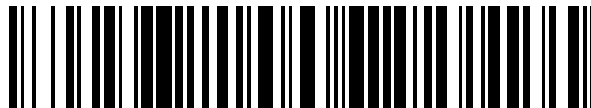


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 887 625**

51 Int. Cl.:

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2018 PCT/EP2018/056566**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.08.2019 WO19161938**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2018 E 18712544 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.07.2021 EP 3755373**

54 Título: **Soluciones orales que comprenden tramadol**

30 Prioridad:

20.02.2018 GR 20180100068

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

23.12.2021

73 Titular/es:

**LABOSERVE PHARMACEUTICAL COMPANY S.A.
(100.0%)**

**Ioannou Metaxa 84
19400 Koropi, Attica, GR**

72 Inventor/es:

**PANAGIOTOPOULOS, TSAMPIKOS DIMITRIOS y
TZIALA, SOULTANA**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 887 625 T3

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

DESCRIPCIÓN

Soluciones orales que comprenden tramadol

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a soluciones farmacéuticas orales que comprenden como ingrediente activo tramadol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Antecedentes de la invención

El tramadol ((1RS,2RS)-2-(dimetilaminometil)-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol) es un ingrediente farmacéutico activo bien establecido divulgado en el documento US 3.652.589, que se usa como un medicamento analgésico no narcótico. El tramadol se usa principalmente en la forma de su sal de hidrocloreuro.

10 El hidrocloreuro de tramadol fue lanzado y comercializado como "Tramal®" por la compañía farmacéutica alemana Grünenthal GmbH en 1977 en Alemania Occidental, y 20 años más tarde fue lanzado en países tales como el Reino Unido, los EE. UU. y Australia. La "solución de gotas orales Tramal®" actualmente disponible comercialmente contiene 100 mg de hidrocloreuro de tramadol por 1 ml de solución. Tramal® también contiene como excipientes sorbato potásico, glicerol, propilenglicol, 200 mg/ml de sacarosa, ciclamato sódico, sacarina sódica, 1 mg/ml de
15 aceite de ricino hidrogenado polioxilado 40, aceite de menta, aroma de anís y agua purificada. Tramal® está envasado en un recipiente cuentagotas, que consiste en una botella de vidrio con un recipiente cuentagotas de plástico insertado o en un recipiente con una bomba distribuidora.

El hidrocloreuro de tramadol también está comercializado bajo muchos nombres comerciales en todo el mundo. Otro ejemplo de producto líquido oral disponible comercialmente es la "solución de gotas orales de 100 mg/ml de tramadol" que está comercializado en varios países europeos y contiene 100 mg de hidrocloreuro de tramadol por 1 ml de solución. Este producto también contiene como excipientes 200 mg/ml de sacarosa, sacarina sódica, sorbato potásico, polisorbato 20, aceite de anís, aceite de menta piperita, ácido clorhídrico (para el ajuste del pH) y agua purificada. Este producto se envasa en un recipiente cuentagotas, que consiste en una botella de vidrio con aplicador cuentagotas de plástico insertado.

25 Según el prospecto para el paciente (PIL, por sus siglas en inglés) de productos líquidos orales de hidrocloreuro de tramadol, las soluciones se administran en la forma de gotas orales. De forma importante, las gotas se deben diluir con agua antes de la administración. La dosis habitual para adultos y niños mayores de 12 años es de 50 mg a 100 mg de tramadol (de 20 a 40 gotas), de tres a cuatro veces al día. La dosis máxima permitida de gotas orales de tramadol es generalmente 400 mg (160 gotas) al día. Para el dolor agudo, generalmente se requiere una dosis de
30 partida de 100 mg ya que el efectos empieza más tarde que con otros calmantes.

Sin embargo, según las "Directrices sobre el desarrollo farmacéutico de medicamentos para uso pediátrico" de la Agencia del Medicamento Europea, las gotas orales pueden proporcionar un medio útil para administrar productos medicinales solo en bajas dosis o pequeños volúmenes. De forma importante, según las directrices, existe un riesgo de contar un número de gotas incorrecto, y la exactitud y la precisión del volumen administrado siempre se debe justificar en relación con la criticidad de la dosis. A fin de evitar errores de conteo, se deben considerar dispositivos de medida alternativos cuando la dosis comprenda más de 10 gotas.

Aparentemente, esta falta de comodidad debida al número excesivo de gotas requerido para aportar las dosis de tramadol extremadamente altas, así como debido al procedimiento de reconstitución bastante incómodo, puede dar como resultado una alta incidencia de falta de cumplimiento terapéutico y una terapia ineficaz.

