

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
09 de junio de 2022 (09.06.2022)

WIPO | PCT

(10) Número de publicación internacional
WO 2022/119430 A1

(51) Clasificación internacional de patentes:

A61K 31/197 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/MX2020/050050

(22) Fecha de presentación internacional:

04 de diciembre de 2020 (04.12.2020)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(71) Solicitante: LABORATORIOS SILANES S.A. DE C.V.

[MX/MX]; Palmas 340, Colonia Lomas de Chapultepec, V sección Municipio Miguel Hidalgo., Ciudad de México, 11000 (MX).

(72) Inventores: MUÑOZ MARTÍNEZ, Cecilia Jannette;

Palmas 340, Colonia Lomas de Chapultepec, V sección Municipio Miguel Hidalgo., Ciudad de México, 11000 (MX). GONZÁLEZ CANUDAS, Jorge Alejandro; Palmas 340, Colonia Lomas de Chapultepec, V sección Municipio Miguel Hidalgo., Ciudad de México, 11000 (MX). OLLERVIDES RUBIO, Paola Yazmín; Palmas 340, Colonia Lomas de Chapultepec, V sección Municipio Miguel Hidalgo., Ciudad de México, 11000 (MX). ESPINOZA LEÓN, Sixto Serafín; Palmas 340, Colonia Lomas de Chapultepec, V sección Municipio Miguel Hidalgo., Ciudad de México, 11000 (MX). CUAHUTENCOS ESCOBAR, Ernesto; Palmas 340, Colonia Lomas de Chapultepec, V sección Municipio Miguel Hidalgo., Ciudad de México, 11000 (MX).

(74) Mandatario: FUENTES CARRASCO, Ariel; calle Cracovia # 72, Torre B, piso 2 oficina 208, Colonia San Ángel, Delegación Álvaro Obregón., Ciudad de México., 01000 (MX).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG,

AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO

(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
- en blanco y negro; la solicitud internacional se presentó en colores o en escala de grises y puede descargarse de PATENTSCOPE.

(54) Title: STABLE COATED SOLID PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF AN OPIOID ANALGESIC AND AN ANTI-EPILEPTIC FOR PAIN

(54) Título: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA RECUBIERTA Y ESTABLE DE UN ANALGÉSICO OPIOIDE Y UN ANTIÉPILEPTICO PARA EL DOLOR

(57) Abstract: The present invention relates to pharmaceutical compositions comprising tramadol and pregabalin, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment of neuropathic pain which, in addition to offering the possibility of an analgesic effect with reduced adverse side effects due to the reduction of the 5 dose of one or both compounds, has improved stability, maintaining the dissolution and bioavailability of the composition to be administered. The composition overcomes the technological complexity of having these two moisture- and light-sensitive drugs in a dispensing medium that does not affect their absorption by means of a water-free process, with 0 light protection coating, without affecting the release of the two drugs.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tramadol y pregabalina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para el tratamiento de dolor neuropático, que además de ofrecer la posibilidad de un efecto analgésico con una disminución de los eventos adversos debido a la reducción de la 5 dosis de uno o ambos compuestos, presenta una mejorada estabilidad, manteniendo la disolución y biodisponibilidad de la composición a administrarse. La composición logra superar la complejidad tecnológica que radica en tener a ambos fármacos sensibles a la humedad y luz en un medio de dispensación en el que no se vea afectada la absorción de estos mediante un proceso libre de agua, con recubierta de 0 protección contra la luz sin afectar la liberación de ambos fármacos.



WO 2022/119430 A1

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA RECUBIERTA Y ESTABLE DE UN ANALGÉSICO OPIOIDE Y UN ANTIEPILEPTICO PARA EL DOLOR

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de combinación en el campo del tratamiento y control del dolor.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

De acuerdo con la Asociación Internacional para estudios del dolor (IASP por sus
10 siglas en inglés) un dolor neuropático, es el dolor que surge como consecuencia directa de una lesión o enfermedades que afectan el sistema somatosensorial.

Es conocido que pacientes con dolor neuropático agudo en ocasiones no responden a los tratamientos o pueden crear resistencia a los medicamentos existentes.

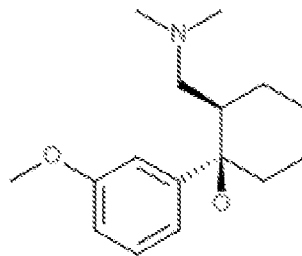
15

A pesar de la disponibilidad de muchos fármacos efectivos y las pautas para el tratamiento del dolor neuropático, las pruebas de los Estados Unidos y Europa sugieren que no se usan ampliamente, y muchos casos siguen sin ser tratados o no reciben tratamiento (IASP).

20

Por ejemplo, el tramadol de fórmula I, cuya nomenclatura es (1*R*,2*R*)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil) ciclohexan-1-ol, es un análogo de codeína sintética y analgésico de acción central que posee propiedades agonistas opioides y activa la inhibición espinal monoaminérgica del dolor; comúnmente usado para tratar
25 dolores neuropáticos agudos.

30



Formula I

Puede administrarse por vía oral, rectal, intravenosa o intramuscular. En pacientes con dolor postoperatorio moderado a intenso, el tramadol intravenoso o intramuscular generalmente ha demostrado tener una potencia equivalente a la petidina (meperidina) y una quinta parte tan potente como la nalbufina. El tramadol ha demostrado actividad analgésica en varios modelos animales y en voluntarios sanos con dolor inducido experimentalmente, el tramadol oral tiene una actividad analgésica similar (Lee, Rhoda; McTavish, Donna; Sorkin, Eugene; *Tramadol; A Preliminary Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential in Acute and Chronic Pain States*, 1993).

10

Los efectos secundarios comunes por administración de tramadol pueden incluir estreñimiento, náusea, vómito, dolor de estómago, mareo, somnolencia, cansancio y dolor de cabeza. Algunos efectos secundarios pueden ser graves como convulsiones, urticaria, ampollas, dificultad para tragar, inflamación en los ojos, rostro, garganta, lengua, labios, manos, pies, tobillos; e incluso cambios en el ritmo cardiaco. Asimismo, el tramadol puede ser adictivo especialmente después de un uso prolongado. Se tiene conocimiento que altas dosis de tramadol pueden causar mayores efectos secundarios. Las sobredosis intencionales y accidentales de tramadol pueden causar paros respiratorios, así como insuficiencia hepática aguda, varios casos fatales se han reportado. En estos casos, sin embargo, la lesión hepática puede haber sido causada por shock, hipoxia o isquemia secundaria al paro respiratorio. La lesión hepática atribuida a la sobredosis de tramadol también se ha asociado con hiperamonemia, acidosis láctica y esteatosis hepática, lo que sugiere una lesión mitocondrial directa (*Liver Tox Clinical and Research information of Drug-Induce Livered Injury*, National Institutes of Health, diciembre 05, 2012).

