



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 310 686**

51 Int. Cl.:  
**G01R 1/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03809236 .7**

96 Fecha de presentación : **27.10.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1558935**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.08.2005**

54 Título: **Composiciones de liberación controlada.**

30 Prioridad: **25.10.2002 US 509062 P**  
**10.10.2003 US 510000 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.01.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.01.2009**

73 Titular/es: **Labopharm Inc.**  
**480 Armand-Frappier Blvd.**  
**Laval, Quebec H7V 4B4, CA**  
**Labopharm Europe Limited y**  
**Labopharm (Barbados) Limited**

72 Inventor/es: **Lenaerts, Vincent;**  
**Ouadji-Njiki, Patricia Laure;**  
**Bacon, Jonathan;**  
**Ouzerourou, Rachid;**  
**Gervais, Sonia;**  
**Rahmouni, Miloud y**  
**Smith, Damon**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 310 686 T3

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

# ES 2 310 686 T3

## DESCRIPCIÓN

Composiciones de liberación controlada.

### 5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una formulación de dosificación sólida en la cual un ingrediente activo se libera durante un periodo prolongado.

### 10 **Antecedentes de la invención**

Un factor importante que afecta la velocidad de absorción de un ingrediente activo administrado como comprimido u otra formulación de dosificación sólida y, por lo tanto, a la eficacia y seguridad de la formulación, es una velocidad de disolución de la forma de dosificación en los fluidos corporales de un humano o animal.

15 La capacidad de los componentes de la formulación para afectar a la velocidad de liberación de (de los) agente(s) activo(s) constituye de este modo la base para las denominadas preparaciones farmacéuticas de liberación controlada, de liberación alargada, de liberación prolongada o de acción prolongada, que se diseñan para producir liberación y absorción lentas y uniformes del agente activo durante un periodo de horas, días, semanas o meses. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen una reducción en la frecuencia de administración requerida del fármaco en comparación con las formas de dosificación de liberación inmediata, con frecuencia dando como resultado una conformidad mejorada del paciente; mantenimiento de una concentración relativamente estable del fármaco en el cuerpo, conduciendo a un efecto terapéutico prolongado durante un periodo de tiempo establecido; y una incidencia e intensidad disminuidas de efectos secundarios indeseados del agente activo, que resultan de una reducción de las concentraciones elevadas de plasma que con frecuencia ocurren después de la administración de formas de dosificación de liberación inmediata.

Se han propuesto y desarrollado muchos materiales como matrices para liberación controlada de agentes activos, es decir, fármacos, profármacos, etc. Estos incluyen materiales poliméricos tales como cloruro de polivinilo, amidas de polietileno, celulosa de etilo, silicona y poli(hidroximetil metacrilato). Ver, por ejemplo, patente US nº 3,087,860 de Endicott *et al.*; patente US nº 2,987,445 de Levesque *et al.*; Salomón *et al.*, Pharm. Acta Helv., 55, 174-182 (198); Korsmeyer, Diffusion Controlled Systems: Hydrogels, Capítulo 2, pp. 15-37 en Polímeros para Suministro Controlado de Fármacos, *Ed Tarcha*, CRC Press, Boca Raton, Fla. EUA (1991); y Buri *et al.*, Pharm. Acta Helv. 55, 189-197 (1980).

El almidón con elevado contenido en amilosa también se ha utilizado con fines de liberación controlada y, en particular, se han hecho avances recientes utilizando almidón reticulado con un elevado contenido amilosa. Por ejemplo, la patente US nº 5.456.921 (Mateescu *et al.*), la cual se emitió el 10 de octubre de 1995, la patente US nº 5.616.343 (Cartiller *et al.*), la cual se emitió el 1 de abril de 1997, la patente US nº 6.284.273 (Lenaerts *et al.*), la cual se emitió el 4 de septiembre del 2001, la patente US nº 6.419.957 (Lenaerts *et al.*), la cual se emitió el 16 de julio del 2002, y la patente US nº 6.607.748 (Lenaerts *et al.*), la cual se concedió el 19 de agosto del 2003, describen unidades de dosificación farmacéuticas orales de liberación controlada en la forma de comprimidos, que comprenden polvo seco de un producto farmacéutico y polvo seco de almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa en el cual el almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa incluye una mezcla de aproximadamente 10-60% en peso de amilopectina y aproximadamente 40-90% de amilosa.

Los ejemplos adicionales de materiales de liberación controlada incluyen Kollidon<sup>TM</sup> SR comercializado por BASF (Alemania), siendo este material una mezcla física de acetato de polivinilo (PVA) y polivinilpirrolidona (povidona), se conforman de hasta aproximadamente 80% de PVA y 19% de povidona, y aproximadamente 0,8% de dodecilsulfato de sodio y aproximadamente 0,2% de sílice como estabilizador. BASF Technical Information (Julio 2001) expone que Kollidon<sup>TM</sup> SR puede utilizarse en la preparación de formas de dosificación de Matriz de liberación prolongada que incluyen comprimidos, perlas y gránulos, y que pueden emplearse diferentes tecnologías, tales como compresión directa, compactación por rodillo, granulación en húmedo y extrusión, en la preparación de formulaciones farmacéuticas. Varias publicaciones de patentes proporcionan información adicional sobre mezclas de PVA-povidona; la publicación de patente US nº 2001/0038852 (Kolter *et al.*) publicada el 8 de noviembre de 2001; la publicación de patente US nº 2002/0012701 (Koller *et al.*) publicada el 31 de enero del 2002, y la publicación de patente US nº 2003/0021846 (Kolter *et al.*) publicada el 30 de enero del 2003.

Se han sugerido formulaciones de liberación prolongada y controlada relacionadas con tramadol, siendo ejemplos los descritos en: la publicación de patente US nº 2003/0143270, (Deboeck *et al.*) publicada el 31 de julio del 2003; la patente US nº 6.254.887 (Miller *et al.*) concedida el 3 de julio del 2001; la publicación de patente US nº 2001/0036477 (Miller *et al.*) concedida el 1 de noviembre del 2001; la patente US nº 6.326.027 (Miller *et al.*) concedida el 4 de diciembre del 2001, WO 03/080031 (CILAG AG *et al.*) publicada el 2 de octubre del 2003. Se han publicado artículos en los cuales se presentan datos comparativos entre formulaciones de tramadol de "una vez al día" y formulaciones de tramadol de liberación inmediata: Adler *et al.*, "Una Comparación De Tramadol Una Vez Al Día Con Tramadol De Liberación Normal En El Tratamiento De Dolor En Osteoartritis", The Journal of Rheumatology (2002) 29(10): 2195-2199; y Bodalla *et al.*, "Una Comparación De Los Farmacocinéticos, Eficacia Clínica Y Tolerabilidad De Las Comprimidos De Tramadol Una Vez Al Día Con Cápsulas De Tramadol De Liberación Normal", Journal of Pain and Symptom Management (2003) 25(2): 142-149.

## ES 2 310 686 T3

La cita o identificación de cualquier referencia en la presente memoria no se consideran como una admisión de que dicha referencia se encuentra disponible como técnica anterior de la presente invención.

### Sumario de la invención

5

La presente invención se refiere a una formulación de dosificación sólida que comprende: un núcleo que comprende un agente farmacológico disperso en una primera matriz de liberación controlada y una cubierta formada por encima del núcleo que comprende un agente farmacológico dispersado en una segunda matriz de liberación controlada, en la que

10

la primera matriz de liberación controlada comprende un almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa y/o la segunda matriz de liberación controlada comprende una mezcla física de acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona y

15

la velocidad inicial de liberación del agente para la segunda matriz de liberación controlada es por lo menos dos veces tan rápida como la velocidad de liberación del agente de la primera matriz de liberación controlada cuando se miden por separado para cada material de matriz bajo las condiciones de USP de Tipo I con una solución tampón de 50 mM de fosfato de sodio y un pH de 6,8 y 100 rpm.

20

La formulación proporciona la liberación controlada de un agente farmacológico. La formulación incluye un núcleo que tiene un agente farmacológico disperso en una primera matriz de liberación controlada que comprende almidón reticulado con un elevado contenido amilosa, a partir de cuya matriz es relativamente lenta la liberación del agente. Existe una cubierta formada sobre el núcleo y la cubierta incluye el agente disperso en una segunda matriz de liberación controlada a partir de la cual es relativamente rápida la liberación del agente.

25

En el contexto de esta invención, la expresión “relativamente rápido” significa por lo menos dos veces más rápido cuando la velocidad inicial de liberación de un agente se mide bajo las mismas condiciones, por separado, para cada material de matriz. Para realizar dicha medición, se prepara una formulación que tiene el agente del núcleo y el agente de la cubierta etiquetados diferencialmente uno del otro. En el caso de tramadol, por ejemplo, el tramadol del núcleo podría etiquetarse con  $^{15}\text{N}$  y el tramadol de la cubierta podría etiquetarse con  $^{13}\text{C}$ . Existen muchas maneras conocidas por un experto en la materia para etiquetar de manera diferencial tal compuesto a fin de que su difusión a partir de la formulación pueda rastrearse sin afectar significativamente a su velocidad de difusión. Un experto en la materia podría estimar tales velocidades relativas hasta una aproximación razonable, teniendo en cuenta que las velocidades son lo suficientemente diferentes entre sí, del comportamiento bifásico observado para la liberación del agente de una sola formulación, por ejemplo, de las velocidades a  $t=0$  y  $t=12$  hr de la figura 2. Típicamente, la medición se haría bajo las condiciones establecidas en conexión con la Figura 2.

30

En otra forma de realización amplia, la invención es una formulación de dosificación sólida que tiene un núcleo con un agente farmacológico en una primera matriz de liberación controlada. Existe una cubierta formada sobre el núcleo que tiene el agente farmacológico en una segunda matriz de liberación controlada. La segunda matriz de liberación controlada es una mezcla física de acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona, y la liberación del agente de la matriz del núcleo es relativamente lenta con respecto a la liberación del agente de la matriz de la cubierta. Relativamente lento significa no más de la mitad de rápido cuando la velocidad inicial de liberación de un agente se mide bajo las mismas condiciones por separado para cada material de Matriz, determinándose la medición como se describe arriba en conexión con la determinación de relativamente rápido.

45

El agente en el núcleo y la cubierta puede ser, en cualquier forma de realización, el mismo o diferente. En una forma de realización preferida, la formulación incluye un solo agente que es tramadol.

50

En un aspecto preferido de la invención, la cubierta y el núcleo comprenden cantidades relativas del agente, de tal manera que la liberación del agente de la formulación sea bifásica.

55

Preferentemente, el agente es soluble en agua, y la primera matriz es relativamente hidrófila con relación a la segunda matriz.

Muchos agentes son capaces de formar sales iónicas y esta, con frecuencia, es la forma preferida del agente para incorporación en una formulación de la invención. Los agentes preferidos contienen por lo menos un grupo amino, y estos se incorporan convenientemente en forma de, por ejemplo, una sal de hidrocloreuro.

60

Preferentemente, la velocidad de liberación del agente a partir de la cubierta es de por lo menos dos veces la liberación del agente a partir del núcleo. Otras velocidades relativas son posibles: la velocidad de liberación del agente a partir de la cubierta puede ser de por lo menos tres veces la velocidad de liberación del agente a partir del núcleo; la velocidad de liberación del agente a partir de la cubierta puede ser de hasta quince veces la velocidad de liberación del agente a partir del núcleo; la velocidad de liberación del agente a partir de la cubierta puede ser de hasta doce veces la velocidad de liberación del agente a partir del núcleo; la velocidad de liberación del agente a partir de la cubierta puede ser de hasta diez veces la velocidad de liberación del agente a partir del núcleo; la velocidad de liberación del agente a partir de la cubierta puede ser de hasta ocho veces la velocidad de liberación del agente a partir del núcleo; la velocidad de liberación del agente a partir de la cubierta puede ser de hasta seis veces la velocidad de liberación del

65

## ES 2 310 686 T3

agente a partir del núcleo; o la velocidad de liberación del agente a partir de la cubierta puede ser de hasta cuatro veces la velocidad de liberación del agente a partir del núcleo. En otras formas de realización, se observa comportamiento de liberación bifásica y la velocidad de liberación del agente a partir de la cubierta se encuentra entre tres y nueve veces la velocidad de liberación del agente a partir del núcleo, más preferentemente la velocidad de liberación del agente a partir de la cubierta se encuentra entre cuatro y ocho veces la velocidad de liberación del agente a partir del núcleo, más preferentemente la velocidad de liberación del agente a partir de la cubierta se encuentra entre cinco y siete veces la velocidad de liberación del agente a partir del núcleo.

En determinadas formas de realización, entre 10% y 30% por hora del agente se libera entre 0 y 2 horas cuando se examina *in vitro* mediante el uso de un aparato USP de Tipo I en 50 mM de fosfato, pH 6,8 y agitación entre 50 y 150 rpm.

En ciertas formas de realización, entre 10% y 40% del agente se libera a partir de la formulación entre 0 y aproximadamente 2 horas de medición, entre aproximadamente 30% u 60% del agente se libera a partir de la formulación entre 2 y aproximadamente 7 horas de la medición, entre aproximadamente 50% y 80% del agente se libera a partir de la formulación entre 7 y aproximadamente 12 horas desde la medición y entre aproximadamente 80% y 100% del agente se libera a partir de la formulación después de aproximadamente 20 horas después de la medición.

Un agente activo preferido tanto del núcleo como de la cubierta es un analgésico, específicamente, el activo puede ser tramadol.

Un agente de la formulación de la invención se prefiere que sea soluble en agua por lo menos hasta 1 g/L, o más de 10 g/L, o más de 100 g/L, o más de 500 g/L, o más de 1000 g/L, o más de 2000 g/L.

En ciertas formas de realización, la formulación de la invención se genera para tener la proporción del núcleo respecto a la cubierta (p/p) entre aproximadamente 1 y aproximadamente 0,1, o entre aproximadamente 0,9 y aproximadamente 0,2, o entre aproximadamente 0,8 y aproximadamente 0,2 o entre aproximadamente 0,7 y aproximadamente 0,2, o entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 0,2, o entre aproximadamente 0,4 y aproximadamente 0,2 o aproximadamente 0,35. En este contexto, el peso total del núcleo y el peso total de la cubierta es el que se consideraría cuando se determina la proporción en peso.

En ciertas formas de realización, la proporción del agente en el núcleo respecto al agente en la cubierta (p/p) se encuentra entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10, o entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 8, o entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 7, o entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 6, o entre aproximadamente 0,4 y aproximadamente 5, o entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 4 o entre aproximadamente 0,6 y aproximadamente 3, o entre aproximadamente 0,6 y aproximadamente 2, o entre aproximadamente 0,6 y aproximadamente 1,5 o entre aproximadamente 0,6 y aproximadamente 1,3 o entre aproximadamente 0,7 y aproximadamente 1 o entre aproximadamente 0,7 y aproximadamente 0,9 o aproximadamente 0,8.