40 Así, como un medio tanto para asegurar la flexibilidad en la valoración de la dosis como un cumplimiento terapéutico avanzado del paciente, existe definitivamente una necesidad de desarrollar soluciones farmacéuticas orales que también se puedan administrar por medio de un dispositivo adecuado para medir precisamente el volumen prescrito, tal como una jeringa oral, una cuchara o un vaso, y que también se puedan administrar sin diluirlas en primer lugar con un vehículo líquido.

45 Sin embargo, es extremadamente retardador formular soluciones orales de tramadol tolerables que se puedan administrar sin diluirlas en primer lugar con un vehículo líquido, puesto que se considera difícil enmascarar eficazmente el sabor malo y muy amargo del tramadol y sus sales farmacéuticamente aceptables, incluso a bajas concentraciones.

50 Según, por ejemplo, el documento US 6.723.343, a pesar de la excelente eficacia del tramadol en el control del dolor, el ingrediente activo tramadol y sus sales fácilmente solubles tienen un sabor intensamente amargo. Como consecuencia, las formulaciones de tramadol disponibles son poco aceptadas y los pacientes fallan en la observación de las instrucciones de dosificación.

En estos casos, la técnica anterior indica que son necesarias altas concentraciones de agentes enmascarantes del sabor tales como sacarosa, alditoles, aceites esenciales y edulcorantes para enmascarar el amargor del ingrediente

activo. Pero incluso estas grandes cantidades no resultan suficientes para proporcionar una formulación de sabor eficazmente enmascarado. Así, el tramadol o sus sales farmacéuticamente aceptables se formulan inevitablemente en forma de gotas orales que se deben diluir en primer lugar con un vehículo líquido, tal como agua, antes de su administración.

- 5 Por otra parte, la conciencia sanitaria general y la orientación hacia una dieta baja en calorías están haciendo que los consumidores eviten los edulcorantes y especialmente los azúcares que se han convertido quizás en el problema dietético más analizado en los últimos años con más y más estudios de investigación que ligan los efectos de los azúcares con riesgos mayores de, entre otros, obesidad, diabetes tipo 2 y caries. Así, sería deseable conseguir formulaciones bajas en calorías que fueran adecuadas para el uso, por ejemplo, por pacientes pediátricos y
- 10 pacientes diabéticos.

La presente invención se dirige a los problemas del conocimiento de la técnica anterior al proporcionar ventajosamente una solución farmacéutica oral que comprende tramadol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y que se puede administrar sin diluirla en primer lugar con un vehículo líquido.

Compendio de la invención

- 15 La presente invención proporciona una solución farmacéutica oral que comprende como ingrediente activo tramadol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La solución farmacéutica oral según la invención comprende tramadol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en una concentración de 10 mg/ml a 40 mg/ml y un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable.

- 20 Preferiblemente, la solución farmacéutica oral según la invención comprende de 10 mg/ml a 40 mg/ml de tramadol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más polioles, en donde la concentración total de polioles es de 5 mg/ml a 200 mg/ml.

- 25 La solución farmacéutica oral según la invención presenta un excelente efecto enmascarante del sabor mientras que al mismo tiempo permite la selección óptima de la concentración de excipientes enmascarantes del sabor, tensioactivos o codisolventes al nivel más bajo factible. El uso de estos excipientes al nivel más bajo factible es muy importante, particularmente en el caso de formulaciones destinadas a la población pediátrica.

La solución farmacéutica oral según la invención proporciona, para la administración de una dosis específica, un efecto de palatabilidad superior y más coherente que las formas de dosificación líquidas de tramadol disponibles actualmente.

- 30 La solución farmacéutica oral según la invención no tiene que ser diluida en primer lugar con un vehículo líquido, antes de su administración.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una solución farmacéutica oral que comprende tramadol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en asociación con un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable.

- 35 Según se usa a lo largo de esta descripción y las reivindicaciones, el término "azúcar" se refiere a sacáridos solubles, que tienen sabor dulce. Ejemplos de azúcares incluyen, pero no se limitan a, sacarosa, glucosa, dextrosa, fructosa y galactosa.

- 40 Según se usa a lo largo de esta descripción y las reivindicaciones, el término "poliol" (alcohol polihidroxilado) se refiere a excipientes farmacéuticos que contienen múltiples grupos hidroxilo, que, sin embargo, no son azúcares. Los polioles se usan como edulcorante y agentes de carga. Están presentes naturalmente en alimentos y proceden de productos vegetales tales como frutas y bayas. Ejemplos típicos de polioles adecuados según la invención son alditoles tales como glicerol, maltitol, sorbitol, xilitol, eritritol, isomalt y lactitol así como propilenglicol y poli(alcohol vinílico). Preferiblemente, el poliol es glicerol, maltitol, sorbitol o xilitol. Más preferiblemente, el poliol es maltitol o xilitol.