20

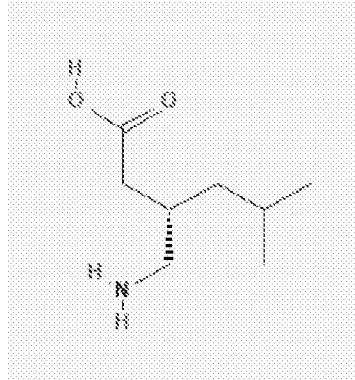
25

Por otro lado, está la pregabalina, también conocida como ácido (3S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico, de fórmula II. Es un fármaco del grupo de los neuromoduladores, con un perfil farmacocinético mejor al de sus predecesores; es también un análogo de GABA sin embargo, no realiza todas las acciones GABAérgicas. La pregabalina tiene mayor afinidad que gabapentina, además de un efecto analgésico debido a su capacidad de ligarse a la subunidad proteica alfa-2-delta de los canales de calcio voltaje dependientes en el Sistema Nervioso Central (González Escalada, R.L;

30

Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático periférico, *Revista de la Sociedad Española para el dolor*, 2005).

5



10

Formule II

La pregabalina puede provocar efectos secundarios como cansancio, mareos, dolor
15 de cabeza, sequedad en la boca, náuseas, vómitos, estreñimiento, distensión
abdominal, problemas de habla, ansiedad, pérdida de equilibrio, espasmos
musculares, debilidad entre otros. Algunos de estos efectos también pueden ser
graves como la visión borrosa o doble, urticaria, ampollas, inflamación en el rostro,
inflamación en los brazos, manos y/o pies, falta de aire, dolor muscular y dolor de
20 pecho. Entre los efectos adversos provocados por altas dosis de pregabalina se
encuentran mareos, somnolencia, edema periférico, boca seca, cefalea, confusión,
depresión y trastornos visuales.

Para evitar los eventos adversos más comunes y aquellos que son causados por altas
25 dosis de tramadol o pregabalina se han desarrollado combinaciones de fármacos que
también logren un efecto analgésico, sin aumentar la dosis. Por ejemplo, la solicitud
de patente con número de publicación internacional WO 2002/091990 provee una
composición para tratar el dolor. La composición incluye un analgésico
farmacéuticamente aceptable y un agente GABAérgico, tal como gama vinil GABA,
30 efectivo para reducir o inhibir el efecto colateral de la carga adictiva del analgésico.
Dicho documento no señala ni describe un efecto sinérgico de la combinación de un
analgésico con agente GABA. Más recientemente la solicitud mexicana
MX/a/2013/000024 menciona la combinación de un opioide y un análogo GABA, de

liberación extendida en diferentes capas farmacéuticas para mejorar la absorción en el organismo en el tratamiento para el dolor. La solicitud de patente con número de publicación internacional W02007052999 describe una composición para manejar el dolor que comprende una combinación de un analgésico (tramadol) y un anticonvulsivante (gabapentina) en concentraciones de 3-8.3% y 16-83% respectivamente. La gabapentina es absorbida lentamente y tiene picos de saturación, con perfiles de disolución no lineales, a diferencia de la pregabalina que es rápidamente absorbida por la sangre.

10 Otros ejemplos de combinaciones incluyen la patente con número US2013189354, que describe la composición en cápsulas de gelatina que contiene tramadol, pregabalina y dextrometorfan, en concentraciones bajas, sin embargo, esta composición no describe ni señala una sinergia de los compuestos. Así mismo, la publicación de la solicitud de patente US2015313892 describe la combinación de tramadol con gabapentina o pregabalina, está última en concentraciones entre 15 a 15 30 mg. Aunque esta combinación es descrita como sinérgica, no se presentan las pruebas de dicha sinergia. La solicitud de patente mexicana MX2017016720 describe la combinación de un análogo del ácido γ -aminobutírico (Gaba) y un analgésico del tipo opioide, en donde el primero es pregabalina y el segundo tramadol. Sin embargo, 20 dicha solicitud no reclama ni describe como lograr superar el reto de la estabilidad y de la combinación de ambos fármacos sin afectar la biodisponibilidad y la disolución de los compuestos. Por su parte, el documento WO2020044140 describe una combinación farmacéutica sinérgica que contiene clorhidrato de tramadol y pregabalina en una relación p/p de entre 1:1.5 y 1:2.5 y excipientes farmacéuticamente 25 aceptables, teniendo dicha combinación sinérgica una forma farmacéutica oral y parenteral. La presente invención también se refiere a métodos para tratar el dolor neuropático, donde dicho dolor neuropático puede ser de tipo central o periférico, entre otros, y a la combinación farmacéutica sinérgica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático. Sin embargo, este documento tampoco aborda la problemática 30 farmacotécnica de combinar estos principios activos de forma estable sin afectar parámetros de estabilidad, calidad y eficacia.

Por otro lado, la publicación denominada "Pregabalin antinociception and its interaction with tramadol in acute model of pain" presenta el estudio antinociceptivo de pregabalina y tramadol, donde concluyen que ambos fármacos tienen efectos antinociceptivos similares pero que al tener una terapia combinada de estos existe una interacción súper-aditiva.

El artículo "Efficacy, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Concomitant Administration of Tramadol With Duloxetine or Pregabalin: a Randomized Controlled Flexible-dose Study in Patients With Neuropathic Pain" compara en un estudio doble ciego la combinación de tramadol con duloxetina (dosis de 30 mg/75 mg) o tramadol con pregabalina (dosis de 30 mg/75 mg) contra placebo y tramadol utilizando 100 mg de este al día como dosis inicial; cada fármaco es administrado por separado.

Sin embargo, hay otros problemas asociados al desarrollo de formulaciones relacionadas con este tipo de fármacos para el tratamiento de dolor. La patente europea EP2343055 señala los problemas de formulación de pregabalina debido a la presencia de factores externos como humedad, el cual, se ve resuelto al agregar altas cantidades de dióxido de silicio coloidal, donde el modo preferido de formulación de la patente es en cápsulas, debido al problema que representa la gran cantidad de etapas que conlleva una formulación en tabletas. Sin embargo, esta patente no describe ni señala la formulación de un segundo fármaco como es tramadol y como resolver el problema de dosificar una concentración alta de fármacos debido al tamaño limitado de las cápsulas, donde además la disolución, biodisponibilidad y estabilidad no se vea afectada. El documento de patente WO2008128775 reclama una composición libre de sacáridos, lactosa y no comprende más aminoácidos. Misma que es formulada en presencia de agua. No menciona un sistema de recubrimiento especial, por lo que diferentes problemas pueden ocurrir durante su almacenaje, debido a la no protección de factores externos, como luz, temperatura, humedad entre otros, lo que puede impactar en su liberación. La solicitud de patente AU2017300185 reclama la composición de pregabalina de liberación extendida, con un sistema de recubrimiento especial. La patente mexicana MX276428 también menciona la adición de un componente de recubrimiento o gelificante que pueda retardar la liberación del fármaco. Y la publicación WO2006078811 busca proteger un sistema de recubrimiento de tres complementos que proporcionan una liberación prolongada.