En las formas de realización particulares de la invención, una formulación es una en la cual el núcleo se encuentra entre aproximadamente 10% y aproximadamente 90% en peso de agente, o entre aproximadamente 20% y aproximadamente 80% en peso de agente, o entre aproximadamente 30% y aproximadamente 70% en peso de agente, o entre aproximadamente 40% y aproximadamente 60% en peso de agente o aproximadamente 50% en peso de agente.

En las formas de realización particulares, una formulación de la invención es una en la cual la cubierta se encuentra entre aproximadamente 5% y aproximadamente 90% en peso de agente o entre aproximadamente 5% y aproximadamente 80% en peso de agente, o entre aproximadamente 10% y aproximadamente 70% en peso de agente o entre aproximadamente 10% y aproximadamente 60% en peso de agente, o entre aproximadamente 15% y aproximadamente 50% en peso de agente, o entre aproximadamente 15% y aproximadamente 45% en peso de agente o entre aproximadamente 15% y aproximadamente 40% en peso de agente o entre aproximadamente 20% y aproximadamente 35% en peso de agente o entre aproximadamente 20% y aproximadamente 30% en peso de agente.

De acuerdo con ciertos aspectos de la invención, la formulación es tal que la proporción de la matriz de la cubierta respecto al agente de la cubierta (p/p) se encuentra entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10, o entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 9, o entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 8, o entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 7 o entre aproximadamente 0,4 y aproximadamente 6 o entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 5, o entre aproximadamente 0,6 y aproximadamente 4, o entre aproximadamente 0,7 y aproximadamente 4, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 y aproximadamente 1,5 y aproximadamente 2,5.

De acuerdo con ciertos aspectos, la formulación es tal que la proporción de la matriz del núcleo respecto al agente del núcleo (p/p) se encuentra entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10, o entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 9, o entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 7 o entre aproximadamente 0,4 y aproximadamente 6, o entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 5, o entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 4, o entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 3 o entre aproximadamente 0,6 y aproximadamente 3 o entre aproximadamente 0,7 y aproximadamente 2 o entre aproximadamente 0,8 y aproximadamente 1,5 o entre aproximadamente 0,9 y aproximadamente 1,5, o entre aproximadamente 0,9 y aproximadamente 1,3 o aproximadamente 1, o es de aproximadamente 0,55.

## ES 2 310 686 T3

Preferentemente, el agente es un solo agente soluble en agua a temperatura ambiente (aproximadamente 21°C) hasta por lo menos 0,5 gm por mL.

5 En ciertos aspectos, cada agente de la formulación contiene un grupo ácido, un grupo base o tanto un grupo ácido como también un grupo base, y cada agente se encuentra presente en la forma de una sal de tal grupo. Preferentemente, el agente contiene un grupo ionizable y dicho grupo es de por lo menos 90% ionizado en jugos gástricos (0,1M HCl).

10 Los agentes de una formulación de la invención pueden ser cualquiera o algunos de los siguientes: hidrácido de ácido isonicotínico, salicilato de sodio, hidrocloreuro de pseudoefedrina, sulfato de pseudoefedrina, acetaminofen o sodio de diclofenaco, verapamil, glipizido, nifedipina, felodipina, betahistina, albuterol, acrivastina, omeprazol, misoprostol, tramadol, oxibutinina, trimebutina, ciprofloxacina y sales de los mismos. Además, el agente farmacéutico puede ser un agente antifungal, tal como quetoconazol o un agente analgésico, tal como ácido acetilsalicílico, acetaminofen, paracetamol, ibuprofen, quetoprofen, indometacin, diflunisal, naproxen, quetorolac, diclofenac, tolmetin, sulindac, fenacetin, piroxicam, ácido mefamánico, dextrometorfano, otros fármacos anti-inflamatorios no esteroideos  
15 que incluyen salicilatos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o mezclas de los mismos.

Preferentemente, una formulación de la invención se prepara mediante compresión. Típicamente, se forma el núcleo por compresión y después se prepara la cubierta mediante compresión sobre el núcleo preformado.

20 En un aspecto preferido, la cubierta se conforma de una mezcla de acetato de polivinilo, polivinilpirrolidona. La proporción de acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona en la cubierta (p/p) es normalmente de entre aproximadamente 6:4 y 9:1, o 7:3 y 9:2, o es de aproximadamente 8:2.

25 Con frecuencia, la cubierta incluye un agente aglutinante, siendo un agente aglutinante preferido la goma xantano.

La formulación puede ser un comprimido y un almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa, preferido, es un almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa, químicamente modificado, preparado mediante un método que comprende:

- 30
- (a) reticular almidón con un elevado contenido en amilosa, seguido por
  - (b) modificar químicamente el almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa, seguido por
  - 35 (c) gelatinización, y
  - (d) secar para obtener un polvo de dicho excipiente de liberación controlada;

40 estando caracterizado dicho almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa porque tras la solubilización en 90% DMSO a 80°C durante aproximadamente tres días y cromatografía por filtración en gel, la altura del pico correspondiente a amilosa en dicho almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa es de por lo menos 90% la del pico correspondiente a amilosa en dicho almidón con un elevado contenido en amilosa antes de (a).

45 Otro proceso para obtener un almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa para las formulaciones de esta invención incluye:

- 50 (a) reticular almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa, formando de este modo un medio de reacción que contiene un producto de reacción que consiste en una mezcla de almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa;
- (b) someter dicha mezcla de almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa, de la etapa (a), a modificación química a una temperatura de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 90°C durante entre aproximadamente y aproximadamente 72 horas;
- 55 (c) neutralizar dicho medio de reacción obtenido en la etapa (b) con un ácido, enjuagar la mezcla formada y desaguar opcionalmente o formar una torta de almidón o un polvo seco;
- 60 (d) diluir dicha mezcla acuosa o volver a formar una mezcla acuosa dicha torta de almidón o dicho polvo seco de la etapa (c) con agua a fin de formar una mezcla acuosa a una concentración comprendida entre aproximadamente 2% y aproximadamente 40% p/p, ajustando el pH a un valor deseado entre aproximadamente 3 y aproximadamente 12, y gelatinizando dicha mezcla acuosa a una temperatura de aproximadamente 80 hasta 180°C, durante entre aproximadamente 1 segundo y aproximadamente 120 minutos; y
- 65 (e) secar el producto térmicamente tratado, obtenido en la etapa (d), a fin de obtener dicho excipiente de liberación constituido principalmente por almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa químicamente modificado, en forma de un polvo.

## ES 2 310 686 T3

Otro proceso para la preparación, en un medio acuoso, de un excipiente de liberación controlada, que consiste básicamente en almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa es uno que incluye

- 5 (a) someter al almidón con un elevado contenido en amilosa a una modificación química a una temperatura comprendida entre aproximadamente 10 y aproximadamente 90°C durante aproximadamente 1 hasta aproximadamente 72 horas, formando así un medio de reacción que contiene una mezcla acuosa elevada en amilosa químicamente modificada;
- 10 (b) reticular dicho almidón con un elevado contenido en amilosa químicamente modificado en dicha mezcla acuosa obtenida en la etapa (a);
- (c) neutralizar dicha mezcla acuosa obtenida en la etapa (b) con un ácido, enjuagar la mezcla acuosa formada y desaguar opcionalmente para formar una torta de almidón o secar para formar el polvo seco;
- 15 (d) diluir dicha mezcla acuosa, o volver a formar dicha mezcla acuosa con dicha torta de almidón o dicho polvo seco de la etapa (c) con agua a fin de formar una mezcla acuosa a una concentración de aproximadamente 2% hasta aproximadamente 40% p/p, ajustando el pH a un valor deseado entre aproximadamente 3 y aproximadamente 12, y gelatinizando dicha mezcla acuosa a una temperatura de aproximadamente 80 hasta 180°C, durante entere aproximadamente 1 segundo y aproximadamente 120 minutos; y
- 20 (e) secar el producto térmicamente tratado, obtenido en la etapa (d) para obtener dicho excipiente de liberación controlada, que consiste principalmente en almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa, químicamente modificado, en forma de un polvo.

25 Otro proceso para obtener un almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa para esta invención incluye:

- (a) reticular almidón con un elevado contenido en amilosa, seguido por
- 30 (b) modificar químicamente el almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa, seguido por
- (c) gelatinización, y
- (d) secar para obtener un polvo de dicho excipiente de liberación controlada;
- 35 estando caracterizado dicho almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa porque después de solubilización en 90% DMSO a 80°C durante aproximadamente tres días y cromatografía por permeación en gel, la altura del pico correspondiente a amilosa en dicho almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa es de por lo menos 90% la del pico correspondiente a amilosa en dicho almidón con un elevado contenido en amilosa antes de (a).

40 Otro proceso para obtener un almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa para esta invención incluye:

- (a) reticular almidón con un elevado contenido en amilosa, seguido por
- (b) modificar químicamente el almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa, seguido por
- 45 (c) gelatinización, y
- (d) secar para obtener un polvo de dicho excipiente de liberación controlado;
- 50 estando caracterizado dicho almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa porque menos de aproximadamente 20% de la amilosa presente en dicho almidón con un elevado contenido en amilosa antes de (a) se reticula químicamente en amilopectina.

55 Otro proceso para obtener un almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa para la presente invención incluye:

- (a) reticular almidón con un elevado contenido en amilosa, seguido por
- (b) modificar químicamente el almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa, seguido por
- 60 (c) gelatinización, y
- (d) secar para obtener un polvo de dicho excipiente de liberación controlada;
- 65 estando caracterizado dicho almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa porque tras la solubilización en 90% DMSO a 80°C durante aproximadamente tres días y cromatografía de permeación en gel, menos de aproximadamente 20% de la amilosa presente antes de (a) se degrada químicamente y se leviga con amilopectina.

## ES 2 310 686 T3

Otro proceso para obtener un almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa para esta invención incluye:

- (a) reticular almidón con un elevado contenido en amilosa, seguido por
- (b) modificar químicamente el almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa, seguido por
- (c) gelatinización, y
- (d) secar para obtener un polvo de dicho excipiente de liberación controlada;

estando caracterizado dicho almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa porque tras la solubilización en 90% DMSO a 80°C durante aproximadamente tres días y cromatografía por permeación en gel, la altura del pico correspondiente a la amilosa es superior al pico correspondiente a títulos que contienen amilopectina.

Otro proceso para obtener un almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa para esta invención incluye:

- (a) reticular almidón con un elevado contenido en amilosa, seguido por
- (b) modificar químicamente el almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa, seguido por
- (c) gelatinización, y
- (d) secar para obtener un polvo de dicho excipiente de liberación controlada;

estando caracterizado dicho almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa porque menos de aproximadamente 20% de la amilosa presente en dicho almidón con un elevado contenido en amilosa antes de (a) se reticula químicamente en amilopectina.

Otro proceso para obtener un almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa para esta invención incluye:

- (a) reticular almidón con un elevado contenido en amilosa, seguido por
- (b) modificar químicamente el almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa, seguido por
- (c) gelatinización, y
- (d) secar para obtener un polvo de dicho excipiente de liberación controlada;

estando caracterizado dicho almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa se porque después de la solubilización en 90% DMSO a 80°C durante aproximadamente tres días y cromatografía por permeación en gel, menor de aproximadamente 20% de la amilosa presente antes de (a) se reticula químicamente y se eluye con amilopectina.

Otro proceso para obtener un almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa para esta invención incluye:

- (a) reticular almidón con un elevado contenido en amilosa, seguido por
- (b) modificar químicamente el almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa, seguido por
- (c) gelatinización, y
- (d) secar para obtener un polvo de dicho excipiente de liberación controlada;

estando caracterizado dicho almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa porque después de la solubilización en 90% DMSO a 80°C durante aproximadamente tres días y cromatografía por permeación en gel, la altura del pico correspondiente a la amilosa es mayor que la del pico correspondiente a títulos que contienen amilopectina.

Por supuesto, un producto que tiene la estructura de un almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa, obtenido mediante uno de estos procesos, incluso cuando el proceso de preparación no es idéntico a uno de estos, también se encuentra dentro del alcance de esta invención.

El núcleo de una formulación de esta invención con frecuencia incluye un lubricante que es opcionalmente aceite vegetal hidrogenado.

En un aspecto preferido, una formulación de la invención es un comprimido formulado para administración oral.

## ES 2 310 686 T3

En una forma de realización particular, la invención es una formulación de dosificación sólida que incluye:

un núcleo que tiene un agente farmacológico disperso en una primera matriz de liberación controlada a partir de la cual es relativamente lenta la liberación del agente; y

una cubierta formada sobre el núcleo y que comprende dicho agente disperso en una segunda matriz de liberación controlada, comprendiendo la segunda matriz de liberación controlada una mezcla física de acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona y a partir del cual es relativamente rápida la liberación del agente.

En otra forma de realización, la invención proporciona una formulación de dosificación sólida que incluye:

un núcleo que comprende un agente farmacológico disperso en una primera matriz de liberación controlada que comprende almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa, a partir de cuya matriz es relativamente lenta la liberación del agente; y

una cubierta formada sobre el núcleo y que comprende un agente farmacológico en una segunda matriz de liberación controlada, comprendiendo la segunda matriz de liberación controlada una mezcla física de acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona, y en la que:

la liberación del agente a partir de la matriz es relativamente lenta con respecto a la liberación del agente a partir de la matriz de la cubierta.

Otro aspecto de la invención es una formulación de dosificación sólida que incluye:

un núcleo que comprende un agente farmacológico en una primera matriz de liberación controlada; y

una cubierta formada sobre el núcleo y que comprende un agente farmacológico en una segunda matriz de liberación controlada, comprendiendo la segunda matriz de liberación controlada una mezcla física de acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona, y en la que:

la liberación del agente a partir de la matriz del núcleo es relativamente lenta con respecto a la liberación del agente a partir de la matriz de la cubierta.

En otro aspecto, la invención incluye una formulación de dosificación sólida que comprende un agente farmacológico para la liberación del mismo durante un periodo de tiempo prolongado, comprendiendo la formulación:

un núcleo que comprende un agente en una primera matriz de liberación controlada, comprendiendo la matriz de liberación controlada almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa; y

una cubierta formada sobre el núcleo y que comprende el agente en una segunda matriz de liberación controlada, comprendiendo la segunda matriz de liberación controlada una mezcla física de acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona, y en la que:

el agente se presenta en el núcleo lo suficiente para obtener liberación en un ambiente acuoso, por ejemplo, jugos gástricos, de no más de 50% del agente de la formulación dentro de un cuarto del periodo.