El término "mg/ml" se refiere a mg del ingrediente respectivo por 1 ml de solución oral.

- 45 En la técnica anterior se han realizado intentos de mitigar o reducir el sabor y regusto malo y muy amargo impartido por el tramadol y sus sales farmacéuticamente aceptables cuando se toma en la forma de un líquido oral. Estos intentos incluyen el uso de agentes enmascarantes del sabor tales como sacarosa, alditoles, aceites esenciales y edulcorantes en concentraciones relativamente altas o la reformulación de tramadol o sus sales farmacéuticamente aceptables en concentraciones extremadamente bajas.

- 50 El uso ineficaz de altas cantidades de agentes enmascarantes del sabor en las formulaciones líquidas orales descritas en la técnica anterior resultó ser no solo insuficiente para enmascarar eficazmente el sabor y el regusto amargo del tramadol y sus sales farmacéuticamente aceptables de modo que fuera factible que estos líquidos orales

se administraran sin diluirlos con un vehículo líquido antes de su administración, sino que también resultó vencer el amargor con un dulzor desagradable.

5 Ahora, se ha encontrado inesperadamente que no se pueden administrar concentraciones extremadamente bajas de tramadol o sus sales farmacéuticamente aceptables en la forma de una solución oral sin diluirla en primer lugar con un vehículo líquido. Se supone que los mayores volúmenes de solución requeridos en este caso para ser administrados directamente por boca dan lugar a un regusto más amargo que dura más, puesto que algo del tramadol o sus sales farmacéuticamente aceptables de sabor amargo se retiene en la boca lo suficiente para entrar en contacto con las papilas gustativas de la lengua. En este caso, las concentraciones relativamente altas de agentes enmascarantes del sabor que son necesarias para enmascarar el amargor del tramadol o sus sales farmacéuticamente aceptables provocan un efecto negativo sobre la solubilidad, dando como resultado la formación de una suspensión, con presencia de partículas visibles que se hacen evidentes durante la producción.

15 De ahí que se divulgue en la presente el hallazgo inesperado de que, para la administración de una dosis específica, las soluciones orales en un cierto intervalo de concentración de tramadol o sus sales farmacéuticamente aceptables proporcionan un efecto de palatabilidad mejorado en comparación con soluciones que comprenden tramadol o sus sales farmacéuticamente aceptables fuera de este intervalo de concentración. Este hallazgo inesperado permite por una parte el uso de concentraciones inferiores de excipientes, incluyendo agentes enmascarantes del sabor, y por otra parte permite la administración de las soluciones sin diluirlas en primer lugar con un vehículo líquido.

La solución farmacéutica oral según la invención comprende tramadol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en una concentración de 10 mg/ml a 40 mg/ml y un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable.

20 Preferiblemente, la solución farmacéutica oral según la invención comprende uno o más polioles, en donde la concentración total de polioles es de 5 mg/ml a 200 mg/ml. Más preferiblemente, la solución farmacéutica oral según la invención comprende uno o más polioles, en donde la concentración total de polioles es de 20 mg/ml a 150 mg/ml.

Preferiblemente, la solución farmacéutica oral según la invención comprende de 20 mg/ml a 30 mg/ml de tramadol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 Preferiblemente, la solución farmacéutica oral según la invención comprende uno o más polioles, en donde la concentración total de polioles es de 20 mg/ml a 150 mg/ml.

Preferiblemente, la solución farmacéutica oral según la invención comprende como ingrediente activo hidrocloreto de tramadol.

30 Preferiblemente, la solución farmacéutica oral según la invención comprende hidrocloreto de tramadol como el único ingrediente activo.

Preferiblemente, la solución farmacéutica oral según la invención comprende opcionalmente uno o más azúcares, en donde la concentración total de azúcares es menor de 50 mg/ml. Más preferiblemente, la solución farmacéutica oral según la invención está libre de azúcares.

35 Las concentraciones inferiores o incluso la ausencia de azúcares y aceites esenciales alivian a las soluciones orales de la desagradable sensación "almibarada" de textura oleosa "pesada" que es predominante en las soluciones descritas en la técnica anterior. Se supone que las concentraciones inferiores o incluso la ausencia de estos excipientes enmascarantes del sabor, que incrementan la viscosidad de la solución, ayuda al tramadol o sus sales farmacéuticamente aceptables de sabor amargo a ser retenidos menos tiempo en la boca.

