeks at 40°C and 75% rel. humidity, the content of pharmacologically active ingredient (A) amounts to at least 98.0% of its original content before storage.

000079

7. The pharmaceutical dosage form according to any of the preceding claims, wherein after storage for 4 weeks at 40°C and 75% rel. humidity, the content of the polyethylene oxide (C) amounts to at least 98.0% of its original content before storage.
8. The pharmaceutical dosage form according to any of the preceding claims, wherein the pharmacologically active ingredient (A) is embedded in a matrix comprising the polyalkylene oxide (C), said matrix controlling the release of the pharmacologically active ingredient (A) from the pharmaceutical dosage form.
9. The pharmaceutical dosage form according to any of the preceding claims, wherein the pharmacologically active ingredient (A) is selected from the group consisting of oxymorphone, oxycodone, hydromorphone, and the physiologically acceptable salts thereof.
10. The pharmaceutical dosage form according to any of the preceding claims, wherein the relative weight ratio of the polyalkylene oxide (C) to the pharmacologically active ingredient (A) is at least 1:1.
11. The pharmaceutical dosage form according to any of the preceding claims, which is adapted for administration once daily or twice daily.
12. The pharmaceutical dosage form according to any of the preceding claims, which has a breaking strength of at least 500 N.
13. A packaging containing a pharmaceutical dosage form according to any of claims 1 to 12 and an oxygen scavenger.
14. A process for the production of the pharmaceutical dosage form according to any of claims 1 to 12 comprising the steps:
 - a) mixing all components;
 - b) heating the resultant mixture in an extruder at least up to the softening point of the polyalkylene oxide (C) and extruding through the outlet orifice of the extruder by application of force;
 - c) singulating the still plastic extrudate and forming into the pharmaceutical dosage form or
 - d) cooling and optionally reheating the singulated extrudate and forming it into the pharmaceutical dosage form.

000080

Patent claims:

1. A tamper-resistant pharmaceutical dosage form in form of a tablet having a breaking strength of at least 300 N thermoformed by hot-melt extrusion of a mixture comprising
 - a pharmacologically active ingredient (A),
 - a free physiologically acceptable multicarboxylic acid (B) in an amount of from 0.001 wt.-% to 5.0 wt.-%, based on the total weight of the pharmaceutical dosage form,
 - an antioxidant selected from the group consisting of ascorbic acid or the salts thereof, ascorbylic palmitate, α -tocopherol, vitamin E-succinate, vitamin E-palmitate, butylhydroxyanisol, butylhydroxytoluene, monothioglycerine, coniferyl benzoate, nordihydroguajaretic acid, gallus acid esters, phosphoric acid, and sodium bisulphite; in an amount of from 0.001 wt.-% to 5.0 wt.-%, based on the total weight of the pharmaceutical dosage form; and
 - a polyalkylene oxide (C) having a weight average molecular weight M_w of at least 200,000 g/mol.
2. The pharmaceutical dosage form according to claim 1, wherein the pharmacologically active ingredient (A) is an opioid.
3. The pharmaceutical dosage form according to claim 1 or 2, wherein the multicarboxylic acid is selected from the group consisting of maleic acid, fumaric acid, glutaric acid, malonic acid and citric acid.
4. The pharmaceutical dosage form according to any of the preceding claims, wherein the content of the acid (B) is within the range of from 0.005 to 2.5 wt.-%, based on the total weight of the pharmaceutical dosage form.
5. The pharmaceutical dosage form according to any of the preceding claims, wherein the antioxidant is α -tocopherol.
6. The pharmaceutical dosage form according to any of the preceding claims, wherein after storage for 4 weeks at 40°C and 75% rel. humidity, the content of pharmacologically active ingredient (A) amounts to at least 98.0% of its original content before storage.

000081

7. The pharmaceutical dosage form according to any of the preceding claims, wherein after storage for 4 weeks at 40°C and 75% rel. humidity, the content of the polyethylene oxide (C) amounts to at least 98.0% of its original content before storage.
8. The pharmaceutical dosage form according to any of the preceding claims, wherein the pharmacologically active ingredient (A) is embedded in a matrix comprising the polyalkylene oxide (C), said matrix controlling the release of the pharmacologically active ingredient (A) from the pharmaceutical dosage form.
9. The pharmaceutical dosage form according to any of the preceding claims, wherein the pharmacologically active ingredient (A) is selected from the group consisting of oxymorphone, oxycodone, hydromorphone, and the physiologically acceptable salts thereof.
10. The pharmaceutical dosage form according to any of the preceding claims, wherein the relative weight ratio of the polyalkylene oxide (C) to the pharmacologically active ingredient (A) is at least 1:1.
11. The pharmaceutical dosage form according to any of the preceding claims, which is adapted for administration once daily or twice daily.
12. The pharmaceutical dosage form according to any of the preceding claims, which has a breaking strength of at least 500 N.
13. A packaging containing a pharmaceutical dosage form according to any of claims 1 to 12 and an oxygen scavenger.
14. A process for the production of the pharmaceutical dosage form according to any of claims 1 to 12 comprising the steps:
 - a) mixing all components;
 - b) heating the resultant mixture in an extruder at least up to the softening point of the polyalkylene oxide (C) and extruding through the outlet orifice of the extruder by application of force,
 - c) singulating the still plastic extrudate and forming into the pharmaceutical dosage form or
 - d) cooling and optionally reheating the singulated extrudate and forming it into the pharmaceutical dosage form.