En dicha formulación, el periodo puede ser de entre aproximadamente 12 y aproximadamente 24 horas, y entre aproximadamente 30% y aproximadamente 70% del agente se encuentra en el núcleo. El agente en la primera matriz y el agente en la segunda matriz preferentemente soluble en agua por lo menos hasta el grado de 1 g/L, o más de 10 g/L, o más de 100 g/L, o más de 500 g/L, o más de 1000 g/L, o más de 2000 g/L. El agente puede ser un analgésico.

Una forma de realización particular de la invención incluye una formulación de dosificación sólida para su uso durante un periodo de cada cuatro horas, o cada seis horas, cada ocho horas, cada doce horas, o cada veinticuatro horas, comprendiendo la formulación:

un núcleo comprimido que comprende un agente farmacológico que incluye un grupo amino, encontrándose presente el agente como una sal farmacológicamente aceptable y dispersándose en una primera matriz de liberación controlada que comprende almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa; y

una cubierta formada por compresión sobre el núcleo y que comprende el agente en una segunda matriz de liberación controlada, comprendiendo la segunda matriz de liberación controlada una mezcla física de acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona, y en la que:

## ES 2 310 686 T3

la liberación del agente a partir de la formulación durante el periodo incluye una primer fase con la velocidad promedio de liberación sobre el primer 5% del periodo entre tres y ocho veces la velocidad de liberación del agente a la mitad del periodo.

5

En un aspecto particular de esta forma de realización en particular, la proporción del agente en el núcleo respecto al agente en la cubierta (p/p) se encuentra entre 0,2 y aproximadamente 7, el núcleo se encuentra entre 20% y 80% en peso de agente, la cubierta es entre 15% y 50% en peso de agente, y la proporción de la matriz de la cubierta respecto al agente de la cubierta (p/p) se encuentra entre y 7. Además, el agente preferido es tramadol, y preferentemente la cubierta incluye un agente aglutinante.

10

En otro aspecto, la invención es un comprimido de liberación controlada que comprende:

15

un núcleo comprimido que comprende almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa, que tiene tramadol, o una sal del mismo, incrustada en el mismo; y

20

una cubierta formada sobre el núcleo por compresión, y que comprende una mezcla física de acetato de polivinilo, polivinilpirrolidona, un aglutinante, tramadol; y en la que:

25

la proporción del núcleo/cubierta (p/p) se encuentra comprendida entre aproximadamente 0,2 y 0,6;

la proporción de tramadol en el núcleo respecto al tramadol se encuentra comprendida entre aproximadamente 0,7 y aproximadamente 1;

30

la proporción de acetato de polivinilo/polivinilpirrolidona (p/p) se encuentra comprendida entre aproximadamente 6:4 y 9:1; y

la velocidad de liberación de tramadol a partir de la matriz de la cubierta es de por lo menos dos veces la velocidad de liberación de tramadol a partir del núcleo cuando se mide por un aparato USP de Tipo 1 en 50 mM de fosfato, pH 6,8, y entre 50 y 150 rpm.

35

La invención incluye un método para la preparación de un medicamento de liberación controlada, comprendiendo el método:

40

(i) mezclar un agente farmacológico y un primer material de matriz que comprende un almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa;

(ii) formar la mezcla resultante de la etapa (i) en un núcleo;

(iii) mezclar un agente farmacológico y un segundo material de matriz que comprende un material de liberación relativamente rápida con respecto al primer material de matriz;

45

(iv) formar la mezcla resultante de la etapa (iii) como una cubierta sobre el exterior del núcleo.

Un procedimiento para la preparación de un medicamento de liberación controlada de la invención puede incluir:

50

(i) mezclar un agente farmacológico y un primer material de matriz;

(ii) conformar la mezcla resultante de la etapa (i) en un núcleo;

55

(iii) mezclar un agente farmacológico y un segundo material de matriz, comprendiendo el segundo material de matriz una mezcla física de acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona y siendo un material de liberación relativamente rápida con respecto al primer material de matriz;

(iv) conformar la mezcla resultante de la etapa (iii) como una cubierta sobre el exterior del núcleo.

60

La etapa (ii) preferentemente comprende la mezcla resultante de la etapa (i).

65

(i) La etapa (iii) puede comprender la compresión de la mezcla resultante de la etapa (iii) sobre el exterior del núcleo. El agente en el núcleo y la cubierta es preferentemente tramadol, la cantidad total de tramadol en el medicamento es eficaz como una dosificación diaria y el medicamento comprende una formulación, según sea adecuado según se define dentro de la presente memoria.

## ES 2 310 686 T3

La invención incluye una composición farmacéutica de tramadol, adecuada para la administración una vez diaria que comprende una cantidad eficaz de tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que proporciona después de una sola administración *in vivo* un tiempo medio para la concentración pico en plasma de tramadol ( $T_{max}$ ) de entre 2 y 8 horas y concentraciones pico promedio en plasma de tramadol ( $C_{max}$ ) que son menores que tres veces la concentración media en plasma obtenida 24 horas después de la administración ( $C_{24h}$ ) de una sola dosis de dicha composición.

Dicha composición puede ser tal que dichas concentraciones pico medias en plasma de tramadol ( $C_{max}$ ) son menores que dos veces la concentración media en plasma obtenida 24 horas después de administración ( $C_{24h}$ ) de una sola dosis de tal composición.

En otra forma de realización, la invención es una composición farmacéutica oral de tramadol, adecuada para su administración sucesiva, una vez al día, que comprende una cantidad eficaz de tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que proporciona un estado uniforme *in vivo* en el cual, durante un periodo dado de 24 horas, se obtiene una concentración máxima media en plasma de tramadol ( $C_{max}$ ) de entre 2 y 3 veces una concentración mínima media en plasma de tramadol ( $C_{min}$ ). De acuerdo con un aspecto particular, la  $C_{max}$  promedio no es mayor de 350 ng/ml. La concentración media en plasma de tramadol es preferentemente menor de 90 por ciento de  $C_{max}$  durante por lo menos 16 horas después de un dicho periodo de 24 horas.

La invención incluye una formulación de dosificación sólida que comprende:

un núcleo que comprende un agente farmacológico disperso en una primera matriz de liberación controlada que comprende almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa; y

una cubierta formada sobre el núcleo y que comprende dicho agente disperso en una segunda matriz de liberación controlada, diferente del primero de tal manera que la liberación del agente de la formulación es bifásica.

De acuerdo con otro aspecto, la invención es una formulación de dosificación sólida que comprende:

un núcleo que comprende un agente farmacológico disperso en una primera matriz de liberación controlada; y

una cubierta formada sobre el núcleo y que comprende dicho agente disperso en una segunda matriz de liberación controlada que comprende una mezcla física de acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona, de tal manera que la liberación del agente a partir de la formulación es bifásica.

De acuerdo todavía con otro aspecto, la invención es una formulación de dosificación sólida que comprende:

un núcleo que comprende un agente farmacológico disperso en una matriz de liberación controlada que comprende un almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa; y

una cubierta formada sobre el núcleo y que comprende un agente farmacológico en una segunda matriz de liberación controlada que comprende una mezcla física de acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona.

En otra forma de realización, la invención es una formulación de dosificación sólida que comprende:

un núcleo que comprende aproximadamente 50 mg, o aproximadamente 75 mg o aproximadamente 100 mg o aproximadamente 125 mg o aproximadamente 150 mg o aproximadamente 175 mg o aproximadamente 200 mg o aproximadamente 225 mg o aproximadamente 250 mg o aproximadamente 275 mg o aproximadamente 300 mg o aproximadamente 325 mg o aproximadamente 350 mg o aproximadamente 375 mg o aproximadamente 400 mg de tramadol disperso en una matriz de liberación controlada que comprende un almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa; y

una cubierta formada sobre el núcleo y que comprende un agente farmacológico en una segunda matriz de liberación controlada que comprende una mezcla física de acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona.

La expresión “que comprende”, según se utiliza en la presente memoria, se utiliza en un sentido amplio, a menos que el contexto indique lo contrario. Es decir, una formulación que comprende matrices, primera y segunda, y un agente podría, por ejemplo, incluir así también otros ingredientes, tales como un lubricante.

Las formulaciones de las formulaciones arriba descritas proporcionan características ventajosas *in vivo*, según se establece debajo de manera adicional. Otro aspecto de la invención es por lo tanto una composición farmacéutica oral una vez al día para liberación controlada de tramadol o una sal de la misma, en la cual la composición, después

## ES 2 310 686 T3

de la administración inicial de una dosis, proporciona un inicio de efecto analgésico dentro de 2 horas, cuyo efecto analgésico continua durante por lo menos 24 horas después de la administración.

5 Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica oral de una vez al día para liberación controlada de tramadol o una sal del mismo, en la que la composición, después de la administración inicial de una dosis, proporciona una concentración promedio en plasma de por lo menos 100 ng/mL a las 2 horas desde la administración y continua proporcionando una concentración promedio en plasma de por lo menos 100 ng/mL durante por lo menos 22 horas después de la administración.

10 Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica oral de una vez al día para liberación controlada de tramadol o una sal del mismo, en la que la composición, después de la administración inicial de una dosis, proporciona una concentración promedio en plasma de por lo menos 100 ng/mL a las 2 horas desde la administración y continúa proporcionando una concentración promedio en plasma de por lo menos 100 ng/mL durante por lo menos 23 horas después de la administración.

15 En otro aspecto, la invención es una composición farmacéutica oral de una vez al día para liberación controlada de tramadol o una sal del mismo, en la que la composición, después de la administración inicial de una dosis, proporciona una concentración media en plasma de por lo menos 100 ng/mL dentro de 2 horas de administración y continúa proporcionando una concentración promedio en plasma de por lo menos 100 ng/mL durante por lo menos 24 horas después de la administración.

20 Una composición farmacéutica oral de una vez al día de la invención, en un aspecto preferido, incluye aproximadamente 200 mg de tramadol o una sal del mismo.

25 Todavía en otro aspecto, la invención es una composición farmacéutica oral de una vez al día para liberación controlada de tramadol o una sal del mismo, que comprende 100 mg de tramadol o una sal del mismo, proporcionando la composición, después de la administración inicial de una dosis, una concentración promedio en plasma de por lo menos 50 ng/mL dentro de 2 horas de administración y continúa proporcionando una concentración promedio en plasma de por lo menos 50 ng/mL durante por lo menos 22 horas después de la administración.

30 De acuerdo con otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica oral de una vez al día para liberación controlada de tramadol o una sal del mismo, que comprende 100 mg de tramadol o una sal del mismo, en la que la composición, después de la administración inicial de una dosis, proporciona una concentración promedio en plasma de por lo menos 50 ng/mL a las 2 horas desde administración y continúa proporcionando una concentración promedio en plasma de por lo menos 50 ng/mL durante por lo menos 23 horas después de la administración.

35 Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica oral de una vez al día para la liberación controlada de tramadol o una sal del mismo, que comprende 300 mg de tramadol o una sal del mismo, en la que la composición, después de la administración inicial de una dosis, proporciona una concentración promedio en plasma de por lo menos 150 ng/mL dentro de 2 horas de administración y continúa proporcionando una concentración promedio en plasma de por lo menos 150 ng/mL durante por lo menos 22 horas después de la administración.

40 Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica oral de una vez al día para liberación controlada de tramadol o una sal del mismo, que comprende 300 mg de tramadol o una sal del mismo, proporcionando la composición, después de la administración inicial de una dosis, una concentración promedio en plasma de por lo menos 150 ng/mL a las 2 horas desde la administración y continúa proporcionando una concentración promedio en plasma de por lo menos 150 ng/mL durante por lo menos 23 horas después de la administración.

45 Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica oral de una vez al día para liberación controlada de tramadol o una sal del mismo que comprende 300 mg de tramadol o una sal del mismo, en la que la composición, después de la administración inicial de una dosis, proporciona una concentración promedio en plasma de por lo menos 150 ng/mL a las 2 horas desde la administración y continúa proporcionando una concentración promedio en plasma de por lo menos 150 ng/mL durante por lo menos 24 horas después de la administración.

50 En otro aspecto de la composición farmacéutica oral de una vez al día A para liberación controlada de tramadol o una sal del mismo, que comprende 200 mg de tramadol o una sal del mismo, proporcionando después de la administración inicial de 400 mg, la composición una concentración media en plasma de por lo menos 200 ng/mL durante por lo menos 22 horas después de la administración.

55 Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica oral de una vez al día para liberación controlada de tramadol o una sal del mismo que comprende 200 mg de tramadol o una sal del mismo, proporcionando después de la administración inicial de 400 mg, la composición una concentración promedio en plasma de por lo menos 190 ng/mL durante por lo menos 23 horas después de la administración.

60 Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica oral de una vez al día para liberación controlada de tramadol o una sal del mismo, que comprende 200 mg de tramadol o una sal del mismo, proporcionando después de la administración inicial de 400 mg, la composición una concentración promedio en plasma de por lo menos 180 ng/mL durante por lo menos 24 horas después de la administración.

## ES 2 310 686 T3

La invención también proporciona una composición farmacéutica oral de una vez al día en la que la concentración máxima media en plasma ( $C_{max}$ ) es de menos de 100 ng/L.

5 Además, una composición farmacéutica oral de una vez al día de la invención puede proporcionar una concentración máxima media en plasma ( $C_{max}$ ) que es inferior a 300 ng/mL, o una concentración máxima media en plasma ( $C_{max}$ ) es de menos de 200 ng/mL.

10 Una composición farmacéutica oral de una vez al día de la invención puede ser tal que la concentración máxima promedio en plasma ( $C_{max}$ ) sea menor de 2.2 veces la concentración promedio en plasma obtenida 24 horas después de la administración ( $C_{24h}$ ).

La composición farmacéutica oral de una vez al día puede ser tal que la concentración máxima promedio en plasma ( $C_{max}$ ) sea menor de 300 ng/mL.

15 La concentración máxima media en plasma ( $C_{max}$ ) puede ser inferior a dos veces la concentración media en plasma obtenida 24 horas después de la administración ( $C_{24h}$ ).

La concentración máxima media en plasma ( $C_{max}$ ) puede ser menor de 2,3 veces la concentración promedio en plasma obtenida 24 horas después de la administración ( $C_{24h}$ ).

20 La composición farmacéutica oral de una vez al día de la invención puede proporcionar un tiempo mediano respecto a la concentración máxima promedio en plasma ( $t_{max}$ ) de entre 2 y 10 horas, o entre 3 y 6 horas, o entre 5 y 6 horas.