40 Así, en una realización preferida, la solución farmacéutica oral según la invención también está libre de aceites esenciales.

La solución farmacéutica oral según la invención presenta un excelente efecto enmascarante del sabor mientras que al mismo tiempo permite la selección óptima de la concentración de excipientes enmascarantes del sabor al nivel más bajo factible. De ahí que el uso de tensioactivos iónicos o codisolventes no se considere necesario para vencer los problemas de solubilidad provocados por altas concentraciones de excipientes enmascarantes del sabor.

45 Así, en una realización preferida, la solución farmacéutica oral según la invención también está libre de tensioactivos y codisolventes tales como aceite de ricino, aceite de ricino modificado, etanol, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, copolividona y monolaurato de sorbitano.

Preferiblemente, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable según la invención comprende agua.

50 La solución farmacéutica oral de tramadol o su sal farmacéuticamente aceptable, según la invención también puede comprender excipientes adicionales usados comúnmente en la preparación de composiciones líquidas orales, tales como conservantes antimicrobianos, antioxidantes, agentes tamponadores, edulcorantes y agentes aromatizantes.

Los conservantes antimicrobianos pueden incluir, pero no se limitan a, benzoato sódico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido sórbico y sus sales, alcohol bencílico, ácidos parahidroxibenzoicos y sus ésteres alquílicos, parahidroxibenzoatos de metilo, etilo y propilo y sus sales o sus mezclas.

5 Antioxidantes que se pueden usar en la presente invención comprenden, entre otros, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, ácido etilendiaminotetraacético ("EDTA"), ácido ascórbico, metabisulfito sódico y galato de propilo o cualquiera de sus combinaciones.

Los agentes tamponadores pueden incluir, pero no se limitan a, ácido ascórbico, ácido acético, ácido tartárico, monohidrato de ácido cítrico, citrato sódico, citrato potásico, fosfato sódico, carbonato cálcico, bicarbonato sódico, fosfato cálcico, fosfato cálcico carbonatado, hidróxido magnésico o sus mezclas.

10 Los edulcorantes pueden incluir, pero no se limitan a, aspartamo, acesulfamo potásico, taumatina, sacarina y sus sales, ciclamato sódico, glicirricina, glicirricinato monosódico, glicirricinato monoamónico o sus mezclas.

Los agentes aromatizantes pueden incluir, pero no se limitan a, aromas de frutas tales como naranja, plátano, fresa, cereza, cereza silvestre, limón y similares, y otros aromatizantes, tales como cardamomo, anís, menta, mentol, vainillina, goma de mascar o sus mezclas.

15 La solución farmacéutica oral según la invención se suministra como una preparación de múltiples dosis. Cada dosis procedente de un recipiente de múltiples dosis se puede administrar por medio de un dispositivo adecuado para medir con precisión el volumen prescrito. El dispositivo es habitualmente una cuchara o un vaso para volúmenes de 5 m o sus múltiplos, o una jeringa oral para otros volúmenes. Preferiblemente, el dispositivo es una jeringa oral.

20 En una realización preferida, la presente invención proporciona una solución oral que comprende tramadol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en un método de tratamiento en el que la solución se administra oralmente sin diluirla en primer lugar con un vehículo líquido.

La solución farmacéutica oral de la presente invención se puede preparar usando métodos bien conocidos en la técnica anterior y usando un equipo de fabricación normal. Por ejemplo, se puede preparar usando el siguiente procedimiento:

25 El ingrediente activo y los excipientes se pesan. Se añade agua purificada a un recipiente. Un poliol y el ingrediente activo se disuelven sucesivamente en agua purificada bajo agitación. Los excipientes restantes se añaden sucesivamente bajo agitación continua, hasta la disolución completa. Finalmente, el volumen se ajusta con agua purificada.

30 Opcionalmente, la solución final se filtra sobre un filtro de 10 µm y se carga preferiblemente en recipientes fotoprotectores, tales como botellas de vidrio ámbar tipo III de 50 o 100 ml cerradas herméticamente con tapones de rosca a prueba de niños resistentes a manipulaciones.

Ejemplos

Ejemplo 1

35 El propósito de este experimento era evaluar la palatabilidad y la aceptabilidad de composiciones similares al producto comercial "solución de gotas orales Tramal®" (es decir, la composición A1) frente a composiciones con diferentes concentraciones de ingrediente activo.