000082

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 January 2011 (27.01.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/009604 A1

- (51) International Patent Classification:
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/485 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2010/004461
- (22) International Filing Date:
21 July 2010 (21.07.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
09009480.6 22 July 2009 (22.07.2009) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US): GRÜ-
NENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6, 52078
Aachen (DE).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): BARNSCHEID,
Lutz [DE/DE]; Kornblumenweg 30, 41239
Mönchengladbach (DE). GALIA, Eric [DE/DE]; Gut
Lützel 5, 52459 Inden (DE). SCHWIER, Sebastian
[DE/DE]; Bahnstr. 43, 41515 Grevenbroich (DE).
BERTRAM, Ulrike [DE/DE]; Flandrische Strasse 27,
52076 Aachen (DE). GEISSLER, Anja [DE/DE]; Leuw-
strasse 56, 52224 Stolberg (DE). GRIESSMANN, Kor-
nelia [DE/DE]; Bergdriesch 40a, 52062 Aachen (DE).
BARTHOLOMÄUS, Johannes [DE/DE]; Burghöhen-
weg 5, 52080 Aachen (DE).
- (74) Agents: BÜLLE, Jan et al.; Kutzenberger & Wolff,
Theodor-Heuss-Ring 23, 50668 Köln (DE).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
- with international search report (Art. 21(3))
 - before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: OXIDATION-STABILIZED TAMPER-RESISTANT DOSAGE FORM

(57) Abstract: The invention relates to a thermoformed pharmaceutical dosage form having a breaking strength of at least 300 N, said dosage form comprising - a pharmacologically active ingredient (A), - a free physiologically acceptable acid (B) in an amount of from 0.001 wt.-% to 5.0 wt.-%, based on the total weight of the pharmaceutical dosage form, and - a polyalkylene oxide (C) having a weight average molecular weight M_w of at least 200,000 g/mol.

WO 2011/009604 A1

. 000083

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2010/004461

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BÜLLE, Jan
Kutzenberger & Wolff
Theodor-Heuss-Ring 23
50668 Köln
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 24 June 2011 (24.06.2011)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference GRA3510-WO	
International application No. PCT/EP2010/004461	International filing date (day/month/year) 21 July 2010 (21.07.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:			
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent	☐ the common representative
Name and Address GALIA, Eric Gut Lützelers 5 52459 Inden Germany		State of Nationality DE	State of Residence DE
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:			
☐ the person	☐ the name	☒ the address	☐ the nationality ☐ the residence
Name and Address GALIA, Eric Franz-Wallraff-Strasse 1 52078 Aache Germany		State of Nationality DE	State of Residence DE
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:			
4. A copy of this notification has been sent to:			
☒ the receiving Office	☒ the International Preliminary Examining Authority		
☐ the International Searching Authority	☐ the designated Offices concerned		
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☒ the elected Offices concerned		
	☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Croci Christelle e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06
Facsimile No. +41 22 338 89 70	

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BÜLLE, Jan
Kutzenberger & Wolff
Theodor-Heuss-Ring 23
50668 Köln
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 24 June 2011 (24.06.2011)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference GRA3510-WO	
International application No. PCT/EP2010/004461	International filing date (day/month/year) 21 July 2010 (21.07.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:			
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent	☐ the common representative
Name and Address GEISLER, Anja Leuwstrasse 56 52224 Stolberg Germany		State of Nationality DE	State of Residence DE
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:			
☐ the person	☐ the name	☒ the address	☐ the nationality ☐ the residence
Name and Address GEISLER, Anja Schlossberg 28 52222 Stolberg Germany		State of Nationality DE	State of Residence DE
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:			
4. A copy of this notification has been sent to:			
☒ the receiving Office	☒ the International Preliminary Examining Authority	000085	
☐ the International Searching Authority	☐ the designated Offices concerned		
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☒ the elected Offices concerned		
	☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Croci Christelle e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06
Facsimile No. +41 22 338 89 70	

CORRECTED VERSION

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BÜLLE, Jan
Kutzenberger & Wolff
Theodor-Heuss-Ring 23
50668 Köln
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 08 November 2010 (08.11.2010)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference GRA3510-WO	
International application No. PCT/EP2010/004461	International filing date (day/month/year) 21 July 2010 (21.07.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:			
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent	☐ the common representative
Name and Address	State of Nationality	State of Residence	
	Telephone No.		
	Facsimile No.		
	E-mail address		
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:			
☐ the person	☐ the name	☐ the address	☐ the nationality ☐ the residence
Name and Address BARTHOLOMÄUS, Johannes Burghöhenweg 5 52080 Aachen Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE	
	Telephone No.		
	Facsimile No.		
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized		
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.			
4. A copy of this notification has been sent to:			
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	. 000086	
☒ the International Searching Authority	☐ the designated Offices concerned		
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned		
	☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Chahine Leila e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06
---	---

Facsimile No. +41 22 338 89 70

Form PCT/IB/306 (January 2009)

I/ENNEGXJG0



No. 11-159567- -00000-0000

Fecha: 2011-11-22 15:37:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