25 La invención también proporciona una composición farmacéutica oral de una vez al día para liberación controlada de tramadol o una sal del mismo, que comprende 200 mg de tramadol o una sal del mismo, en la que la composición, después de la administración inicial de una dosis, proporciona una concentración promedio en plasma de O-desmetiltramadol de por lo menos 24 ng/mL a las 2 horas de la administración y continúa proporcionando una concentración promedio en plasma de desmetiltramadol de por lo menos 25 ng/mL durante por lo menos 24 horas después de la administración.

30 De acuerdo con otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica oral de una vez al día para liberación controlada de tramadol o una sal del mismo, que comprende 100 mg de tramadol o una sal del mismo, en la que la composición, después de la administración inicial de una dosis, proporciona una concentración promedio en plasma de O-desmetiltramadol de por lo menos 11 ng/mL a las 2 horas de administración y continúa proporcionando una concentración promedio en plasma de O-desmetiltramadol de por lo menos 12 ng/mL durante por lo menos 24 horas después de la administración.

35 De acuerdo con otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica oral de una vez al día para la liberación controlada de tramadol o una sal del mismo, que comprende 300 mg de tramadol o una sal del mismo, en la que la composición, después de la administración inicial de una dosis, proporciona una concentración promedio en plasma de O-desmetiltramadol de por lo menos 32 ng/mL a las 2 horas de la administración y continúa proporcionando una concentración promedio en plasma de O-desmetiltramadol de por lo menos 32 ng/mL durante por lo menos 24 horas después de la administración.

45 En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica oral de una vez al día para la liberación controlada de tramadol o una sal del mismo, que comprende 200 mg de tramadol o una sal del mismo, en la que después de la administración de 400 mg, la composición proporciona una concentración promedio en plasma de O-desmetiltramadol de por lo menos 50 ng/mL a las 2 horas de la administración y continúa proporcionando una concentración promedio en plasma de O-desmetiltramadol de por lo menos 50 ng/mL durante por lo menos 24 horas después de la administración.

50 Un objetivo de la presente invención es proporcionar opciones de dosificación flexibles para pacientes con diferentes requisitos analgésicos con una formulación de una vez al día.

55 Una forma de realización de la presente invención es proporcionar una formulación de una vez al día que después de la ingesta inicial de una dosis de 100 mg proporcionaría el deseado inicio de acción temprana pero lograría concentraciones medias en plasma de tramadol de por lo menos 45 ng/mL entre 2 y 24 horas.

60 Una forma de realización adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de una vez al día que después de la ingesta inicial de 200 mg proporcionaría el deseado inicio de acción temprana pero lograría concentraciones promedio en plasma de tramadol de por lo menos 100 ng/mL entre 2 y 24 horas.

Una forma de realización adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de una vez al día que después de la ingesta inicial de 300 mg proporcionaría el deseado inicio de acción temprana pero lograría concentraciones promedio en plasma de tramadol de por lo menos 150 ng/mL entre 2 y 24 horas.

65 Una forma de realización adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de una vez al día que después de la ingesta inicial de 400 mg proporcionaría el deseado inicio de acción temprana pero lograría concentraciones promedio en plasma de tramadol de por lo menos 180 ng/mL entre 2 y 24 horas.

## ES 2 310 686 T3

Una forma de realización adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de una vez al día que después de la ingesta inicial de una dosis proporcionaría una proporción de  $C'_{\max}$  respecto a la dosis de desde aproximadamente 0,90 hasta aproximadamente 1,0.

5 Una forma de realización adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de una vez al día que después de la ingesta inicial de una dosis proporcionaría una concentración en plasma e tramadol que se eleva de manera uniforme hasta que se obtienen concentraciones pico de tramadol a una  $T_{\max}$  de aproximadamente 4 horas hasta aproximadamente 6 horas. Preferentemente, la  $T_{\max}$  se produce a aproximadamente 5 horas hasta aproximadamente 5,5 horas.

10 Una forma de realización adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de una vez al día que después de la ingesta inicial de una dosis proporcionaría una concentración de tramadol en plasma que, después de que  $T_{\max}$  declina en una manera lenta pero uniforme, refleja una continua absorción además de procesos de eliminación. Preferentemente, la declinación en la concentración de tramadol en plasma después de  $T_{\max}$  ocurre en una manera log-lineal con una vida media de eliminación terminal aparente media de entre aproximadamente 5,5 horas y aproximadamente 6,5 horas.

15 Una forma de realización adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de una vez al día que después de la ingesta inicial de una dosis proporcionaría una concentración de tramadol en plasma que, después de que  $T_{\max}$  declina en una manera lenta pero uniforme, refleja una continua absorción además de procesos de eliminación y que después de la absorción continúa durante por lo menos 20 horas después de  $T_{\max}$ .

20 Una forma de realización adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de una vez al día que después de la ingesta inicial de una dosis proporcionaría una concentración de tramadol en plasma que, después de  $T_{\max}$  declina en una manera log-lineal con una velocidad de eliminación terminal aparente, constante ( $\lambda_z$ ) de aproximadamente  $0,12 \text{ h}^{-1}$  para la concentración de tramadol en plasma.

25 Una forma de realización adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de una vez al día que después de la ingesta inicial de una dosis proporcionaría un tiempo de residencia promedio (MRT) de tramadol que varía desde aproximadamente 15 horas y aproximadamente 18 horas.

30 Una forma de realización adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de una vez al día que después de la ingesta inicial de una dosis proporcionaría una duración de valor medio (HVD) de tramadol que varía desde aproximadamente 22,5 horas hasta aproximadamente 25,4 horas.

35 Una forma de realización adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de una vez al día que después de la ingesta inicial de una dosis daría una proporción de  $C'_{\max}$  con respecto a  $AUC_{0-\infty}$  de entre aproximadamente  $0,04 \text{ h}^{-1}$  y aproximadamente  $0,06 \text{ h}^{-1}$ . Preferentemente, la proporción de  $C'_{\max}$  respecto a  $AUC_{0-\infty}$  es de entre aproximadamente  $0,04 \text{ h}^{-1}$  y aproximadamente  $0,05 \text{ h}^{-1}$ . La proporción  $C'_{\max}/AUC_{0-\infty}$  se utiliza para evaluar la velocidad de absorción del fármaco.

40 Una forma de realización adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de una vez al día que después de una ingesta inicial de una dosis proporcionaría un  $AUC_{0-24}$  promedio con respecto a la concentración de tramadol en plasma que se incrementa proporcionalmente con la dosis sobre el intervalo de resistencias de dosis de 100 mg hasta 300 mg de la composición de liberación controlada.

45 Una forma de realización adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de una vez al día que después de la ingesta inicial de una dosis de 100 mg proporcionaría un  $AUC_{0-T_{\max}}$  promedio de entre aproximadamente 610 ng-h/mL y aproximadamente 630 ng-h/mL.

50 Una forma de realización adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de una vez al día que después de la ingesta inicial de una dosis de 200 mg proporcionaría un  $AUC_{0-T_{\max}}$  promedio de entre aproximadamente 910 ng-h/mL y aproximadamente 920 ng-h/mL.

55 Una forma de realización adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de una vez al día que después de la ingesta inicial de una dosis de 300 mg proporcionaría un  $AUC_{0-T_{\max}}$  promedio de entre aproximadamente 1570 ng-h/mL y aproximadamente 1590 ng-h/mL.

60 Una forma de realización adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de una vez al día que después de ingesta inicial de una dosis proporciona una proporción media de  $AUC_{0-24}/AUC_{0-\infty}$  de concentración de tramadol en plasma que varía entre aproximadamente 70% y aproximadamente 85%. Preferentemente, la proporción promedio de  $AUC_{0-24}/AUC_{0-\infty}$  de concentración de tramadol en plasma está comprendida entre aproximadamente 74% y aproximadamente 80%. Como resultado, entre aproximadamente 15% y aproximadamente 30% de la dosis administrada se encuentra aún circulando en el plasma 24 horas después de la dosis, dependiendo de la dosis administrada.

65 Una forma de realización adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de una vez al día que después de la ingesta inicial de una dosis daría una proporción de la  $C'_{\max}$  respecto a la dosis liberada al plasma sanguí-

## ES 2 310 686 T3

neo en las primeras 24 horas (es decir,  $AUC_{0-24}/AUC_{0-\infty}$  multiplicado por la dosis) de desde aproximadamente 1,10 hasta aproximadamente 1,35. Preferentemente la proporción es desde aproximadamente 1,15 hasta aproximadamente 1,31.

5 Una forma de realización adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de una vez al día que después de la ingesta inicial de una dosis proporcione una proporción de la  $C'_{max}/T_{max}$  respecto a la dosis administrada de desde aproximadamente 0,10 hasta aproximadamente 0,20. Preferentemente, la proporción está comprendida entre aproximadamente 0,12 y aproximadamente 0,19.

10 Una forma de realización adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de una vez al día que después de la ingesta inicial de una dosis proporcionaría una disminución en ng/ml-hr después del nivel de concentración pico en plasma sanguíneo, que no excede un factor de aproximadamente 0,035 de la dosis total administrada en mg. Preferentemente, el factor es de aproximadamente 0,03.

15 Una forma de realización adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de una vez al día que después de la ingesta inicial de una dosis daría una proporción de la  $C'_{max}$  calculada con respecto a la concentración en plasma sanguíneo de O-desmetiltramadol, respecto a la dosis de tramadol, de entre aproximadamente 0,19 y aproximadamente 0,22. Preferentemente, la proporción está comprendida entre aproximadamente 0,20 y 0,21.

20 Una forma de realización adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de una vez al día que después de la ingesta inicial de una dosis proporcionaría una concentración en plasma de O-desmetiltramadol que se eleva uniformemente hasta que se obtienen concentraciones pico de tramadol a una  $T_{max}$  de aproximadamente 8 horas hasta aproximadamente 16 horas.

25 Una forma de realización adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de una vez al día que después de la ingesta inicial de una dosis proporcione una concentración en plasma de O-desmetiltramadol que, después de que  $T_{max}$  disminuye en una manera lenta pero uniforme, refleja la continua absorción de tramadol y la posterior formación de metabolitos además de los procesos de eliminación. Preferentemente, la declinación en la concentración de O-desmetiltramadol en plasma ocurre en una manera log-lineal con una vida media de eliminación terminal, aparente, promedio, de entre aproximadamente 6,7 horas y aproximadamente 8,1 horas.

30 Una forma de realización adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de una vez al día que después de la ingesta inicial de una dosis proporcionaría, después de  $T_{max}$ , la formulación de metabolitos durante por lo menos 18 horas.

35 Una forma de realización adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de una vez al día que después de la ingesta inicial de una dosis, después de  $T_{max}$ , proporcionaría una disminución en la concentración en plasma de O-desmetiltramadol en una manera log-lineal con una velocidad de eliminación terminal, aparente, constante ( $\lambda_z$ ) para la concentración de O-desmetiltramadol de aproximadamente  $0,1 \text{ h}^{-1}$ .

40 Un objetivo adicional de la invención es proporcionar una formulación de una vez al día que después de la ingesta inicial de refuerzos de 100 mg, 200 mg y 300 mg proporciona una duración de valor medio (HVD) de concentración en plasma de O-desmetiltramadol que está comprendida entre 25,6 y 28,1 horas.

45 Una forma de realización adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de una vez al día que después de la ingesta inicial de una dosis proporcionaría una duración de valor medio (HVD) de O-desmetiltramadol que varía desde aproximadamente 25,6 horas hasta aproximadamente 28,1 horas.

50 Una forma de realización adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de una vez al día que después de la ingesta inicial de una dosis daría una proporción de  $C'_{max}$  respecto a  $AUC_{0-\infty}$  calculada con respecto a la concentración en plasma de O-desmetiltramadol, de aproximadamente  $0,04 \text{ h}^{-1}$ . La proporción de  $C'_{max}/AUC_{0-\infty}$  se utiliza para evaluar la velocidad de la formación de metabolitos.

55 Una forma de realización adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de una vez al día que después de la ingesta inicial de una dosis proporcionaría una  $AUC_{0-24}$  promedio calculada con respecto a la concentración en plasma de O-desmetiltramadol, que se incrementa de manera proporcional con la dosificación sobre el intervalo de refuerzos de dosificación de 100 mg hasta 300 mg de la composición de liberación controlada.

60 Una forma de realización adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de una vez al día que después de la ingesta inicial de una dosis de 100 mg proporcionaría un  $AUC_{0-T_{max}}$  con respecto a la concentración en plasma de O-desmetiltramadol de desde aproximadamente 175 ng-h/mL hasta aproximadamente 180 ng-h/mL.

65 Una forma de realización adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de una vez al día que después de la ingesta inicial de una dosis de 200 mg proporcionaría un  $AUC_{0-T_{max}}$  medio con respecto a la concentración en plasma de O-desmetiltramadol de desde aproximadamente 530 ng-h/mL hasta aproximadamente 550 ng-h/mL.

## ES 2 310 686 T3

Una forma de realización adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de una vez al día que después de la ingesta inicial de una dosis de 300 mg proporcionaría un  $AUC_{0-T_{max}}$  medio con respecto a la concentración en plasma de O-desmetiltramadol de desde aproximadamente 580 ng-h/mL hasta aproximadamente 590 ng-h/mL.

5 Una forma de realización adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de una vez al día que después de la ingesta inicial de una dosis da una proporción promedio de  $AUC_{0-24}/AUC_{0-\infty}$  de concentración en plasma de O-desmetiltramadol que varía entre aproximadamente 65% y aproximadamente 80%. Preferentemente, la proporción media de  $AUC_{0-24}/AUC_{0-\infty}$  de concentración en plasma de O-desmetiltramadol varía entre aproxima-  
10 damente 68% y aproximadamente 75%. Como resultado, aproximadamente 25% hasta aproximadamente 32% del metabolito activo aún se encuentra circulando en el plasma 24 horas después de la dosis.

Una forma de realización adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de una vez al día que después de la ingesta inicial de una dosis daría una proporción de la  $C'_{max}$  calculada con respecto a la concen-  
15 tración en plasma de O-desmetiltramadol, respecto la concentración en plasma sanguíneo de O-desmetiltramadol en las primeras 24 horas ( $AUC_{0-24}/AUC_{0-\infty}$  multiplicado por la dosis de tramadol) de desde aproximadamente 0,0035. Preferentemente la proporción es de aproximadamente 0,0027 hasta aproximadamente 0,0031.

La presente invención puede comprenderse mejor haciendo referencia a la siguiente descripción detallada y a los  
20 ejemplos ilustrativos que se proporcionan para ejemplificar las formas de realización no limitativas de la invención.

### Descripción de los dibujos

Diversas características y ventajas de la presente invención se pondrán de manifiesto a partir de la descripción más  
25 detallada proporcionada a continuación con relación a los dibujos adjuntos, en los cuales:

Figura 1: Diagrama de flujo que muestra el proceso de preparación para comprimidos.