40 La composición cuantitativa del producto comercial "solución de gotas orales Tramal®" se abordaba mediante un conjunto de estudios de laboratorio, incluyendo entre otras cosas medidas de HPLC para determinar la concentración de propilenglicol, sorbato potásico y glicerol así como pruebas organolépticas para la determinación de la concentración de los restantes agentes aromatizantes y edulcorantes. Información acerca de la concentración de sacarosa y aceite de ricino hidrogenado polioxilado 40 está disponible públicamente a través del SmPC (resumen de características del producto, por sus siglas en inglés).

45 A continuación, las soluciones de hidrocloreuro de tramadol se prepararon del siguiente modo: Se añadieron agua purificada y propilenglicol a un recipiente bajo agitación continua, hasta disolución completa. Se añadieron sucesivamente al recipiente hidrocloreuro de tramadol, glicerol y aceite de ricino hidrogenado polioxilado 40 bajo agitación continua, hasta disolución completa. También se añadieron sucesivamente sacarina sódica, ciclamato sódico, sacarosa, sorbato potásico, aceite de menta y el aroma bajo agitación continua, hasta disolución completa. Finalmente, el volumen se ajustó con agua purificada. La solución final se cargó en botellas de vidrio de 50 ml.

Tabla 1

Composición	A1	A2	A3
Ingrediente activo	mg/ml		
Hidrocloruro de tramadol	100	20	8
Excipientes	mg/ml		
Sorbato potásico	1,0		
Glicerol	120		
Propilenglicol	150		
Sacarosa	200		
Ciclamato sódico	5,0		
Sacarina sódica	5,0		
Aceite de ricino hidrogenado polioxilado 40	1,0		
Aceite de menta	1,0		
Aroma de anís	1,0		
Agua purificada	c. s. hasta 1 ml		

5

Las soluciones se estudiaron en relación con su sabor básico y regusto después de la administración de 100 mg de hidrocloruro de tramadol. Los resultados de las pruebas de aroma se basaban en el análisis de cinco jueces entrenados que están experimentados en el análisis detallado de aromas. Todas las soluciones se administraron por medio de un vaso y se administraron directamente a la boca y se tragaron, es decir, sin diluirlas en primer lugar con un vehículo líquido antes de su administración.

Tabla 2: Volumen administrado

	Composición A1 (100 mg/ml)	Composición A2 (20 mg/ml)	Composición A3 (8 mg/ml)
Volumen administrado	1 ml	5 ml	12,5 ml

10

Cinco de cinco jueces preferían la composición A2 a la composición A1 puesto que todos apreciaban que el regusto amargo era más intenso en el caso de A1. Así, la composición A2 resultaba proporcionar, para la administración de la misma dosis, un efecto de palatabilidad superior y más coherente que un producto disponible comercialmente de hidrocloruro de tramadol.

15

Por otra parte, cinco de cinco jueces también preferían la composición A2 a la composición A3 puesto que todos apreciaban que el regusto amargo intenso duraba más en el caso de A3 probablemente debido a que se requería administrar directamente a la boca un volumen mayor de solución. Así, se ha encontrado sorprendentemente que la composición A2 proporciona, para la administración de la misma dosis, un efecto de palatabilidad mayor y más coherente que las soluciones que comprenden concentraciones superiores o inferiores de hidrocloruro de tramadol.

Se supone que volúmenes mayores dan lugar a un regusto amargo debido a que algo del ingrediente activo de sabor amargo es retenido en la boca lo suficiente para que entre en contacto con las papilas gustativas de la lengua. Un vehículo líquido que comprenda altas concentraciones de agentes enmascarantes del sabor tales como sacarosa, alditoles, aceites esenciales y edulcorantes parece magnificar este efecto de regusto inaceptable.

5 **Ejemplo 2**

El propósito de este experimento era evaluar la palatabilidad y la aceptabilidad de composiciones similares al producto comercial "solución de gotas orales de Tramadol" (es decir la composición A1') frente a composiciones con diferentes concentraciones de ingrediente activo.

10 La composición cuantitativa del producto comercial "solución de gotas orales de Tramadol" se abordaba mediante un conjunto de estudios de laboratorio, incluyendo entre otras cosas una medida de HPLC para determinar la concentración de sorbato potásico así como pruebas organolépticas para la determinación de la concentración de los restantes agentes aromatizantes y edulcorantes. Información acerca de la concentración de sacarosa está disponible públicamente a través del SmPC.

15 A continuación, las soluciones de hidrocloreto de tramadol se prepararon del siguiente modo: Se añadieron agua purificada e hidrocloreto de tramadol a un recipiente bajo agitación continua, hasta disolución completa. Los excipientes restantes también se añadieron sucesivamente bajo agitación continua, hasta disolución completa. Finalmente, el volumen se ajustó con agua purificada. La solución final se cargó en botellas de vidrio de 50 ml.