Las patentes anteriormente descritas emplean sistemas de recubrimientos distintos que impactan en la liberación del fármaco, pero que no resuelven la afectación de las propiedades organolépticas del fármaco, que afectan su estabilidad, disolución y biodisponibilidad.

5

El estado de la técnica tampoco resuelve el problema de combinar ambos fármacos para el tratamiento y control del dolor que además de mantener dosis bajas, logren un efecto sinérgico, mejorando la biodisponibilidad, disolución, estabilidad y al mismo tiempo una disminución de los efectos secundarios una vez administrados al paciente.

10

La falta de soluciones y alternativas a lo anterior provoca que el efecto terapéutico tarde en producirse o se requiera mayor dosis. Además de los problemas de sinergia y el aumento de efectos secundarios por la conformación de dosis altas de tramadol y pregabalina, se tiene el problema técnico de conjuntar dos fármacos con alta sensibilidad a la luz y a la humedad.

15

De este modo, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de combinación, estables, de liberación inmediata, con efecto sinérgico y que mantiene la disolución y biodisponibilidad, en el campo del tratamiento y control del dolor.

20

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tramadol y pregabalina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para el tratamiento del dolor; preferiblemente, dolor neuropático; y más preferiblemente, dolor neuropático agudo; que además de ofrecer la posibilidad de un efecto analgésico con una disminución de los eventos adversos debido a la reducción de la dosis de uno o ambos compuestos, presenta una estabilidad mejorada, manteniendo la disolución y biodisponibilidad de la composición a administrarse.

30

Una modalidad de la invención comprende una composición en una sola dosis de clorhidrato de tramadol en una concentración de 50 a 150 mg y pregabalina de 50 a 150 mg, preferiblemente de 50-100 mg y 75-150 mg respectivamente.

En otra modalidad de la invención la composición se encuentra en forma de tableta, comprimido, capleta, gránulos, pastillas, píldoras. Preferentemente, se encuentra en forma de tableta y/o comprimido.

- 5 En otra modalidad de la invención, una forma farmacéutica más preferida es la tableta, opcionalmente con forma de capleta con una ranura en su diseño.

También son objeto de la presente invención los excipientes que conforman la composición que le proveen de características esenciales que mejoran el perfil
10 farmacocinético, la biodisponibilidad, estabilidad y disolución.

Otra modalidad de la invención comprende el proceso de fabricación de la composición que logra superar la complejidad tecnológica que radica en tener a
15 ambos fármacos sensibles a la humedad y luz en un medio de dispensación en el que no se vea afectada la absorción de estos, mediante un proceso que incorpora agua como disolvente, debido a que, el contacto con la superficie de la tableta es mínimo, además, la composición cuenta con recubierta de protección contra la luz, por lo cual, no se afecta la liberación de ambos fármacos.

20 BREVE DESCRIPCIÓN FIGURAS

Figura 1. Pregabalina disuelto; comparación de perfiles de disolución de medicamento de referencia [50 mg clorhidrato de tramadol/150 mg pregabalina] y medicamento de prueba [50 mg clorhidrato de tramadol/75 mg pregabalina]; ambos lotes de
25 Laboratorios Silanes S.A. de C.V. La diferencia máxima entre los porcentajes disueltos del medicamento es menor o igual al 2.0% en los tiempos de muestreo.

Figura 2: Tramadol disuelto; comparación de perfiles de disolución de medicamento de referencia [50 mg clorhidrato de tramadol/150 mg pregabalina] y medicamento de
30 prueba [50 mg clorhidrato de tramadol/75 mg pregabalina]; ambos lotes de Laboratorios Silanes S.A. de C.V.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

Sal farmacéuticamente aceptable: El término "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto dado se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades del compuesto dado, y que no son biológicamente, o de otra manera, indeseables (P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth (Eds.) Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use (International Union of Pure and Applied Chemistry), Wiley-VCH; 2^a Revised Edition (May 16, 2011)). Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de bases inorgánicas u orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, a modo de ejemplo solamente, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias. Ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri (isopropil) amina, tri (n-propil) amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina, y similares.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, y similares.

Por ejemplo, existen algunas sales de pregabalina descritas en el documento de patente WO2009080365A1 "Pregabalin salts", donde se sintetizan dos sales derivadas del ácido sulfúrico: besilato y tosilato de pregabalina, asumiendo que el anión ácido no es tóxico para el humano. Otras sales preparadas fueron clorhidrato de pregabalina (WO 2005/041927) y mandelato de pregabalina (WO 96/40617).

Composiciones farmacéuticas: la composición de la presente invención puede incluir cualquier forma de pregabalina y/o tramadol farmacéuticamente aceptable, incluyendo sus complejos, sales, solvatos, hidratos y polimorfos farmacéuticamente aceptables.

5 Dolor neuropático: según la Asociación Internacional para estudio del dolor, el dolor neuropático es aquel dolor que es consecuencia directa de una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial. Y este tipo de dolor está presente en varias neuropatías, polineuropatías, neuralgia postterapéutica, otros síndromes de dolor central comunes, por ejemplo, lesión de la médula espinal, tumor de la médula espinal, siringomielia,
10 cáncer asociado a dolor neuropático.

Excipiente: es el ingrediente que forma parte de la presente composición farmacéutica, entre ellos se encuentran diluyentes, desintegrantes, lubricantes, sistemas de recubrimiento, absorbentes entre otros.

15

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas estables, de liberación inmediata, con efecto sinérgico y una estabilidad mejorada, manteniendo la disolución y biodisponibilidad, de un analgésico opioide y un antiepiléptico/analgésico, que pueden ser administradas como un agente terapéutico para tratar el dolor. El dolor
20 puede ser dolor neuropático y más preferiblemente, dolor neuropático agudo.

El analgésico opioide utilizado es tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo; su sal clorhidrato y el antiepiléptico/analgésico es pregabalina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

La combinación de ambos fármacos tramadol y pregabalina sugiere un efecto antinociceptivo en modelos animales y una disminución de los eventos adversos de tramadol, como convulsiones. (2012, Fariborz; 2015, Tewari). La combinación de estos fármacos ofrece la posibilidad de una analgesia eficiente con una disminución
30 de los eventos adversos reportados con los monofármacos debido a la reducción de las dosis de uno o ambos compuestos (2017, Suthakaran).