Figura 2: Perfiles de disolución (% liberado) de las formulaciones A, B y C durante 24 horas: desempeño *in vitro*  
30 de las formulaciones A, B y C: bajo condiciones USP Tipo 1; solución tampón de fosfato de sodio, 50 mM, pH 6,8, 100 rpm. Se examinaron 6 comprimidos por punto de tiempo.

Figura 3(a): Las concentraciones promedio en plasma de tramadol (ng/ml) durante 48 horas después de la admi-  
35 nistración de dosis de 2 x 200 mg de la composición (formulación B) (▲) y 1 x 200 mg Topalgic® LP BID q12h (Δ). Las concentraciones de plasma se determinaron mediante el uso de un ensayo HPLC/UV.

Figura 3(b): Las concentraciones promedio en plasma de O-desmetiltramadol (ng/ml) durante 48 horas después de  
40 una sola administración de dosis de 1 x 200 mg de la composición (formulación B) (●), 2 x 200 mg de dosis de la composición (▲), 1 x 100 mg de Topalgic® LP BID q12h (○) y 1 x 200 mg Topalgic® LP BID q12h (Δ).

Figura 4(a): Concentraciones de tramadol en plasma (ng/ml) de 27 sujetos durante 48 horas después de una sola  
administración ya sea de 100 mg (□), 200 mg (○) o 300 mg (Δ) de formulaciones de tramadol de refuerzo (A, B y C,  
respectivamente).

Figura 4(b): Concentraciones de tramadol en plasma de O-desmetilo (ng/ml) de 27 sujetos durante 48 horas después  
45 de una sola administración ya sea de 100 mg (□), 200 mg (○) o 300 mg (Δ) de formulaciones de tramadol de refuerzo (A, B y C, respectivamente).

Figura 5: Concentraciones promedio de tramadol en plasma de estado uniforme (●) y O-desmetiltramadol (○)  
50 (ng/ml) de 26 sujetos dosificados con los 200 mg de tramadol, formulación B, y concentraciones en plasma de estado uniforme de tramadol (▲) y O-desmetiltramadol (Δ) de 26 sujetos dosificados con Topalgic LP 100 mg de BID.

### Descripción detallada de la invención

#### 55 Núcleo

El núcleo de un comprimido de la invención incluye por lo menos un ingrediente activo y una matriz, estos com-  
ponentes asociados de tal manera que se controla la liberación del ingrediente farmacéutico a partir de la matriz. En  
una forma de realización específica, la matriz del núcleo es un almidón reticulado con elevado contenido en amilosa  
60 conocido bajo el nombre Contramid® y descrito más recientemente en la patente US n° 6.607.748 (Lenaerts *et al.*), la cual se emitió el 19 de Agosto del 2003. Una formulación preferida en el contexto de esta invención se proporciona en la memoria de la Patente US n° 6.607.748.

Preferentemente, el núcleo se forma mediante mezcla de los ingredientes (en forma granular o en polvo) y después  
65 la compresión de la mezcla para formar el núcleo sobre el cual se forma posteriormente la cubierta. El peso del núcleo puede ser cualquier porcentaje del peso de la composición en total entre 10% y 80%. El porcentaje preferido depende, entre otras cosas, de la dosificación total del agente farmacéutico. En una forma de realización en particular, descrita adicionalmente a continuación, un comprimido contiene 100 mg de hidrocloreuro de tramadol y el núcleo es

## ES 2 310 686 T3

de aproximadamente 26% del peso total del comprimido. En otra forma de realización, un comprimido contiene 200 mg de hidrocloreto de tramadol y el núcleo conforma hasta 33% del peso total del comprimido. En todavía otra forma de realización, un comprimido contiene 300 mg de hidrocloreto de tramadol, y el núcleo contribuye 33% al peso total del comprimido.

5

### *Agente activo en el núcleo*

Se presenta un ingrediente farmacéutico activo en el núcleo de la composición de la presente invención. Un ingrediente farmacéutico adecuado de la presente es cualquiera de tales ingredientes que se desea se suministren en una forma de dosificación de liberación prolongada. Una lista exhaustiva de agentes farmacéuticos adecuados puede encontrarse en The Merck Index, 12<sup>th</sup> Ed. Preferentemente, el ingrediente farmacéutico es, pero sin limitarse, hidrácido de ácido isonicotínico, salicilato de sodio, hidrocloreto de pseudoefedrina, sulfato de pseudoefedrina, acetaminofén o sodio de diclofenaco, verapamil, glipizido, nifedipina, felodipina, betahistina, albuterol, acrivastina, omeprazol, misoprostol, tramadol<sup>®</sup>, oxibutinina, trimebutina, ciprofloxacina y sales de los mismos. Además, el agente farmacéutico puede ser un agente antifúngico, tal como quetoconazol, o un agente analgésico tal como ácido acetilsalicílico, acetaminofén, paracetamol, ibuprofén, quetoprofén, indometacina, diflunisal, naproxén, quetorolac, diclofenaco, tolmetin, sulindac, fenacetin, piroxicam, ácido mefamánico, dextrometorfano, otros fármacos anti-inflamatorios no esteroideos que incluyen salicilatos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o mezclas de los mismos. Los profármacos forman parte de la invención.

La solubilidad del agente farmacéutico en solución acuosa puede ser una amplia variedad de valores. La solubilidad acuosa del agente farmacéutico puede ser de menos de  $10^{-3}$  g/L, más de  $10^{-3}$  g/L, más de  $10^{-2}$  g/L, más de  $10^{-1}$  g/L, más de 1 g/L, más de 10 g/L, más de 100 g/L, más de 500 g/L, más de 1000 g/L, o más de 2000 g/L. Preferentemente, la solubilidad es mayor de 100 g/L. Más preferentemente, la solubilidad es de más de 500 g/L. Más preferentemente, la solubilidad es de más de 1000 g/L.

El agente farmacéutico puede cumplir con una variedad de requisitos de dosificación. Por ejemplo, el requisito de dosis del agente farmacéutico puede ser de menos de 1 mg/unidad de dosificación, más de 1 mg/unidad de dosificación, más de 10 mg/unidad de dosificación, más de 100 mg/unidad de dosificación, más de 200 mg/unidad de dosificación, más de 300 mg/unidad de dosificación, más de 400 mg/unidad de dosificación, más de 500 mg/unidad de dosificación, o más de 1000 mg/unidad de dosificación. Preferentemente, el agente farmacéutico es mayor de 50 mg/unidad de dosificación. Más preferentemente, el agente farmacéutico es de 100 mg/unidad de dosificación, o más, por ejemplo 150 mg/unidad de dosificación, o 200 mg/unidad de dosificación, o 250 mg/unidad de dosificación, o 300 mg/unidad de dosificación, o más.

Las formas de realización particulares incluyen un núcleo que contiene hidrocloreto de tramadol en el cual el núcleo contiene entre aproximadamente 10% y 90% del tramadol total presente en el comprimido, por ejemplo, aproximadamente 45 mg de un comprimido resistente de 100 mg (45% del comprimido en total), o aproximadamente 90 de un comprimido resistente de 200 mg (45% del comprimido en total) o aproximadamente 151 mg de un comprimido resistente de 300 mg (50% del comprimido en total).

### *Matriz del núcleo*

La liberación de la formulación de un ingrediente farmacéutico activo, localizado en el núcleo, es más lenta que la liberación de un ingrediente farmacéutico activo localizado en la matriz de la cubierta. Una matriz preferida del núcleo es almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa conocido bajo el nombre Contramid<sup>®</sup> y descrito en la patente US n° 6.607.748. En las formas de realización particulares, la matriz conforma entre aproximadamente 10% y aproximadamente 90% en peso del núcleo, es decir, la proporción de la matriz del núcleo respecto al ingrediente activo del núcleo (p/p) se encuentra entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10, o entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 9, o entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 8, o entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 7, o entre aproximadamente 0,4 y aproximadamente 6 o entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 5, o entre aproximadamente 0,6 y aproximadamente 0,4, o entre aproximadamente 0,7 y aproximadamente 4 o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 y aproximadamente 1,5 y aproximadamente 2,5. En una forma de realización en particular, el núcleo suma aproximadamente 90 mg, de los cuales aproximadamente 44 mg son Contramid<sup>®</sup> y 45 mg son hidrocloreto de tramadol. En este caso, Contramid<sup>®</sup> conforma así hasta aproximadamente 49 por ciento en peso del núcleo.

60

### *Componentes opcionales*

La composición de núcleo de la presente invención puede incluir opcionalmente un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Dichos vehículos o excipientes son conocidos por los expertos en la materia y se encuentran, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 14<sup>th</sup> Ed. (1970). Los ejemplos de dichos vehículos o excipientes incluyen lactosa, almidón, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, caolina, manitol y azúcar en polvo. Adicionalmente, cuando se requiere, pueden incluirse aglutinantes, lubricantes y agentes desintegrantes adecuados. Si se desea, pueden incluirse tinturas, así como también edulcorantes o aromatizantes.

## ES 2 310 686 T3

La composición de núcleo de la presente invención puede incluir opcionalmente ingredientes accesorios que incluyen, pero sin limitarse, agentes de dispersión tal como celulosa microcristalina, almidón, almidón reticulado, poli (vinil pirrolidona) reticulada, y carboximetilcelulosa de sodio; agentes aromatizantes; agentes colorantes; aglutinantes; conservantes; surfactantes y similar.

5

El núcleo puede incluir opcionalmente uno o más aglutinantes conocidos por experto ordinario en la materia.

Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, por ejemplo, MCC-PH101, MCC-102, MCC-105, etc.

10

Los lubricantes adecuados, tales como los conocidos por el experto en la materia, también pueden incluirse. Por ejemplo, estearato de magnesio, aceite vegetal, talco, fumarato de sodio-estearilo, estearato de calcio, ácido esteárico, etc.

15

También pueden incluirse agentes de deslizamiento conocidos en la técnica. Los ejemplos de tales agentes de deslizamiento incluyen, pero sin limitarse a, talco, dióxido de silicio coloidal, etc.

### *Proporción*

20

El agente activo se presenta a niveles que varían desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 90% en peso del peso total del núcleo, preferentemente desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 70% en peso de la composición total del núcleo, más preferentemente desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 60% en peso de la composición total del núcleo y probablemente con más frecuencia entre aproximadamente 30 hasta aproximadamente 50% en peso de la composición total del núcleo.

25

Por supuesto, la cantidad total de todos los componentes de 100% en peso, y los expertos ordinarios en la materia pueden variar las cantidades dentro de los intervalos establecidos para lograr composiciones útiles.

### *Cubierta*

30

La cubierta de la forma de dosificación incluye una mezcla física de acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona y el (los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) de la cubierta. La cubierta también puede incluir un almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa, por ejemplo, Contramid® y otro componentes opcionales. En una forma de realización preferida, la cubierta se forma mediante compresión en seco. La altura de la cubierta puede ser cualquier porcentaje del peso de la composición total entre aproximadamente 10% y aproximadamente 90%, pero se encuentra preferentemente en la mayor parte de este intervalo. La cubierta conforma de este modo normalmente entre aproximadamente 20% hasta aproximadamente 90% (p/p) de un comprimido de la invención, o aproximadamente 25% hasta aproximadamente 90%, o aproximadamente 30% hasta aproximadamente 85%, o aproximadamente 35% hasta aproximadamente 85%, o aproximadamente 40% hasta aproximadamente 85%, o aproximadamente 45% hasta aproximadamente 85%, o aproximadamente 45% hasta aproximadamente 90%, o aproximadamente 50% hasta aproximadamente 90%, o aproximadamente 50% hasta aproximadamente 85%, o aproximadamente 55% hasta aproximadamente 90%, o aproximadamente 55% hasta aproximadamente 85%, o aproximadamente 55% hasta aproximadamente 80%, o aproximadamente 60% hasta aproximadamente 90%, o aproximadamente 60% hasta aproximadamente 85%, o aproximadamente 60% hasta aproximadamente 80%, o aproximadamente 60% hasta aproximadamente 75%, o aproximadamente 65% hasta aproximadamente 90%, o aproximadamente 65% hasta aproximadamente 85%, o aproximadamente 65% hasta aproximadamente 80%, o aproximadamente 65% hasta aproximadamente 75%, o aproximadamente 65% o aproximadamente 70% o aproximadamente 75%.

Con frecuencia, la cubierta incluye un agente aglutinante opcional.

50

### *Acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona de la cubierta*

55

El porcentaje en peso de la mezcla de acetato de polivinilo/polivinilpirrolidona en la cubierta puede ser cualquiera dentro de un amplio intervalo de valores. Dependiendo de la solubilidad en agua del ingrediente activo en la cubierta, puede ajustarse la cantidad de la mezcla de acetato de polivinilo/polivinilpirrolidona en la cubierta. La Publicación de patente US n° 2001/0038852 describe maneras en las cuales pueden hacerse ajustes. Por ejemplo, para los ingredientes activos que son solubles hasta extremadamente solubles en agua, la mezcla de acetato de polivinilo/polivinilpirrolidona puede ser de aproximadamente 20 hasta aproximadamente 80% en peso de la cubierta, preferentemente de aproximadamente 30 hasta aproximadamente 65% en peso, o aproximadamente de 40 hasta aproximadamente 55% en peso. En una forma de realización en particular descrita a continuación, Kollidon™ SR conforma hasta aproximadamente 60

45% en peso de una cubierta que es aproximadamente 31% en peso hidrócloruro de tramadol y aproximadamente 23% de goma de xantano. Para los ingredientes activos que son escasamente solubles hasta ligeramente solubles en agua, con frecuencia la cantidad de la mezcla de acetato de polivinilo/polivinilpirrolidona es menor, como se describe en la publicación de patente US n° 2001/0038852.

65

La proporción en peso de acetato de polivinilo respecto a polivinilpirrolidona en la mezcla de acetato de polivinilo/polivinilpirrolidona puede ser un amplio intervalo de valores. Preferentemente, dicha proporción se encuentra entre aproximadamente 6:4 y 9:1; más probablemente entre aproximadamente 7:3 y 6:1, incluso más preferentemente de aproximadamente 8:2.

## ES 2 310 686 T3

El peso molecular del componente de acetato de polivinilo en la mezcla de acetato de polivinilo/polivinilpirrolidona puede ser un amplio intervalo de valores. Preferentemente, el peso molecular promedio del acetato de polivinilo es de aproximadamente 100 hasta aproximadamente 10.000.000; o aproximadamente 1.000 hasta aproximadamente 1.000.000; o aproximadamente 10.000 hasta aproximadamente 1.000.000; o aproximadamente 100.000 hasta aproximadamente 1.000.000; o aproximadamente 450.000.