Tabla 3

Composición	A1'	A2'	A3'
Ingrediente activo	mg/ml		
Hidrocloreto de tramadol	100	20	8
Excipientes	mg/ml		
Sorbato potásico	1,0		
Sacarosa	200		
Sacarina sódica	5,0		
Polisorbato 20	1,0		
Aceite de menta piperita	2,0		
Aceite de anís	2,0		
Agua purificada	c. s. hasta 1 ml		

20 Las soluciones se estudiaron en relación con su sabor básico y regusto después de la administración de 100 mg de hidrocloreto de tramadol. Los resultados de las pruebas de aroma se basaban en el análisis de cinco jueces entrenados que están experimentados en el análisis detallado de aromas. Todas las soluciones se administraron por medio de un vaso y se administraron directamente a la boca y se tragaron, es decir, sin diluirlas en primer lugar con un vehículo líquido antes de su administración.

25 **Tabla 4: Volumen administrado**

	Composición A1' (100 mg/ml)	Composición A2' (20 mg/ml)	Composición A3' (8 mg/ml)
Volumen administrado	1 ml	5 ml	12.5 ml

5 Cinco de cinco jueces preferían la composición A2' a la composición A1 puesto que todos apreciaban que el regusto amargo era más intenso en el caso de A1'. Así, la composición A2' resultaba proporcionar, para la administración de la misma dosis, un efecto de palatabilidad superior y más coherente que un producto disponible comercialmente de hidrocioruro de tramadol.

10 Por otra parte, cinco de cinco jueces también preferían la composición A2' a la composición A3' puesto que todos apreciaban que el regusto amargo intenso duraba más en el caso de A3' probablemente debido a que se requería administrar directamente a la boca un volumen mayor de solución. Así, se ha encontrado sorprendentemente que la composición A2' proporciona, para la administración de la misma dosis, un efecto de palatabilidad mayor y más coherente que las soluciones que comprenden concentraciones superiores o inferiores de hidrocioruro de tramadol.

15 Se cree que volúmenes mayores dan lugar a un regusto amargo debido a que algo del ingrediente activo de sabor amargo es retenido en la boca lo suficiente para que entre en contacto con las papilas gustativas de la lengua. Un vehículo líquido que comprenda altas concentraciones de agentes enmascarantes del sabor tales como sacarosa, aceites esenciales y edulcorantes parece magnificar este efecto de regusto inaceptable.

Ejemplo 3

El propósito de este experimento era evaluar la solubilidad y palatabilidad de composiciones con concentraciones relativamente altas de excipientes enmascarantes del sabor pero sin el uso de tensioactivos o codisolventes.

20 Las composiciones de hidrocioruro de tramadol se prepararon del siguiente modo: Se añadió agua purificada a un recipiente. Se añadieron sucesivamente al recipiente hidrocioruro de tramadol, glicerol y sorbato potásico bajo agitación continua, hasta disolución completa. También se añadieron sucesivamente los excipientes restantes bajo agitación continua, hasta disolución completa. Finalmente, el volumen se ajustó con agua purificada. La solución final se cargó en botellas de vidrio de 50 ml.

Tabla 5

Composición	B1	B2
Ingrediente activo	mg/ml	
Hidrocioruro de tramadol	8	8
Excipientes	mg/ml	
Sorbato potásico	1,0	1,0
Glicerol	200	200
Sorbitol	75	100
Aceite de menta piperita	5.0	-
Ciclamato sódico	2,5	2,5
Sacarina sódica	2,5	2,5
Aroma de anís	2,0	2,0
Agua purificada	c. s. hasta 1 ml	

25 La metodología de análisis descriptivo adoptada en este caso se caracteriza en la siguiente Tabla 6. Los resultados de la prueba se ilustran en la siguiente Tabla 7.

Tabla 6: Escala de aroma

Escala	de 0 a 1	de 1,1 a 3	de 3,1 a 6	de 6,1 a 9	de 9,1 a 12,0	de 12,1 a 15
Descripción para el regusto dulce	Muy ligero (Desagradable)	Ligero (Desagradable)	Ligero a moderado (Aceptable)	Moderado (Aceptable)	Moderado a alto (Aceptable)	Alto (Desagradable)
Descripción para el regusto amargo	Muy ligero (Aceptable)	Ligero (Aceptable)	Ligero a moderado (Aceptable)	Moderado (Desagradable)	Moderado a alto (Desagradable)	Alto (Desagradable)

Se menciona que, aunque una intensidad del regusto dulce menor de 12,0 se considera aceptable, cuando es mayor de 12,0, se revela una sensación “almibarada” bastante desagradable.