La combinación de tramadol y pregabalina representa un conjunto de importantes retos tecnológicos debido a las propiedades fisicoquímicas de los fármacos, la adecuada selección de los excipientes y las condiciones de fabricación desempeñan, en el desarrollo de las composiciones farmacéuticas, un papel muy importante con relación a la liberación del fármaco y a la velocidad de absorción en el organismo. Así, la composición logra superar la complejidad tecnológica que radica en tener a ambos fármacos sensibles a la humedad y luz en un medio de dispensación en el que no se vea afectada la absorción de estos mediante un proceso que incorpora agua como disolvente, debido a que, el contacto con la superficie de la tableta es mínimo, además, la composición cuenta con recubierta de protección contra la luz, por lo cual, no se afecta la liberación de ambos fármacos.

La presente invención comprende la combinación de tramadol y pregabalina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en dosis de 50 a 150 mg de tramadol y de 50 a 150 mg de pregabalina; preferiblemente, en dosis bajas, de 50 a 100 mg de tramadol o alguna de sus sales farmacéuticamente aceptables y pregabalina o alguna de sus sales farmacéuticamente aceptables en concentraciones de 75 a 150 mg, con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica sólida se puede encontrar como tableta, comprimido monocapa, gránulos, capleta, pastillas o píldoras. Preferiblemente, se encuentra en forma de tableta y/o comprimido.

La forma farmacéutica más preferida de la invención es en "tabletas" por su exactitud de dosis además es la forma farmacéutica de mejor aceptación por su fácil administración, haciendo posible dosificar una concentración alta de fármacos a diferencia de las cápsulas. En el caso de las tabletas es posible reducir el volumen de los polvos y con ello facilitar su manejo y administración.

En una modalidad de la invención, una forma farmacéutica preferida de la invención es la tableta con forma de capleta con una ranura en su diseño.

En otra modalidad de la invención, una forma farmacéutica más preferida es la tableta biconvexa.

Los ejemplos de diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a derivados de celulosa, tales como celulosa microcristalina PH102, derivados de fosfatos como fosfato dibásico de calcio, derivados de almidón como almidón pregelatinizado y almidón de maíz, así como, manitol, xilitol, maltitol, lactitol, sorbitol, 5 sacarosa o combinación de los mismos. El diluyente preferido para la presente invención es la celulosa microcristalina PH102. El diluyente está presente, de preferencia, en una concentración de 5 a 90% en peso.

Los desintegrantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, 10 croscarmelosa, derivados de celulosa como hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina; derivados de povidonas tales como crospovidona; derivados de almidón como almidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio y almidón de maíz. El desintegrante puede estar presente en una cantidad que va del 0.5 a 15% en peso, de preferencia entre el 0.5 a 3% en peso. El 15 desintegrante preferido para la presente formulación es la croscarmelosa sódica.

Los ejemplos de los lubricantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de calcio, ácido esteárico, monoestearato, estearil fumarato; talco y derivados sulfatados como por 20 ejemplo lauril sulfato de magnesio. El lubricante puede estar presente en una cantidad que va de 0.25 a 10 %; más preferiblemente 0.8 % al 1 % en peso. El lubricante preferido para la composición de la presente invención es el estearato de magnesio.

Otra modalidad de la invención es el proceso de la composición, que logra superar la 25 complejidad tecnológica que radica en combinar ambos fármacos – que son sensibles a la humedad y luz – en un medio de dispensación en el que no se vea afectada la absorción de estos, mediante un proceso que incorpora agua como disolvente, debido a que, el contacto con la superficie de la tableta es mínimo; además, la composición cuenta con recubierta de protección contra la luz, por lo cual, no se afecta la liberación 30 de ambos fármacos, pero al mismo tiempo se mejora la estabilidad. Se sabe que tramadol y pregabalina son fármacos sensibles a la luz y la humedad del ambiente, por eso hasta hoy no existen medicamentos que logren combinar estos dos fármacos en una sola formulación sin que se vea afectada por esos factores. Nosotros logramos

desarrollar un proceso donde el agua tiene el menor contacto con los fármacos; para lo cual, se seleccionó un proceso de obtención de núcleo (tableta sin recubrir), colocando excipientes y aditivos específicos capaces de mantener la integridad química de ambos fármacos juntos y la integridad física de la tableta.

5

En este sentido, y en otra modalidad de la invención, el proceso de producción de las tabletas radicó en la selección de las operaciones unitarias, el orden y el tiempo de ejecución para controlar las diferentes propiedades fisicoquímicas de los fármacos, el cual, consistió en la selección del correcto ingrediente de recubrimiento y las
10 temperaturas idóneas para evitar un contacto muy prolongado del agua con los fármacos y obtener a la vez una barrera contra la luz.

El sistema de recubrimiento preferiblemente es seleccionado de derivados de celulosa como por ejemplo: hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa,
15 carboximetilcelulosas; derivados polivinílicos como por ejemplo alcohol polivinílico; polietilenglicol, povidonas en todos los grados K y sus derivados. Preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa, en concentraciones de 0.5 a 6% en peso, preferiblemente concentraciones de 2.5 a 3.5% en peso. Donde el recubrimiento preferiblemente no utilice vehículos basados en alcohol; preferiblemente el vehículo es agua.

20

En otro aspecto de la invención la concentración de sólidos de sistemas de recubrimiento no excede el 19.6 % lo que es importante, porque asegura una adición de la película a la forma farmacéutica final, de tal forma que el contacto del disolvente con la superficie de la forma farmacéutica sólida o tableta es mínimo.

25

Adicionalmente, la composición de la presente invención comprende como absorbente del agua residual de la tableta, de forma enunciativa y no limitada: derivados de aluminio (hidróxido de aluminio, óxido de aluminio, fosfato de aluminio), arcillas o
tierras (atlapugita, bentonita, hectorita, kaolín, pectina), derivados de sílice (silicato de
30 calcio, dióxido de silicio coloidal, silicato de aluminio y magnesio), derivados de celulosa (celulosa microcristalina, celulosa), derivados de magnesio (carbonato de magnesio, silicato de magnesio). El absorbente preferible es la forma amorfa de

metasilicato de aluminio y magnesio en concentraciones de 0.5 a 90% en peso, preferiblemente de 1 a 1.5% en peso.

La ventaja adicional que ofrece el sistema de recubrimiento de la presente invención en la forma farmacéutica tableta, preferiblemente capleta, es que no interfiere ni retrasa el proceso de disolución de los fármacos como se describe en el ejemplo de prueba de disolución.