El peso molecular del componente de polivinilpirrolidona en la mezcla de acetato de polivinilo/polivinilpirrolidona puede ser un amplio intervalo de valores. El peso molecular promedio de la polivinilpirrolidona puede ser desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 10.000.000; o aproximadamente 1.000 hasta aproximadamente 1.000.000; o aproximadamente 5.000 hasta aproximadamente 500.000; o aproximadamente 10.000 hasta aproximadamente 100.000; o aproximadamente 50.000.

La mezcla de acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona puede prepararse mediante una variedad de procesos, incluyendo la simple mezcla de polvos de polivinilpirrolidona y acetato de polivinilo. En una forma de realización preferida, tal mezcla es polvo rociado por aspersión de una dispersión coloidal de una solución de acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona. Opcionalmente, se utiliza sulfato de laurilo sódico como estabilizador con objeto de evitar la aglomeración durante el proceso de rocío por aspersión y/o sílice coloidal se utiliza para mejorar las propiedades de flujo de la mezcla de acetato de polivinilo/polivinilpirrolidona. Opcionalmente, puede formarse acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona en un copolímero aleatorio o en bloque.

### *Componentes opcionales*

Los agentes aglutinantes adecuados para la presente invención incluyen, pero sin limitarse, extractos de planta, gomas, polisacáridos sintéticos o naturales, polipéptidos, alginatos, polímeros sintéticos, o una mezcla de los mismos.

Los extractos de planta adecuados para utilizarse como agentes de gelificación incluyen, pero sin limitarse, goma xantano, goma guar, goma acacia, goma ghatti, goma de karaya, goma de tragacanto o una mezcla de los mismos.

Los polisacáridos sintéticos o naturales, hidrofílicos, adecuados para utilizarse como agente de gelificación incluyen, pero sin limitarse, hidroxialquilcelulosas, éteres de celulosa, ésteres de celulosa, nitrocelulosas, dextrina, agar, musgo de Irlanda, pectina, *furcellaran*, almidón o derivados de almidón, almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa o una mezcla de los mismos.

Los polipéptidos adecuados para utilizarse como agentes de gelificación incluyen, pero sin limitarse, gelatina, colágeno, poligelina o una mezcla de los mismos.

Los alginatos adecuados para utilizarse como agentes de gelificación incluyen, pero sin limitarse, ácido algínico, alginato de propilenglicol, alginato de sodio o una mezcla de los mismos.

Los polímeros sintéticos adecuados para utilizarse como agentes de gelificación incluyen, pero sin limitarse, polímero de carboxivinilo, alcohol de polivinilo, polivinil pirrolidona, óxido de polietileno, glicoles de polietileno, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno y sus copolímeros o una mezcla de los mismos.

En una forma de realización preferida, el agente de gelificación es una goma tal como goma xantano, goma guar, goma acacia, goma ghatti, goma karaya, goma tragacanto o una mezcla de las mismas, PEO 7,000,000 y HPMC K100 M.

En una forma de realización más preferida, el agente de gelificación es goma xantano.

### *Agente activo de la cubierta*

Un ingrediente farmacéutico activo, adecuado, de la presente invención es cualquier agente activo que se desea se suministre en una forma de dosificación de liberación prolongada. Una lista comprensiva de agentes farmacéuticos puede encontrarse en The Merck Index, 12<sup>th</sup> Ed. Preferentemente, el agente farmacéutico es, pero sin limitarse, hidrácido de ácido isonicotínico, salicilato de sodio, hidrocloreuro de pseudoefedrina, sulfato de pseudoefedrina, acetaminofen o sodio de diclofenaco, verapamil, glipzida, nifedipina, felodipina, betahistina, albuterol, acrivastina, omeprazol, misoprostol, tramadol<sup>®</sup>, oxibutinina, trimebutina, ciprofloxacina, y sales de los mismos. Además, el agente farmacéutico puede ser un agente antifúngico, tal como quetoconazol, o un agente analgésico tal como ácido acetilsalicílico, acetaminofen, paracetamol, ibuprofeno, quetoprofeno, indometacina, difunisal, naproxeno, quetorolac, diclofenaco, tolmetil, sulindac, fenacetina, piroxicam, ácido mefamánico, dextrometorfano, otros fármacos anti-inflamatorios no esteroideos que incluyen salicilatos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o mezclas de los mismos.

La solubilidad del agente farmacéutico en solución acuosa puede ser una amplia variedad de valores. La solubilidad acuosa del agente farmacéutico puede ser menor de 10<sup>-3</sup> g/L, más de 10<sup>-3</sup> g/L, más de 10<sup>-2</sup> g/L, más de 10<sup>-1</sup> g/L, más de 1 g/L, más de 10 g/L, más de 100 g/L, más de 500 g/L, más de 1000 g/L, o más de 2000 g/L. Preferentemente, la solubilidad es de más de 100 g/L. Más preferentemente, la solubilidad es de más de 500 g/L o incluso de 1000 g/L.

## ES 2 310 686 T3

El agente farmacéutico puede cumplir con una variedad de requisitos de dosificación. Por ejemplo, el requisito de dosificación del agente farmacéutico puede ser de menos de 1 mg/unidad de dosificación, más de 1 mg/unidad de dosificación, más de 10 mg/unidad de dosificación, más de 100 mg/unidad de dosificación, más de 200 mg/unidad de dosificación, más de 300 mg/unidad de dosificación, más de 400 mg/unidad de dosificación, más de 500 mg/unidad de dosificación o más de 1000 mg/unidad de dosificación. Preferentemente, el agente farmacéutico es mayor de 50 mg/unidad de dosificación. Más preferentemente, el agente farmacéutico es de más de 100 mg/unidad de dosificación. Más preferentemente, el agente farmacéutico es de más de 200 mg/unidad de dosificación.

La cubierta puede ser de entre aproximadamente 5% y aproximadamente 90% en peso de ingrediente farmacéutico activo, o entre aproximadamente 5% y aproximadamente 80% en peso api, o entre aproximadamente 10% y aproximadamente 70% en peso api, o entre aproximadamente 10% y aproximadamente 60% en peso api, o entre aproximadamente 15 y aproximadamente 50% en peso api, o entre aproximadamente 15% y aproximadamente 45% en peso api, o entre aproximadamente 15% y aproximadamente 40% en peso api, o entre aproximadamente 20% y aproximadamente 35% en peso api o entre aproximadamente 20% y aproximadamente 30% en peso api.

En las formas de realización particulares, descritas de manera adicional a continuación, el peso del tramadol de un comprimido de 100 mg de tramadol es de aproximadamente 21% en peso de la cubierta. El peso del tramadol de un comprimido de 200 mg es de aproximadamente 31% en peso de la cubierta. El peso del tramadol de un comprimido de 300 mg es de aproximadamente 30% en peso de la cubierta.

### *Rutas de administración*

La composición del comprimido de la presente invención puede administrarse a través de, pero sin limitarse, a un número de rutas, tales como oral, sublingual y rectal. La ruta de administración preferida de las composiciones de la presente invención es oral.

Las composiciones de la presente invención que son adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas, tal como comprimidos o gránulos. Preferentemente, las composiciones de la presente invención se presentan en una forma de comprimido. Dichos comprimidos pueden formarse convencionalmente mediante compresión o moldeo. Los comprimidos que se comprimen pueden prepararse mediante compresión en una máquina adecuada de la mezcla de uno o más componentes arriba descritos. Los comprimidos moldeados pueden prepararse mediante moldeo en una máquina adecuada de los componentes anteriores, los cuales pueden humedecerse opcionalmente con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden recubrirse opcionalmente y/o tener otras señales de identificación visibles para el consumidor. Un comprimido también puede encontrarse en una variedad de formas, por ejemplo, sin recubrir, recubierto en seco, o recubierto por una película, etc. Un comprimido también puede encontrarse en una variedad de formas (por ejemplo, oval, esfera, etc.) y tamaños. Una discusión comprensiva de comprimidos puede encontrarse en referencias tales como *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* de Lachman *et al.*, 3<sup>rd</sup> Ed. (Lea & Febiger, 1986).

### *Perfil de disolución de la composición de liberación prolongada*

El agente activo de la composición presenta el siguiente perfil de disolución *in vitro* cuando se mide con un aparato USP de Tipo 1 en 50 mM de fosfato, pH 6,8, y agitación entre 50 y 150 rpm:

una velocidad media comprendida entre 10% y 30% por hora del agente se libera en un periodo comprendido entre 0 y 2 horas cuando se examina *in vitro* mediante el uso de un aparato USP de Tipo 1 en 50 mM de fosfato, pH 6,8 y agitación entre 50 y 150 rpm; o

entre 10% y 40% del agente se libera a partir de la formulación entre 0 y aproximadamente 2 horas de medición, entre aproximadamente 30% y 60% del agente se libera de la formulación entre 2 y aproximadamente 7 horas de la medición, entre aproximadamente 50% y 80% del agente se libera a partir de la formulación entre 7 y aproximadamente 12 horas de medición y entre aproximadamente 80% y 100% del agente se libera a partir de la formulación después de aproximadamente 20 horas de la medición; o más preferentemente

entre 15% y 35% del agente se libera de la formulación entre 2 horas de medición, entre aproximadamente 40% y 60% del agente se libera de la formulación entre 7 horas de la medición, entre aproximadamente 60% y 80% del agente se libera a partir de la formulación a 12 horas de medición y entre aproximadamente 85% y 100% del agente se libera de la formulación después de aproximadamente 20 horas de la medición, o

entre 20% y 40% del agente se libera de la formulación entre 2 horas de medición, entre aproximadamente 40% y 60% del agente se libera de la formulación a las 7 horas de la medición, entre aproximadamente 60% y 80% del agente se libera de la formulación a 12 horas de la medición, y entre aproximadamente 85% y 100% del agente se libera de la formulación después de que hayan transcurrido aproximadamente 20 horas desde la medición.

La presente invención se comprenderá más fácilmente haciendo referencia a los siguientes ejemplos que se proporcionan a título ilustrativo de la invención sin limitar su alcance.

## ES 2 310 686 T3

### Ejemplos

El almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa utilizado en estos ejemplos se prepara mediante un proceso que comprende las etapas de degradación y modificación química, seguidas por gelatinización y secado. Dicho proceso se describe con mayor detalle en la patente US n° 6.607.748 (Lenaerts *et al.*), que se concedió el 19 de agosto del 2003 y que se conoce en el mercado bajo el nombre de Contramid® y se describe en los Ejemplos I y II.

#### Ejemplo I

##### A. Reticulación

El almidón con un elevado contenido en amilosa (30,0 kg) que contiene aproximadamente 70% p/p de amilosa (CI AmyloGel 03003) se coloca en un reactor. A este reactor se agrega agua (55,01) que contiene hidróxido de sodio (30,0 g) y sulfato de sodio (2,40 kg). La mezcla resultante se calienta hasta una temperatura de 30°C. Se agrega oxiclورو de fósforo (22,5 g) a la mezcla de reacción que reacciona durante una hora.

##### B. Modificación química, hidroxipropilación

La mezcla de reacción en crudo de la Parte A se transfiere hacia un reactor de hidroxipropilación. La mezcla de reacción se calienta hasta 40°C, durante 30 minutos y la reacción se purga con nitrógeno. Después de una purga completa, se agrega óxido de propileno (1,80 kg). La mezcla de reacción se mantiene a 40°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se neutraliza con 0,1 N de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1:2 v/v) hasta un pH de 5,5. La mezcla de almidón se enjuaga con una bandeja de centrifugado a una velocidad de 1200 rpm. La torta de almidón obtenida vuelve a mezclarse en 35 l de agua y se centrifuga una segunda vez. La torta de almidón resultante se seca en un secador instantáneo a una temperatura de entrada de 160°C y una temperatura de salida de 60°C.

##### C. Gelatinización

La torta de almidón granular modificado se diluye en agua desmineralizada con objeto de formar una mezcla acuosa a una concentración de aproximadamente 8% calculado en sustancia seca. La mezcla acuosa resultante tiene una densidad relativa de 1,032 kg/l en comparación con el agua. El pH de la mezcla acuosa de almidón modificado se ajusta a 6,0. La mezcla acuosa se calienta hasta una temperatura de 160°C mediante inyección directa de vapor (Schlick Modelo 825). La variación de temperatura no es mayor de +1°C. La mezcla acuosa se mantiene en una columna de contención durante un periodo de 4 minutos a una temperatura de 160°C y una presión de aproximadamente 5,5 barios. La presión se reduce entonces a atmosférica al pasar a través de un destello. La mezcla acuosa se contiene a una temperatura de 95°C en un tanque de contención.

##### D. Secado por pulverización

El secado por pulverización de la mezcla acuosa de la Parte C se lleva a cabo mediante el uso de una torre de secado por aspersión Niro FSD 4 equipada con una tobera de 0,8 mm y alimentada a 10 l/hora. La temperatura de entrada se fija a una temperatura de 300°C y la temperatura de salida es de 120°C. El polvo obtenido es un excipiente de liberación controlada con las siguientes propiedades:

Propiedades	
Contenido de Humedad	4,5%
Densidad Volumétrica	150 g/l
Densidad de Empaque	210 g/l
pH	5,4
Valor Pico de Tamaño de Partícula (Dimensionador de Partícula Láser-Sympatec)	50 µm

#### Ejemplo II

##### A. Reticulación

El almidón con un elevado contenido en amilosa (30,0 kg) que contiene aproximadamente 70% p/p de amilosa (CI AmyloGel 03003) se coloca en un reactor. A este reactor se le agrega agua (55,01) que contiene hidróxido de sodio (30,0 g) y sulfato de sodio (2,40 kg). La mezcla acuosa resultante se calienta hasta una temperatura de 30°C. Se agrega trimetafosfato de sodio (45 g) a la mezcla de reacción que reacciona durante una hora.

## ES 2 310 686 T3

### B. Modificación química, hidroxipropilación

La mezcla de reacción en crudo de la Parte A se transfiere hacia un reactor de hidroxipropilación. La mezcla de reacción se calienta hasta una temperatura de 40°C, durante 30 minutos y la reacción se purga con nitrógeno. Después de una purga completa, se agrega óxido de propileno (1,80 kg). La mezcla de reacción se mantiene a 40°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se neutraliza con 0,1 N de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1:2 v/v) hasta un pH de 5,5. La mezcla de almidón se enjuaga con una bandeja de centrifugado a una velocidad de 1200 rpm. La torta de almidón obtenida vuelve a mezclarse en 35 l de agua y se centrifuga una segunda vez. La torta de almidón resultante se seca en un secador instantáneo a una temperatura de entrada de 160°C y una temperatura de salida de 60°C.