5 **Tabla 7**

		Composición B1 (8 mg/ml)	Composición B2 (8 mg/ml)
Volumen administrado		12,5 ml	12,5 ml
Apariencia de la solución		<i>Turbia, precipitación</i>	<i>Turbia, precipitación</i>
Intensidad del regusto después de administrarse directamente a la boca, sin diluir en primer lugar con un vehículo líquido	Amargo	5,7	6,8
	Dulce	12,5	13,1

10 Los resultados de la Tabla 7 indican que las concentraciones relativamente altas de agentes enmascarantes del sabor que son necesarias para enmascarar el amargor del hidrocloreto de tramadol incluso a baja concentración de 8 mg/ml provocan un efecto negativo sobre la solubilidad, dando como resultado la formación de una suspensión, con la presencia de partículas visibles que se hacen evidentes durante la producción. Por otra parte, ambas composiciones de la Tabla 7 exhiben un regusto dulce desagradable.

Ejemplo 4

15 Estos líquidos orales de hidrocloreto de tramadol se prepararon del siguiente modo: Se añadió agua purificada a un recipiente. Se añadieron al recipiente glicerol y propilenglicol bajo agitación continua, hasta disolución completa. Se añadieron sucesivamente al recipiente hidrocloreto de tramadol y aceite de ricino hidrogenado polioxilado 40 (si está presente) bajo agitación continua. Se añadieron sucesivamente sacarina sódica, ciclamato sódico, sorbato potásico y el aroma bajo agitación continua, hasta disolución completa. Finalmente, el volumen se ajustó con agua purificada.

Tabla 8

Composición	C1	C2	D1	D2
Sustancia activa	mg/ml			
Hidrocloreto de tramadol	20	8	20	8

Excipientes	mg/ml			
	Sorbato potásico	1,0	1,0	1,0
Glicerol	100	100	75	200
Propilenglicol	25	25	25	25
Ciclamato sódico	2,5	2,5	1,0	2,5
Sacarina sódica	2,5	2,5	1,0	2,5
Aceite de ricino hidrogenado polioxilado 40	1,0	1,0	-	-
Aroma de anís	1,0	1,0	0,25	1,0
Agua purificada	c. s. hasta 1 ml		c. s. hasta 1 ml	

Las composiciones se estudiaron en relación con su regusto después de la administración de 100 mg de hidrocloreuro de tramadol. Los resultados de la prueba de aroma se basaban en el análisis de cinco jueces entrenados que están experimentados en el análisis detallado de aromas.

- 5 La metodología de análisis descriptivo adoptada se caracteriza en la Tabla 6 del Ejemplo 3. Los resultados de la prueba se ilustran en las siguientes Tablas 9a y 9b.

Tabla 9a

		Composición C1 (20 mg/ml)	Composición C2 (8 mg/ml)
Volumen administrado		5 ml	12,5 ml
Apariencia de la solución		<i>Solución transparente</i>	<i>Solución transparente</i>
Intensidad del regusto después de administrarse directamente a la boca, sin diluir en primer lugar con un vehículo líquido	Amargo	4,8	7,9
	Dulce	11,7	12,8

Tabla 9b

		Composición D1 (20 mg/ml)	Composición D2 (8 mg/ml)
Volumen administrado		5 ml	12,5 ml

Apariencia de la solución		<i>Solución transparente</i>	<i>Turbia, precipitación</i>
Intensidad del regusto después de administrarse directamente a la boca, sin diluir en primer lugar con un vehículo líquido	Amargo	4,3	6,9
	Dulce	10,5	12,2

5 De forma interesante, cuando la concentración de hidroclicloruro de tramadol sea tan baja como 8 mg/ml, se requerirá que un volumen de solución de 12,5 ml se administre directamente a la boca, lo que da lugar a un regusto amargo puesto que algo del ingrediente activo de sabor amargo es retenido en la boca lo suficiente para entrar en contacto con las papilas gustativas de la lengua.

10 Los resultados de la tabla 9b indican que las concentraciones relativamente altas de agentes enmascarantes del sabor que son necesarias para enmascarar el amargor del hidroclicloruro de tramadol incluso a una concentración de 8 mg/ml provocan un efecto negativo sobre la solubilidad, dando como resultado la formación de una suspensión, con la presencia de partículas visibles que se hacen evidentes durante la producción. De ahí que se considere necesario el uso de tensioactivos iniónicos o codisolventes a fin de vencer los problemas de solubilidad.