En otra modalidad de la invención se encontró que la composición farmacéutica no presenta interacción farmacocinética cuando se administra la formulación combinada de tramadol con pregabalina.

En otra modalidad de la invención los perfiles de disolución de la presente combinación farmacéutica representan una comparación entre ambas concentraciones para demostrar bioexención.

Ejemplos

Ejemplo 1. Proceso de Fabricación para la elaboración de tabletas

La composición farmacéutica de la invención se fabrica con la selección de las operaciones unitarias, el orden y el tiempo de ejecución para controlar las diferentes propiedades fisicoquímicas de los fármacos. El proceso consistió en la selección del correcto ingrediente de recubrimiento y las temperaturas idóneas para evitar un contacto muy prolongado del agua con los fármacos y así obtener una barrera contra la luz. Entre las operaciones unitarias encontramos: tamizar, mezclar, y comprimir.

Por otro lado, para cualquier etapa de recubrimiento la temperatura de producto es esencial para lograr adherir la película a la superficie del núcleo, en general para este tipo de sistemas base hidroxipropilmetilcelulosa se utilizan temperaturas de 40°C a 45°C. En una modalidad de la presente invención, se logró implementar el proceso de recubrimiento con una temperatura del núcleo en un intervalo de 45-50°C con los objetivos de adherir la película a la superficie del núcleo, y reducir el contacto del agua contenida en la suspensión de recubrimiento con el núcleo. De esta forma se mantiene la estabilidad del producto durante el proceso de recubrimiento y se brinda protección

a la luz al finalizar el proceso. A continuación, se presenta de manera no limitativa el proceso de fabricación de las tabletas (en forma de capleta) de la presente invención que comprende tramadol y pregabalina y/o sus sales farmacéuticamente aceptables:

- 5 1. Mezclar el 45 % de diluyente, el 50 % del adsorbente y el fármaco 1 durante 3 minutos y tamizar (Tamizado 1)
2. Mezclar el diluyente y el adsorbente restante y el fármaco 2 durante 3 minutos y tamizar (Tamizado 2)
3. Mezclar tamizado 1. Tamizado 2 y desintegrante durante 5 minutos (Mezcla 3)
- 10 4. Tamizar el lubricante y mezclar con el polvo de la mezcla 3 durante 3 minutos.
5. Comprimir de acuerdo a especificaciones.
6. Mezclar el solvente y la barrera contra humedad durante 45 minutos
7. Recubrir con el sistema anterior de acuerdo a especificaciones.

15 **Ejemplo 2. Composiciones sólidas Farmacéuticas**

Se prepara una composición farmacéutica con 50 mg de clorhidrato de tramadol y 75 mg de pregabalina agregando los siguientes excipientes (Tabla 1):

Tabla 1

mg/Tab	Componente
50.00	Tramadol clorhidrato
75.00	Pregabalina
349.50	Celulosa microcristalina
7.70	Metasilicato de aluminio y magnesio
12.80	Croscarmelosa sódica
5.00	Estearato de magnesio
20.00	Opadry amarillo
0.082	Agua purificada (mL)

Esta composición sólida farmacéutica presenta una forma farmacéutica sólida; de manera enunciativa mas no limitativa como tableta, comprimido monocapa, gránulos, capleta, pastillas o píldoras. Preferiblemente, se encuentra en forma de tableta y/o comprimido; más preferiblemente la composición farmacéutica con 50 mg de

clorhidrato de tramadol y 75 mg de pregabalina se encuentra en forma farmacéutica de tableta biconvexa.

Ejemplo 3 Composiciones solidas Farmacéuticas

- 5 Se prepara una composición farmacéutica con 50 mg de clorhidrato de tramadol y 150 mg de pregabalina agregando los siguientes excipientes (Tabla 2):

Tabla 2

mg/Tab	Componente
50.00	Tramadol clorhidrato
150.00	Pregabalina
455.50	Celulosa microcristalina
7.70	Metasilicato de aluminio y magnesio
12.80	Croscarmelosa sódica
6.00	Estearato de magnesio
18.00	Opadry amarillo
0.075	Agua purificada (mL)

Esta composición sólida farmacéutica presenta una forma farmacéutica sólida; de manera enunciativa mas no limitativa como tableta, comprimido monocapa, gránulos, capleta, pastillas o píldoras. Preferiblemente, se encuentra en forma de tableta y/o comprimido.

Ejemplo 4. Composiciones solidas Farmacéuticas

- 25 Se prepara una composición farmacéutica con 100 mg de clorhidrato de tramadol y 75 mg de pregabalina agregando los siguientes excipientes (Tabla 3):

Tabla 3

mg/Tab	Componente
100.00	Tramadol clorhidrato
75.00	Pregabalina
398.50	Celulosa microcristalina
7.70	Metasilicato de aluminio y magnesio
12.80	Croscarmelosa sódica
6.00	Estearato de magnesio
20.00	Opadry amarillo
0.085	Agua purificada (mL)

Esta composición sólida farmacéutica presenta una forma farmacéutica sólida; de manera enunciativa mas no limitativa como tableta, comprimido monocapa, gránulos, capleta, pastillas o píldoras. Preferiblemente, se encuentra en forma de tableta y/o comprimido.

Ejemplo 5 Pruebas de estabilidad

Se llevaron a cabo estudios de estabilidad conforme a la normatividad vigente de tres lotes de las composiciones farmacéuticas descritas en el ejemplo 2 y 3. Los resultados a 6 meses en la condición de 40° C y humedad relativa de 75% se muestran a continuación (Tabla 4 y 5):

Tabla 4. Tramadol 50 mg / Pregabalina 75 mg

Determinación	Especificación	Resultado		
		Lote 1	Lote 2	Lote 3
Contenido de tramadol clorhidrato	90.0% a 110.0% 50.0 mg/tableta	101.1%	100.3%	101.2%
Contenido de pregabalina	90.0% a 110.0% 75.0 mg/tableta	100.6%	99.3%	101.3%
Disolución de tramadol clorhidrato	Q = 80.0% en 30 minutos	101.6%	100.7%	100.37%
Disolución de pregabalina	Q = 80.0% en 45 minutos	99.5%	100.7%	100.5%

Tabla 5. Tramadol 50 mg / Pregabalina 150 mg

Determinación	Especificación	Resultado		
		Lote 1	Lote 2	Lote 3
5 Contenido de tramadol clorhidrato	90.0% a 110.0% de 50.0 mg/Tableta	99.1%	99.3%	99.2%
Contenido de pregabalina	90.0% a 110.0% de 150.0 mg/Tableta	98.8%	101.0%	99.8%
10 Disolución de tramadol clorhidrato	Q = 80.0% en 30 minutos	99.7%	99.1%	99.3%
Disolución de pregabalina	Q = 80.0% en 45 minutos	99.2%	96.9%	97.4%

Ejemplo 6. Pruebas de biodisponibilidad

15 Se comparó el perfil farmacocinético ($C_{m\acute{a}x}$ y ABC) de la combinación pregabalina 150 mg / tramadol 50 mg, dosis única, versus cada componente administrado individualmente, en sujetos sanos de ambos géneros, en condiciones de ayuno, para establecer la no interacción de los fármacos en combinación.