### C. Gelatinización

La torta de almidón granular modificado se diluye en agua desmineralizada con objeto de formar una mezcla acuosa a una concentración de aproximadamente 8% calculado en sustancia seca. La mezcla acuosa resultante tiene una densidad relativa de 1,032 kg/l en comparación con el agua. El pH de la mezcla acuosa de almidón modificado se ajusta a 6,0. La mezcla acuosa se calienta entonces hasta 160°C mediante inyección directa de vapor (Schlick Modelo 825). La variación de temperatura no es mayor de +1°C. La mezcla acuosa se mantiene en una columna de contención durante un periodo de 4 minutos a una temperatura de 160°C y una presión de aproximadamente 5,5 barios. La presión se reduce a atmosférica al pasar a través de un destello. La mezcla acuosa se contiene a una temperatura de 95°C en un tanque de contención.

### D. Secado por pulverización

El secado por pulverización de mezcla acuosa de la Parte C se lleva a cabo mediante el uso de una torre de secado por aspersión Niro FSD 4 equipada con una tobera de 0,8 mm y alimentada a 10 l/hora. La temperatura de entrada se fija a 300°C y la temperatura de salida es de 120°C. El polvo obtenido es un excipiente de liberación controlada con las siguientes propiedades:

Propiedades	
Contenido de Humedad	5,2%
Densidad Volumétrica	103 g/l
Densidad de Empaque	155 g/l
pH	5,3
Valor Pico de Tamaño de Partícula (Dimensionador de Partícula Láser-Sympatec)	70 µm

Lubritab® es un producto vendido por Penwest Pharmaceuticals Co. (Cedar Rapids, IA, EUA). Kollidon™ SR es un producto producido por BASF (Alemania). Encompress™ es un dihidrato de fosfato de dicalcio que puede adquirirse en Mendell (Patterson, NY). El hidrocloreto de tramadol puede obtenerse en Cgemagis Ltd., 3 Hashlosa Street, P.O. Box 9091, 61090, Tel Aviv, Israel. Los métodos de síntesis y purificación de tramadol se describen en, por ejemplo, las patentes US n° 3.652.589, n° 5.414.129, n° 5.672.755, n° 5.874.620, n° 5.877.351 y n° 6.169.205.

### Procedimiento de preparación

Los comprimidos de la invención pueden prepararse según el proceso establecido en general en el diagrama de flujo de la Figura 1 y descrito a continuación con mayor detalle.

**Ponderación:** La materia prima se coloca en contenedores etiquetados claramente.

**Premezcla de núcleo:** Se mezcla una porción del Contramid® y Dióxido de Silicio Coloidal y se pasa a través de una criba de malla #30 hacia un contenedor adecuado.

**Mezcla del núcleo:** Se coloca una porción del Contramid® en una mezcladora. Se pasa Hidrocloruro de Tramadol a través de una criba de malla #30 y se agrega a la mezcladora. Se enjuaga el contenedor con una porción de Contramid® y se agrega a la mezcladora. Se agrega la Premezcla de Núcleo en la mezcladora. Se agrega el Contramid® restante en la mezcladora y se mezclan todos los ingredientes. Se criba el Estearato de Magnesio a través de una criba de malla #30 y se agrega la mezcla con otros ingredientes. Se vacía la mezcla en un contenedor adecuado y se identifica como Mezcla de Núcleo.

**Premezcla recubierta en seco:** Se mezcla una porción de la Goma Xantano y todo el Dióxido de Silicio Coloidal y se pasa a través de una criba de malla #30.

## ES 2 310 686 T3

5 *Mezcla recubierta en seco:* Se coloca una porción del Kollidon® SR en una mezcladora. Se pasa Hidrocloruro de Tramadol a través de un Separador Kason con una criba de malla #30 hacia un contenedor adecuado y se agrega a la mezcladora. Se enjuaga el contenedor con la goma de xantano restante y se agrega a la mezcladora. Se criba el Aceite Vegetal Hidrogenado de Tipo 1 a través de una criba de malla #30 y se agrega a la mezcladora. Se coloca la Premezcla Recubierta en Seco y el resto del Kollidon® SR en la mezcladora y se mezcla con todos los ingredientes. Se criba el estearato de magnesio a través de una criba de malla #30 y se mezcla con otros ingredientes. Se vacía la granulación en un contenedor adecuado y se identifica como Mezcla Recubierta en Seco.

10 *Compresión:* Se usa una prensa Cry-Cota Manesty para producir comprimidos recubiertos por compresión.

### Ejemplo 1

15 Las Formulaciones A, B y C, tal como se muestra en la tabla 3, se prepararon según los procesos anteriormente establecidos.

TABLA 3

*Recetas para Formulaciones A, B y C de Tramadol de Liberación Controlada*

1) INGREDIENTE	Formulación A		Formulación B		Formulación C	
	%	mg/comprimido	%	mg/comprimido	%	mg/comprimido
<b>Núcleo</b>						
Hidrocloruro de Tramadol	50	45	50	90	63,25	151,8
Contramid®	48,3	43,47	48,3	86,94	35,05	84,1
Aceite Vegetal Hidrogenado	0,75	0,675	0,75	1,35	0,75	1,8
Sílice	0,2	0,18	0,2	0,36	0,20	0,5
Estearato de Magnesio	0,75	0,675	0,75	1,35	0,75	1,8
<b>Peso Total del Núcleo</b>	100	90	100	180	100	240
<b>2) CUBIERTA</b>						
Hidrocloruro de Tramadol	21,15	55	30,56	110	30,56	148,5
Sílice	0,20	0,52	0,20	0,72	0,20	1,0
Kollidon SR®	51,42	133,7	45,16	162,58	45,16	219
Goma Xantano	25,72	66,86	22,58	81,3	22,58	109,5
Aceite Vegetal Hidrogenado	1,00	2,6	1,00	3,6	1,00	4,9
Estearato de Magnesio	0,50	1,3	0,50	1,8	0,50	2,4
<b>Peso Total de la Cubierta</b>	100	260	100,00	360	100	485
<b>3) COMPRIMIDO RECUBIERTO</b>						
Hidrocloruro de Tramadol	28,57	100	37,04	200	41,38	300
Contramid®	12,42	43,47	16,10	86,94	11,60	84,1
Aceite vegetal Hidrogenado	0,94	3,275	0,92	4,95	0,92	6,7
Sílice	0,20	0,7	0,20	1,08	0,20	1,5
Estearato de Magnesio	0,56	1,975	0,58	3,15	0,58	4,2
Kollidon SR®	38,20	133,7	30,11	162,58	30,21	219
Goma Xantano	19,11	66,86	15,06	81,3	15,10	109,5
<b>Peso Total del Comprimido Recubierto</b>	100	350	100	540	100	725

Los perfiles de disolución de las formulaciones A, B y C se muestran en la Figura 2.

*Biodisponibilidad**Única administración*

## 5 Ejemplo 2

El perfil farmacocinético en plasma de tramadol y su principal metabolito, O-desmetiltramadol, después de una sola administración oral de 200 mg, (formulación B) se determinó en comparación con una formulación de 100 mg actualmente disponible, Topalgic® administrado dos veces al día y después de una doble administración de dosis de 200 mg, (formulación B) se determinó en comparación con una formulación actualmente disponible de 200 mg, Topalgic® administrado dos veces al día. El estudio fue un diseño de una sola dosis, abierto, aleatorizado, de cruce de tres vías con por lo menos un periodo de enjuague de 7 días entre cada administración. Los resultados se muestran en las figuras 3(a) y 3(b).

15

## Ejemplo 3

Se determinó el perfil farmacocinético en plasma de tramadol y su principal metabolito, O-desmetiltramadol, después de una sola administración oral de 100, 200 y 300 mg, formulaciones A, B y C, respectivamente. El estudio fue un diseño de una sola dosis, aleatorio, de cruce de tres vías, con por lo menos un periodo de enjuague de 7 días entre cada administración. Los resultados se muestran en las Figuras 4(a) y 4(b).

Se obtuvo una concentración pico media de tiempo respecto a tramadol en plasma ( $T_{max}$ ) de entre 2 y 8 horas y una concentración pico mediana de tramadol en plasma ( $C_{max}$ ) que es menos de tres veces la concentración media en plasma obtenida 24 horas después de la administración ( $C_{24h}$ ) de una sola dosis de la composición. En un sentido más angosto, la concentración pico de tramadol en plasma ( $C_{max}$ ) obtenida en cada caso es inferior a dos veces la concentración en plasma obtenida 24 horas después de la administración ( $C_{24h}$ ) de una sola dosis de una composición de la invención.

30

## Ejemplo 4

*Estado Uniforme*

Se determinó el perfil farmacocinético en plasma de estado uniforme del tramadol y su metabolito principal, O-desmetiltramadol, después de la administración diaria de 200 mg, formulación B. El perfil se obtuvo en un estudio aleatorio de cruce en dos periodos, de etiqueta abierta. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 5.

La invención proporciona una composición farmacéutica en tramadol, adecuada para su administración sucesiva, una vez al día, que comprende una cantidad eficaz de tramadol *in vivo* en un estado uniforme en el cual, durante un periodo de 24 horas, se obtiene una concentración máxima en plasma de tramadol ( $C_{max}$ ) de entre 2 y 3 veces una concentración mínima de tramadol en plasma ( $C_{min}$ ). Además, puede lograrse una concentración en plasma de tramadol de menos de 90 por ciento de  $C_{max}$  durante por lo menos 18 horas del periodo de 24 horas, de promedio.

El término " $\lambda_z$ " es la constante de velocidad de eliminación terminal aparente, determinada por el declive de la regresión durante la fase log-lineal.

El término " $AUC_{0-max}$ " es el área media bajo la curva de concentración en plasma-tiempo del tiempo 0 hasta  $T_{max}$  y se utiliza como un indicador de la velocidad de absorción del fármaco o formación de metabolitos. Se calcula como la media aritmética del área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo desde el tiempo 0 hasta  $T_{max}$  calculado para cada individuo que participa en el estudio de biodisponibilidad.

El término " $AUC_{0-\infty}$ " es el área media bajo la curva de concentración en plasma-tiempo extrapolada al infinito. Se calcula como la media aritmética del área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo desde el tiempo 0 extrapolado hasta el infinito, para cada individuo que participa en el estudio de biodisponibilidad.

El término " $C_{max}$ " es la máxima concentración en plasma observada, calculada como la media de las concentraciones máximas individuales en plasma sanguíneo.

El término "vida media" es la vida media de eliminación terminal aparente.

El término "HVD" es la duración del valor medio, es decir, el tiempo durante el cual las concentraciones de tramadol se encuentran por encima de una mitad de  $C_{max}$ . Este parámetro es un indicador de la forma de la curva de concentración en plasma-tiempo, es decir, mientras mayor es el valor de HVD mejor es la liberación controlada.

El término "MRT" es el tiempo de residencia medio, el cual es un estimado del tiempo promedio que una molécula de tramadol reside en el cuerpo después de la administración oral.

## ES 2 310 686 T3

El término " $t_{\max}$ " es el tiempo en el cual se logra  $C_{\max}$ .

El término " $T_{\max}$ " es el tiempo en el cual se observa la máxima concentración en plasma sanguíneo para cada individuo que participa en el estudio de biodisponibilidad.

5

El término "Inicio" es el tiempo en el cual las concentraciones en plasma comienzan a disminuir en una manera log-lineal, es decir, el tiempo en el cual se completa ya sea la absorción de fármaco o la formación de metabolitos.

10

Los parámetros farmacocinéticos de tramadol de la composición de liberación controlada se presentan en la tabla 4, y los parámetros farmacocinéticos de O-desmetiltramadol de la composición de liberación controlada se presentan en la Tabla 5.

15

(Tabla pasa a página siguiente)

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 4. Resumen de Parámetros Farmacocinéticos de Tramadol

Resist. Formulación (mg)	Dosis (mg)	Estadística Descriptiva	C <sup>i</sup> <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng•h/mL)	AUC <sub>0-Tmax</sub> (ng•h/mL)	C <sup>i</sup> <sub>max</sub> /AUC <sub>0-∞</sub> (h <sup>-1</sup> )	λ <sub>z</sub> (h <sup>-1</sup> )	Rinicio (h)	Vida media (h)	MRT (h)	HVD (h)	AUC <sub>0-24</sub> (ng•h/mL)	AUC <sub>0-24</sub> /AUC <sub>0-∞</sub> (%)
100	100	Media Aritmet.	91,03	2108	625	0,0442	0,118	21,2	16,03	16,03	22,5	1635	78,9
		SD	26,83	731	471	0,0052	0,024	4,3	2,13	2,13	3,4	465	6,60
200	200	Media Aritmet.	196,55	4416	915	0,0455	0,118	22,9	16,46	16,46	23,5	3374	77,2
		SD	58,33	1192	567	0,0108	0,025	5,0	2,28	2,28	4,5	860	8,1
300	300	Media Aritmet.	290,08	6741	1578	0,0432	0,115	24,8	17,60	17,60	25,4	4900	73,9
		SD	147,16	2156	1338	0,0126	0,023	4,4	3,03	3,03	6,6	1544	10,1
200	400	Media Aritmet.	487,35	9332	NC	0,0544	0,120	21,1	15,33	15,33	NC	7471	80,0
		SD	210,43	3767	NC	0,0198	0,027	6,5	2,83	2,83	NC	2887	10,1

NC – No Calculado

Tabla 5. Resumen de Parámetros Farmacocinéticos de O-desmetiltramadol

Resist. Formulación (mg)	Dosis (mg)	Estadística Descriptiva	C <sub>i</sub> <sup>max</sup> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng•h/mL)	AUC <sub>0-Tmax</sub> (ng•h/mL)	C <sub>i</sub> <sup>max</sup> /AUC <sub>0-∞</sub> (h <sup>-1</sup> )	λ <sub>z</sub> (h <sup>-1</sup> )	Rinicio (h)	Vida media (h)	HVD (h)	AUC <sub>0-24</sub> (ng•h/mL)	AUC <sub>0-24</sub> /AUC <sub>0-∞</sub> (%)
100	100	Media Aritmet.	20,38	520	179	0,0394	0,106	23,1	6,96	25,6	380	72,5
		SD	6,67	170	92	0,0054	0,256	4,2	1,91	2,9	123	7,69
200	200	Media Aritmet.	43,13	1080	540	0,0395	0,111	25,1	6,69	26,3	782	71,3
		SD	16,53	328	164	0,0079	0,029	4,0	1,84	5,0	259	8,8
300	300	Media Aritmet.	59,88	1641	587	0,0374	0,102	25,8	7,36	28,1	1107	67,9
		SD	19,19	538	312	0,0092	0,029	3,6	2,21	6,6	346	11,0
200	400	Media Aritmet.	114,34	2866	NC	0,0457	0,094	18,7	8,14	NC	1909	74,6
		SD	46,39	773	NC	0,0147	0,028	5,5	2,98	NC	651	10,9

NC – No Calculado

# ES 2 310 686 T3

## REIVINDICACIONES

1. Formulación de dosificación sólida, que comprende:

un núcleo que comprende un agente farmacológico disperso en una primera matriz de liberación controlada y una cubierta formada por encima del núcleo que comprende un agente farmacológico disperso en una segunda matriz de liberación controlada,

en la que

la primera matriz de liberación controlada comprende un almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa y/o la segunda matriz de liberación controlada comprende una mezcla física de acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona y

la velocidad inicial de liberación del agente para la segunda matriz de liberación controlada es por lo menos dos veces tan rápida como la velocidad de liberación del agente de la primera matriz de liberación controlada cuando se miden por separado para cada material de matriz según las condiciones USP de Tipo I en una solución tampón de 50 mM de fosfato de sodio y un pH de 6,8 y 100 rpm.