Por otra parte, las composiciones de hidroclicloruro de tramadol proporcionan un resultado aceptable a la concentración de 20 mg/ml de hidroclicloruro de tramadol. A este nivel de concentración, las composiciones presentan un excelente efecto enmascarante del sabor mientras que al mismo tiempo se permite la selección óptima de la concentración de excipientes enmascarantes del sabor al nivel más bajo factible.

15 Ejemplo 5

La Tabla 10 muestra composiciones de solución oral preferidas según la presente invención.

20 Estas composiciones de hidroclicloruro de tramadol se prepararon del siguiente modo: Se añadió agua purificada a un recipiente. Se añadieron al recipiente maltitol, xilitol, propilenglicol (si está presente) y sacarosa (si está presente) bajo agitación continua, hasta disolución completa. Se añadió al recipiente hidroclicloruro de tramadol bajo agitación continua. Se añadieron sucesivamente sacarina sódica, metilparahidroxibenzoato sódico y el aroma bajo agitación continua, hasta disolución completa. Finalmente, el volumen se ajustó con agua purificada.

Tabla 10

	Composición			
	I	II	III	IV
Ingrediente activo	mg/ml			
Hidroclicloruro de tramadol	16	25	20	25
Excipientes	mg/ml			
Maltitol	20	25	15	15
Xilitol	20	25	15	15
Sacarosa	-	-	-	15
Propilenglicol	-	25	25	25
Sacarina sódica	0,5	0,5	1,0	0,5
Metilparahidroxibenzoato sódico	0,5	0,5	0,5	0,5

ES 2 887 625 T3

Aroma de frambuesa	0,5	1,0	1,0	1.0
Agua purificada	c. s. hasta 1 ml	c. s. hasta 1 ml	c. s. hasta 1 ml	c. s. hasta 1 ml

5 Las soluciones se estudiaron en relación con su regusto después de la administración de 100 mg de hidrocóloruro de tramadol. Los resultados de las pruebas de aroma se basaban en el análisis de cinco jueces entrenados que están experimentados en el análisis detallado de aromas. Todas las soluciones se administraron por medio de una jeringa oral con incrementos de 0,25 ml y se administraron directamente a la boca y se tragaron, es decir, sin diluirlas en primer lugar con un vehículo líquido antes de su administración.

La metodología de análisis descriptivo adoptada en este caso se caracteriza en la Tabla 6 del Ejemplo 3. Los resultados de la prueba se ilustran en la siguiente Tabla 11.

Tabla 11

		Composición			
		I	II	III	IV
Volumen administrado		6,25 ml	4 ml	5 ml	4 ml
Intensidad del regusto después de administrarse directamente a la boca, sin diluir en primer lugar con un vehículo líquido	Amargo	3,1	3,6	3,4	3,4
	Dulce	10,7	9,4	10,2	11,4

REIVINDICACIONES

1. Solución farmacéutica oral que comprende de 10 mg/ml a 40 mg/ml de hidroclicloruro de tramadol como el único ingrediente activo y un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, en donde la solución comprende uno o más polioles, en donde la concentración total de polioles es de 5 mg/ml a 200 mg/ml y en donde la solución está libre de azúcares.
2. Solución farmacéutica oral según la reivindicación 1, en donde la concentración total de polioles es de 20 mg/ml a 150 mg/ml.
3. Solución farmacéutica oral según la reivindicación 1 o 2, en donde el uno o más polioles se seleccionan de alditoles, propilenglicol y poli(alcohol vinílico).
4. Solución farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el uno o más polioles se seleccionan de glicerol, maltitol, sorbitol, xilitol, eritritol, isomalt y lactitol.
5. Solución farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4, en donde el uno o más polioles se seleccionan de glicerol, maltitol, sorbitol y xilitol.
6. Solución farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el uno o más polioles se seleccionan de maltitol y xilitol.
7. Solución farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la concentración de hidroclicloruro de tramadol es de 20 mg/ml a 30 mg/ml.
8. Solución farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde los azúcares se seleccionan de sacarosa, glucosa, dextrosa, fructosa y galactosa.
9. Solución farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la solución está libre de aceites esenciales, aceite de ricino, aceites de ricino modificados, etanol, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, copolividona y monolaurato de sorbitano.
10. Solución farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende agua.
11. Solución farmacéutica oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para el uso en un método de tratamiento en el que la solución se administra oralmente sin diluirla en primer lugar con un vehículo líquido.