20 Se caracterizó los parámetros farmacocinéticos $C_{m\acute{a}x}$, ABC, $T_{m\acute{a}x}$, K_e y $T_{1/2}$ de pregabalina y de tramadol después de la administración oral en dosis única en combinación: pregabalina 150 mg / tramadol 50 mg tabletas (tratamiento C, medicamento de prueba de Laboratorios Silanes) versus cada componente administrado en forma individual; pregabalina cápsulas de 150 mg (tratamiento A, medicamento de referencia indicado por la autoridad regulatoria); o tramadol cápsulas
25 de 50 mg (tratamiento B, medicamento de referencia indicado por la autoridad regulatoria), en sujetos sanos, de ambos géneros, en condiciones de ayuno.

Se estableció la frecuencia en una sola dosis después de la administración de una
30 sola dosis de las formulaciones.

El diseño del estudio fue cruzado, 3x6x3, prospectivo y longitudinal a dosis única de la combinación pregabalina 150 mg / tramadol 50 mg administrados por vía oral versus

cada componente administrado individualmente, con tres tratamientos, tres periodos, seis secuencias con un periodo de eliminación (lavado) de 7 días y con un número de 30 sujetos sanos en condiciones de ayuno.

- 5 Tiempos de muestreo: se tomaron 18 muestras a cada sujeto de investigación en los siguientes tiempos: 0.00 (pre-dosis), 0.16, 0.33, 0.50, 1.00, 1.50, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 6.0, 10.0, 14.0, 24.0 y 36.0 horas, en cada uno de los tres periodos después de la administración del medicamento con dosis únicas.
- 10 Método analítico: el método analítico para la cuantificación plasmática de la pregabalina y el tramadol se basó en los métodos publicados por Patel et. al., *J. Pharm. Biomed.* **2009**, 49(29), 354-66; Liu et. al., *Eur. J. Drug Metab. Pharm.* **2009**, 34(3), 185-92; Vaidya et. al., *Chromatographia* **2007**, 66(11), 925-8; y Mandal et. al., *Chromatographia* **2008**, 67(8), 237-43 con algunas modificaciones. Se recibieron las
- 15 muestras de sangre de cada periodo en tubos de vidrio con citrato de sodio como anticoagulante. La técnica de tratamiento de la muestra fue por precipitación, la de separación fue por HPLC utilizando detección por espectrometría de masas. El método analítico cumplió los parámetros de validación establecidos en la NOM 177-SSA1-2013.
- 20
- Análisis estadístico: los resultados de las pruebas estadísticas aplicadas a los parámetros farmacocinéticos $C_{m\acute{a}x}$, ABC_{0-t} , $ABC_{0-\infty}$ obtenidos para los tres tratamientos evaluados indican que no existe diferencia de biodisponibilidad farmacocinética entre las formulaciones orales: pregabalina y tramadol tabletas versus cada componente
- 25 administrado en forma individual; pregabalina cápsulas o cápsulas de tramadol, en sujetos sanos en condiciones en ayuno.

Los resultados obtenidos permiten concluir acerca de la equivalencia de biodisponibilidad farmacocinética de las tres formulaciones analizadas. Además, los

30 resultados obtenidos permiten concluir la no interacción en la biodisponibilidad de las formulaciones administradas en combinación.

Tabla 6. Intervalos de confianza y pruebas límite para los parámetros farmacocinéticos de pregabalina transformados logarítmicamente (Tratamiento A vs Tratamiento C)

Parámetro farmacocinético	Razón de promedios [C/A] (%)	IC 90 % Clásico		IC 95% Clásico		Potencia
		LI	LS	LI	LS	
Ln(C _{max})	89.77	83.99	95.94	82.85	97.28	.9998
Ln(ABC _{0-t})	101.31	98.80	103.89	98.28	104.43	1.0000
Ln(ABC _{0-∞})	101.45	99.00	103.96	98.51	104.48	1.0000
Criterio		> 90	< 125	> 80	< 125	

A = Tratamiento A (Pregabalina), C = Tratamiento C (Pregabalina - Tramadol), IC = Intervalo de Confianza, LI = Límite Inferior, LS = Límite Superior, Se reporta valor de p de .0001, cuando el valor exacto de p es menor o igual a .0001

Tabla 7. Intervalos de confianza y pruebas límite para los parámetros farmacocinéticos de tramadol transformados logarítmicamente (Tratamiento B vs Tratamiento C)

Parámetro farmacocinético	Razón de promedios [C/B] (%)	IC 90 % Clásico		IC 95% Clásico		Potencia
		LI	LS	LI	LS	
Ln(C _{max})	100.16	93.09	107.77	91.71	109.39	0.9992
Ln(ABC _{0-t})	96.61	91.45	102.97	90.43	103.22	1.0000
Ln(ABC _{0-∞})	96.65	91.67	101.89	90.68	103.00	1.0000
Criterio		> 80	< 125	> 80	< 125	

B = Tratamiento B (Tramadol), C = Tratamiento C (Pregabalina - Tramadol), IC = Intervalo de Confianza, LI = Límite Inferior, LS = Límite Superior, Se reporta valor de p de .0001, cuando el valor exacto de p es menor o igual a .0001

Ejemplo 7. Pruebas de disolución

La prueba de disolución (prueba *in vitro*) sirve para determinar la velocidad (cantidad/tiempo) y extensión (cantidad total) a la que un fármaco se libera de la forma de dosificación; en el caso del perfil de disolución corresponde a la cuantificación a diferentes tiempos del fármaco disuelto bajo condiciones estandarizadas. La importancia de la prueba de disolución radica en lo siguiente:

- a) Es una guía para el desarrollo de nuevas formulaciones durante el desarrollo del producto: permite evaluar la posible interferencia de los excipientes o el proceso de fabricación sobre la liberación del fármaco.
- 5 b) Control de proceso y aseguramiento de la calidad: ayuda a asegurar la calidad continua del producto y su optimización después de un cambio en manufactura, formulación, sitio de manufactura y escalamiento del proceso.
- c) Indicador del desarrollo *in vivo*: es un indicador de la biodisponibilidad, permite
10 establecer la correlación entre los parámetros *in vitro* con resultados de biodisponibilidad.