2. Formulación según la reivindicación 1, en la que la velocidad de liberación del agente de la cubierta es por lo menos 3 veces la velocidad de liberación del agente del núcleo.

3. Formulación según la reivindicación 2, en la que la velocidad de liberación del agente de la cubierta es entre 3 y 9 veces la velocidad de liberación del agente del núcleo.

4. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que presenta un perfil de disolución *in vitro* cuando se mide con el aparato USP de Tipo I en 50 mM de fosfato a un pH de 6,8 y mientras se agita a entre 50 y 150 rpm de la siguiente manera:

Tiempo transcurrido en horas	Liberación del agente en porcentaje en peso
0-2	10-40
2-7	30-60
7-12	50-80
20	80-100

5. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la proporción en peso entre el agente en el núcleo y el agente en la cubierta está comprendida entre 0,6 y 2.

6. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agente está presente en el núcleo en una cantidad comprendida entre el 30 y el 50 por ciento en peso de la composición total del núcleo.

7. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la proporción en peso entre la matriz de la cubierta y el agente de la cubierta está comprendida entre 0,7 y 4.

8. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el acetato de polivinilo de la cubierta presenta un peso molecular comprendido entre 100.000 y 1.000.000.

9. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la polivinilpirrolidona de la cubierta presenta un peso molecular comprendido entre 10.000 y 100.000.

10. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cubierta comprende asimismo goma xantana.

11. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la proporción en peso entre el núcleo y la cubierta está comprendida entre 0,2 y 0,5.

12. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la primera matriz de liberación controlada comprende almidón reticulado con un elevado contenido en amilosa y la segunda matriz de liberación controlada comprende una mezcla física de acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona.

13. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agente presenta una solubilidad en agua superior a 500 g/L.

## ES 2 310 686 T3

14. Formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agente presenta un grupo ionizable y el grupo ionizable est3 ionizado por lo menos un 90% en jugos g3stricos (0,1 M HCl).

5 15. Formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agente del n3cleo y de la cubierta es el mismo y es tramadol.

10 16. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 15, en la que la formulaci3n es una composici3n farmac3utica que se toma por v3a oral una vez al d3a para la liberaci3n controlada de tramadol o su sal, en la que la composici3n tras la administraci3n inicial de una dosis, proporciona una concentraci3n media en plasma de por lo menos 100 ng/mL en un periodo de dos horas desde la administraci3n y contin3a proporcionando una concentraci3n media en plasma de por lo menos 100 ng/mL durante por lo menos un periodo de 22 horas tras la administraci3n.

15 17. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 16, en la que la concentraci3n media m3xima de plasma ( $C_{max}$ ) es inferior a 2,2 veces la concentraci3n media en plasma obtenida 24 horas despu3s de la administraci3n ( $C_{24h}$ ).

18. Formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17 que proporciona una concentraci3n en plasma de tramadol que, despu3s del momento en el que se observa la concentraci3n m3xima en plasma sangu3neo ( $C_{max}$ ), decae de una manera log-lineal con una constante de velocidad de eliminaci3n terminal aparente ( $\lambda_z$ ) de 0,12 por hora.

20 19. Comprimido que comprende la formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

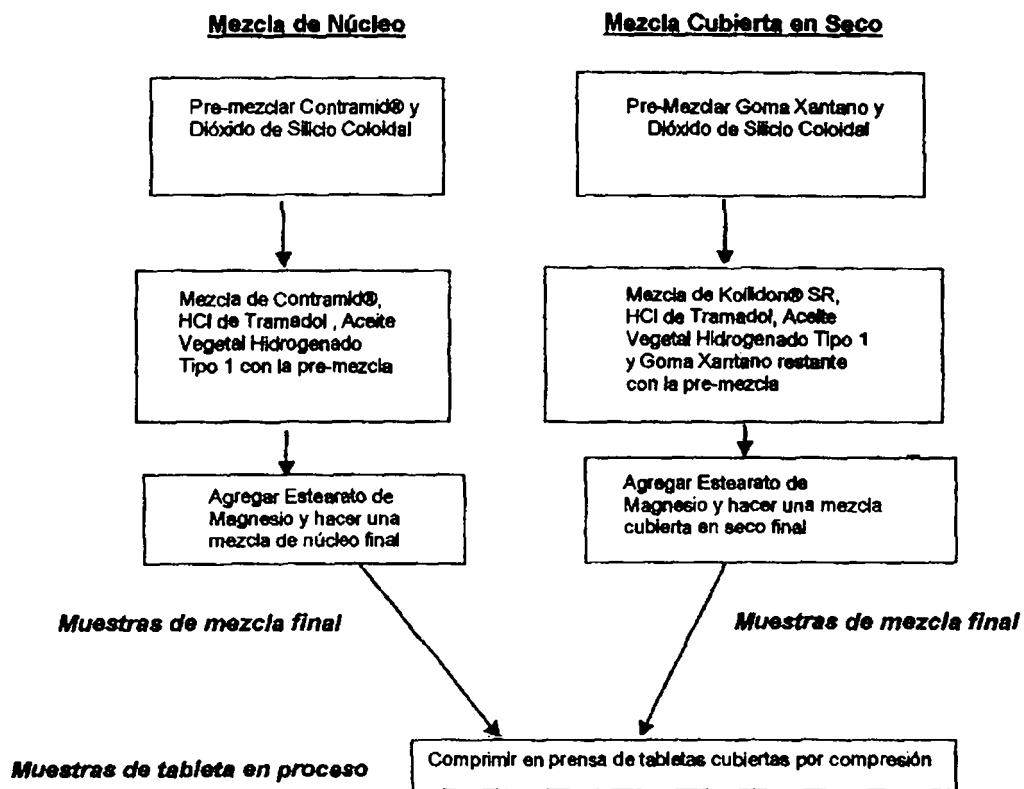
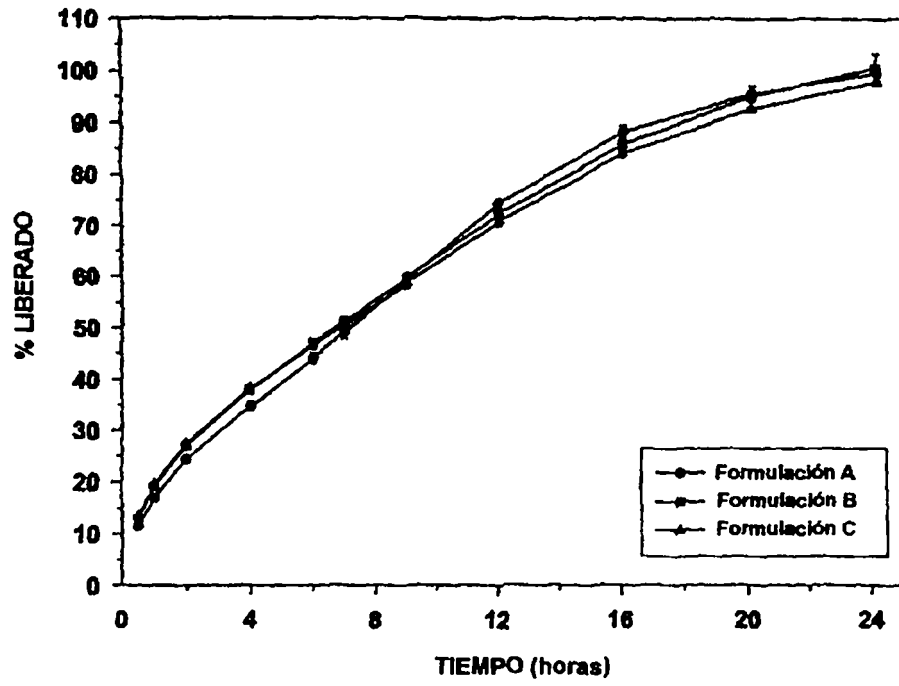


Figura 1



**Figura 2**

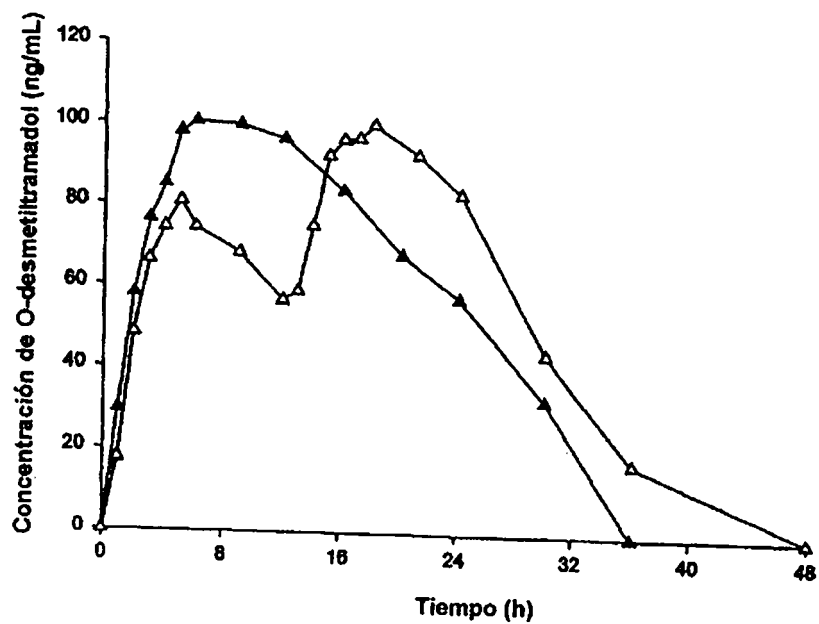


Figura 3(a)

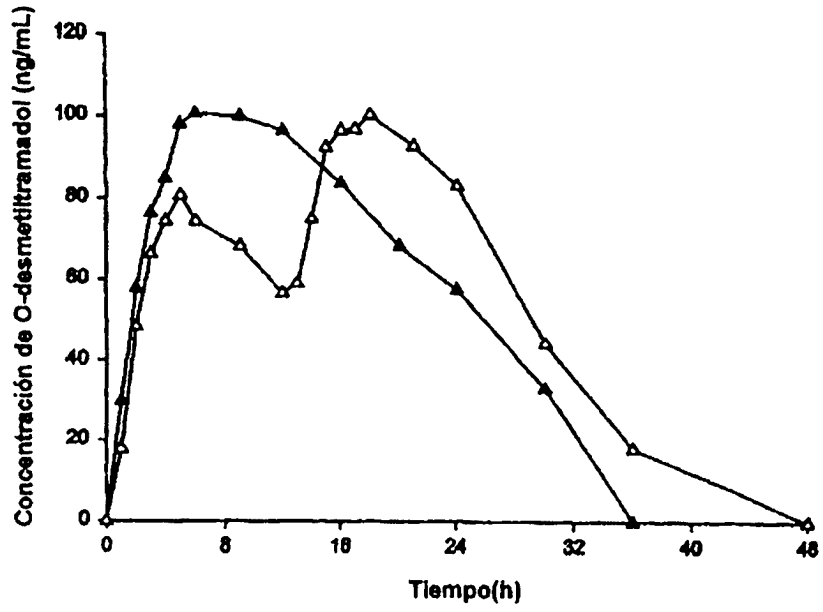
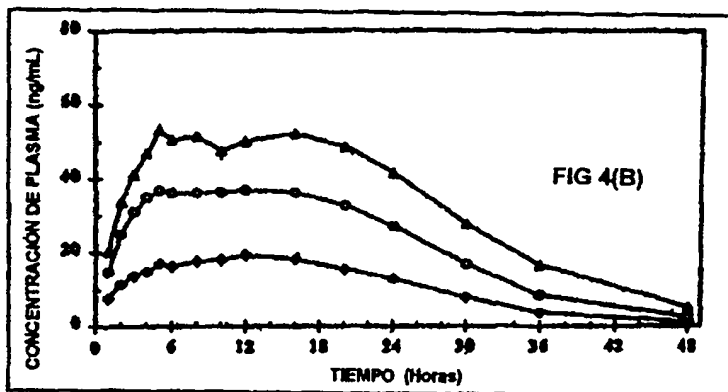
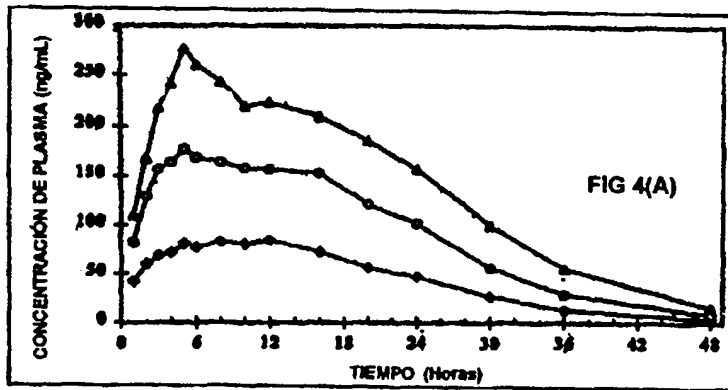
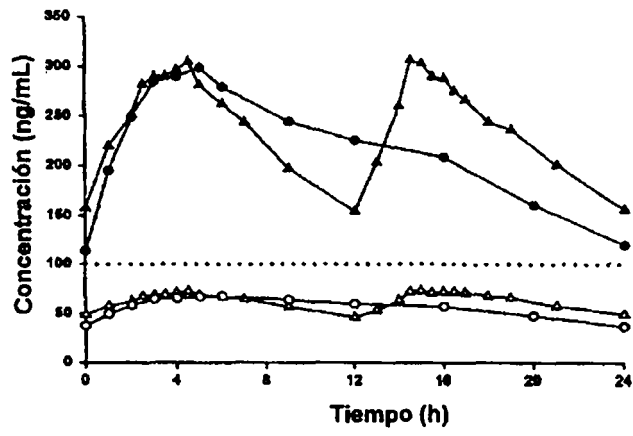


Figura 3(b)





**Figura 5**