Se realizó pruebas de perfiles de disolución para tramadol clorhidrato / pregabalina tabletas 50/75 mg y tramadol clorhidrato / pregabalina tabletas de 50/150 mg.

15

La cuantificación de pregabalina en el estudio se realizó a través de un método previamente validado bajo los criterios de la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSAA-2013, el método se realizó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución acoplado a un detector UV-visible a una longitud de onda de 210 nm, en el intervalo
20 de concentraciones nominales de 16.6--99.6 mcg/mL y tomando muestras a los 10, 15, 20, 30 y 45 min. El medio de disolución empleado consistió en una solución de ácido clorhídrico 0.06 N.

El método para la cuantificación de clorhidrato de tramadol fue de igual manera
25 validado bajo los criterios de la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSAA-2013, el método se realizó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución acoplado a un detector UV-visible a una longitud de onda de 270 nm, en el intervalo de concentraciones nominales de 11.1-66.6 mcg/mL y tomando muestras a los 10, 15, 20, 25 y 30 min. El medio de disolución empleado consistió en una solución de ácido
30 clorhídrico 0.1 N.

El porcentaje de clorhidrato de tramadol y de pregabalina en su respectivo medio de disolución tanto para el medicamento de referencia como para el medicamento de

prueba fue mayor de 85% dentro de los primeros 15 min, por lo que estos resultados muestran que los productos evaluados pueden ser aceptados como equivalentes (Figura 1 y 2).

5 Bajo las condiciones evaluadas, los coeficientes de variación de los porcentajes de los fármacos disueltos fueron menores al 20% en el primer tiempo de muestreo y menores al 10% en los tiempos de muestreo subsecuentes tanto para clorhidrato de tramadol como para pregabalina, en ambos medicamentos. El porcentaje de clorhidrato de tramadol y de pregabalina en su respectivo medio de disolución tanto
10 para el medicamento de referencia como para el medicamento de prueba fue mayor al 85% dentro de los primeros 15 minutos, estos resultados muestran que los productos evaluados pueden considerarse similares sin necesidad de calcular el factor de similitud f_2 al ser de muy rápida disolución. Se reportan los valores del factor similitud f_2 , siendo de 96.2 para clorhidrato de tramadol y 85.0 para pregabalina.

15

Ventajas de la invención y aplicación industrial

Uno de los principales problemas en aquellos medicamentos de composiciones sinérgicas de fármacos conocidos y de concentración conocida es la dificultad para lograr que la estabilidad, disolución y biodisponibilidad de los mismos se mantenga
20 una vez administrados al paciente; sobre todo cuando los fármacos presentan alta sensibilidad a la luz y a la humedad. En este sentido, incluso y a pesar de encontrarse dentro de los parámetros normativos de disolución y biodisponibilidad, con frecuencia los resultados tienden a datos cercanos al límite inferior de la especificación, lo que provoca que el efecto terapéutico tarde en producirse o se requiera mayor dosis.

25 La presente invención, que se refiere a composiciones farmacéuticas de combinación, estables, de liberación inmediata en donde se combina un fármaco analgésico opioide como el tramadol con un antiepiléptico/analgésico como la pregabalina; es útil para el tratamiento y control del dolor como el dolor neuropático y/o el dolor neuropático agudo, ya que se mantiene el efecto sinérgico de los fármacos con dosis bajas
30 mientras se mantiene la disolución y biodisponibilidad de la composición, sin perder efecto terapéutico una vez administrado, tal y como se demuestra respecto de la biodisponibilidad farmacocinética tras haber administrado la composición de la presente invención y las formulaciones orales de referencia.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida, recubierta y estable contra el dolor que comprende: tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en concentraciones entre 50-150 mg en combinación con pregabalina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en concentraciones de 50 a 150 mg; un sistema de recubrimiento protector contra la luz que mejora la estabilidad, sin alterar la disolución y biodisponibilidad; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y en donde el dolor puede ser dolor neuropático y/o dolor neuropático agudo.
2. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la concentración de tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es preferiblemente entre 50-100 mg y la concentración de pregabalina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es preferiblemente entre 75 a 150 mg.
3. La composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada porque el excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona a partir de uno o más diluyentes, uno o más desintegrantes, uno o más lubricantes y uno o más absorbentes.
4. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el diluyente farmacéuticamente aceptable se selecciona de: celulosa microcristalina, derivados de fosfatos como fosfato dibásico de calcio, derivados de almidón como almidón pregelatinizado y almidón de maíz, así como, manitol, xilitol, maltitol, lactitol, sorbitol, sacarosa o combinación de los mismos.
5. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque el diluyente está presente de preferencia en una concentración de 5 a 90% en peso.
6. La composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el desintegrante se selecciona de croscarmelosa, derivados de celulosa como hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina;

derivados de povidonas tales como crospovidona; derivados de almidón como almidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio y almidón de maíz.

7. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque el desintegrante puede estar presente en una cantidad que va del 0.5 a 15% en peso, de preferencia entre el 0.5 a 3% en peso.

8. La composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el lubricante se selecciona de: estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de calcio, ácido esteárico, monoestearato, estearil fumarato; talco y derivados sulfatados como por ejemplo lauril sulfato de magnesio.

9. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque el lubricante está presente en una cantidad de 0.25 a 10 % más preferiblemente 0.8 % al 1 % en peso.

10. La composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el absorbente se selecciona de derivados de aluminio (hidróxido de aluminio, óxido de aluminio, fosfato de aluminio), arcillas o tierras (atlapugita, bentonita, hectorita, kaolín, pectina), derivados de sílice (silicato de calcio, dióxido de silicio coloidal, silicato de aluminio y magnesio), derivados de celulosa (celulosa microcristalina, celulosa), derivados de magnesio (carbonato de magnesio, silicato de magnesio).

11. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque el absorbente está presente en una cantidad de 0.5 a 90% en peso, preferiblemente de 1 a 1.5% en peso.

12. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada porque el sistema de recubrimiento es un derivado de celulosa seleccionado de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosas; derivados polivinílicos como por ejemplo alcohol polivinílico; polietilenglicol, povidonas en todos los grados K y sus derivados.

13. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque el sistema de recubrimiento está en una concentración de 0.5 a 6% en peso, preferiblemente concentraciones de 2.5 a 3.5% en peso.
- 5
14. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque es una composición farmacéutica sólida.
- 10
15. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque se encuentra en forma de tableta, comprimido, capleta, gránulos, pastillas, píldoras.
- 15
16. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada porque se encuentra preferiblemente en forma de tableta y/o comprimido.
- 20
17. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada porque se encuentra preferiblemente en forma de capleta con una ranura en su diseño.
- 25
18. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada porque la forma de tableta es preferiblemente una tableta biconvexa.
- 30
19. Uso de la composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 a 18 para la fabricación de un medicamento, útil en el tratamiento del dolor.
20. El uso de la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 19, en donde el dolor es dolor neuropático.
21. El uso de la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 20, en donde el dolor neuropático es dolor neuropático agudo.

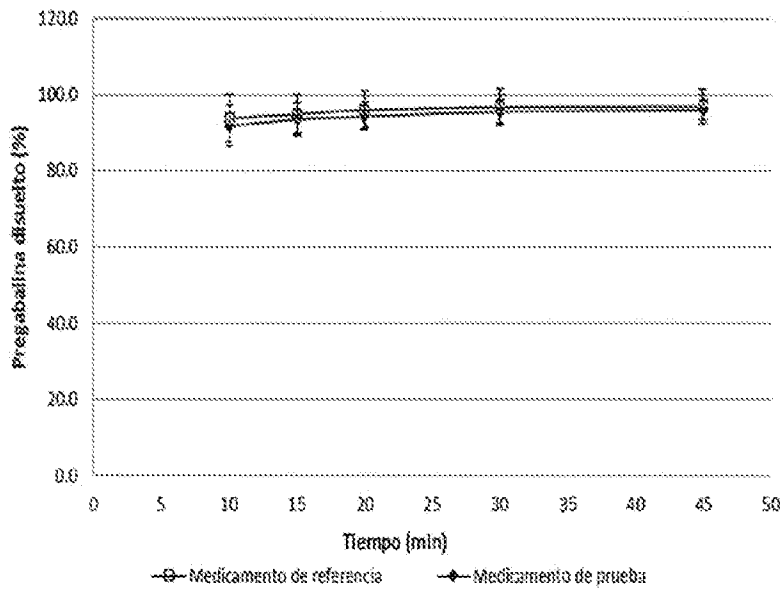


Figura 1.

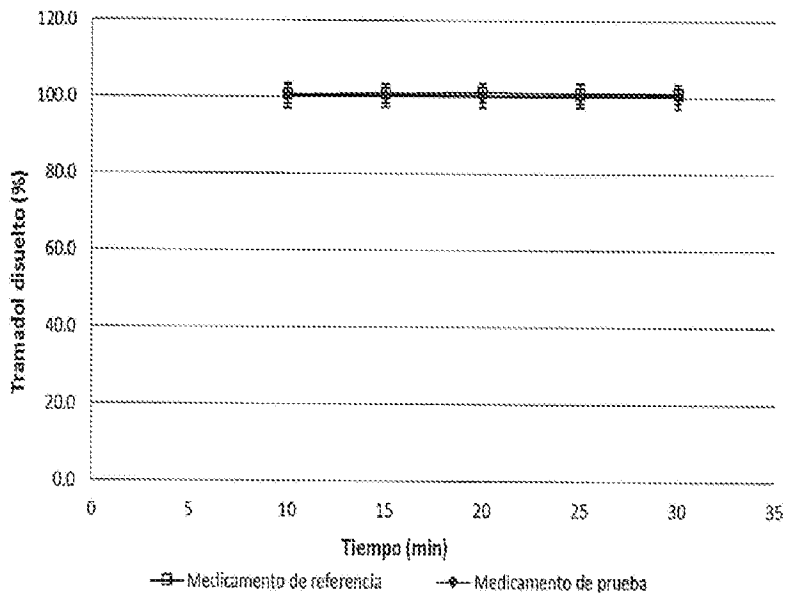


Figura 2.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/MX2020/050050

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

INVENES, PATENW, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, NPL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020044070 A1 (GRUENENTHAL GMBH) 05/03/2020, abstract, page 8, lines 11,12, 15-28, 29-36,page 9, lines 4-19, claim 11	1-21
X	WO 2012048294 A2 (TRINITY LAB INC ET AL.) 12/04/2012, page 124, example 2, pages 103- 122, claim 6, 7, 11	1-21
X	US 2015313892 A1 (SINGH CHANDRA U ET AL.) 05/11/2015, paragraph 321, example 2, paragraph 249, claims 1-8	1-21
A	MX 2017016720 A (MONTE VERDE S A) 20/06/2019, the whole document	1, 2,14-21

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents , such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
--	---

Date of the actual completion of the international search
11/08/2021

Date of mailing of the international search report
(17/08/2021)

Name and mailing address of the ISA/

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Authorized officer
H. Aylagas Cancio

Telephone No. 91 3498563

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Information on patent family members

PCT/MX2020/050050

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO2020044070 A1	05.03.2020	AR115994 A1 UY38340 A WO2020044140 A1	17.03.2021 31.03.2020 05.03.2020
----- WO2012048294 A2	----- 12.04.2012	----- US2013189354 A1	----- 25.07.2013
----- US2015313892 A1	----- 05.11.2015	----- NONE	-----
----- MX2017016720 A	----- 20.06.2019	----- NONE	-----
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/MX2020/050050

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/197 (2006.01)

A61K31/137 (2006.01)

A61P25/04 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/MX2020/050050

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD
Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)
A61K, A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, PATENW, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, NPL

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	WO 2020044070 A1 (GRUENENTHAL GMBH) 05/03/2020, resumen, página 8, líneas 11,12, 15-28, 29-36,página 9, líneas 4-19, reivindicación 11	1-21
X	WO 2012048294 A2 (TRINITY LAB INC ET AL.) 12/04/2012, página 124, ejemplo 2, páginas 103- 122, reivindicación 6, 7, 11	1-21
X	US 2015313892 A1 (SINGH CHANDRA U ET AL.) 05/11/2015, párrafo 321, ejemplo 2, párrafo 249, reivindicaciones 1-8	1-21
A	MX 2017016720 A (MONTE VERDE S A) 20/06/2019, todo el documento	1, 2,14-21

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
11/08/2021

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
17 de agosto de 2021 (17/08/2021)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
H. Aylagas Cancio
Nº de teléfono 91 3498563

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

PCT/MX2020/050050

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
WO2020044070 A1	05.03.2020	AR115994 A1 UY38340 A WO2020044140 A1	17.03.2021 31.03.2020 05.03.2020
-----	-----	-----	-----
WO2012048294 A2	12.04.2012	US2013189354 A1	25.07.2013
-----	-----	-----	-----
US2015313892 A1	05.11.2015	NINGUNO	
-----	-----	-----	-----
MX2017016720 A	20.06.2019	NINGUNO	
-----	-----	-----	-----

CLASIFICACIONES DE INVENCION

A61K31/197 (2006.01)

A61K31/137 (2006.01)

A61P25/04 (2006.01)