



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 159 591**

⑤① Int. Cl.⁷: A61K 31/135

A61K 9/16

A61K 9/20

⑫

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **95114527.5**

⑧⑥ Fecha de presentación: **29.04.1994**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **0 699 436**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **06.03.1996**

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

③⑩ Prioridad: **10.05.1993 DE 43 15 525**
23.11.1993 GB 9324045
09.03.1994 GB 9404544
14.03.1994 GB 9404928

④⑤ Fecha de la publicación de la mención BOPI:
16.10.2001

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de patente:
16.10.2001

⑦③ Titular/es: **Euro-Celtique S.A.**
122 Boulevard de la Petrusse
Luxemburg, LU

⑦② Inventor/es: **Miller, Ronald Brown;**
Leslie, Stewart Thomas;
Malkowska, Sandra Therese Antoinette;
Smith, Kevin John;
Wimmer, Walter;
Winkler, Horst;
Hahn, Udo y
Prater, Derek Allan

⑦④ Agente: **Ungría López, Javier**

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).

DESCRIPCION

Composición de liberación controlada.

5 La presente invención se refiere a una preparación de liberación controlada para administración oral, a procesos para su preparación y a su uso médico. En particular, la invención se refiere a una preparación de liberación controlada constando de tramadol o de una sal farmacéuticamente admisible del mismo.

10 El tramadol, el cual tiene el nombre químico (\pm) - trans - 2 - [(dimetilamino)metil] - 1 - (3 - metoxifenil)ciclohexanol, es un analgésico opiáceo activo oralmente. Las preparaciones de liberación convencional en forma de cápsulas, gotas y supositorios conteniendo tramadol, o más concretamente su sal de clorhidrato, han estado disponibles comercialmente durante muchos años para su uso en el tratamiento de dolor moderado a severo; tales preparaciones, sin embargo, no proporcionan una liberación controlada del tramadol. Además, a pesar del uso del tramadol desde hace mucho tiempo, no se han descrito en la bibliografía, ni siquiera anteriormente, preparaciones de liberación controlada, para administración oral, 15 conteniendo tramadol como principio activo.

EP 147.780 se refiere a una liberación de fármacos, y menciona el tramadol.

20 Es un objeto de la presente invención proporcionar una preparación oral de tramadol de liberación controlada, apropiada para su administración cada doce horas como mínimo (por ejemplo, hasta cada veinticuatro horas) para el tratamiento del dolor.

25 Por lo tanto, la presente invención proporciona una preparación de liberación controlada constando de tramadol, o de una sal farmacéuticamente admisible del mismo, para su administración oral.

Las sales de tramadol farmacéuticamente admisibles, apropiadas para su uso según la presente invención, son aquellas conocidas convencionalmente en la técnica tales como sales de adición de ácido farmacéuticamente admisibles. Se prefiere, particularmente, la sal de clorhidrato.

30 Una preparación de liberación controlada según la presente invención es una que logra la liberación lenta de un fármaco durante un periodo de tiempo prolongado, de ese modo prolongando la duración de la acción del fármaco sobre esa lograda mediante liberación convencional. Tal preparación mantiene una concentración de fármaco en sangre, dentro del intervalo terapéutico, durante 12 horas o más.

35 De este modo, según la invención, se proporciona una preparación oral de liberación controlada de tramadol, o de una sal del mismo farmacéuticamente admisible, eficaz para el tratamiento de dolor moderado a severo, durante 12 horas o más, en donde:

40 (A) la preparación oral de liberación controlada consta de tramadol, o de una sal de tramadol farmacéuticamente admisible, incorporado en una matriz de liberación controlada que incluye uno o más materiales seleccionados de (a) hidrocarburos C_8 - C_{50} digeribles, sustituidos o no sustituidos, tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, aceites minerales o vegetales o ceras y (b) polialquilenglicoles; o

45 (B) la preparación oral de liberación controlada consta de tramadol, o de una sal de tramadol farmacéuticamente admisible, en una matriz de liberación controlada en forma de multimacropartículas, incluyendo la matriz un soporte o diluyente hidrófobo fundible teniendo un punto de fusión de 35° a $140^\circ C$, o un comprimido obtenido comprimiendo dichas multimacropartículas; o

50 (C) la preparación oral de liberación controlada consta de tramadol, o de una sal de tramadol farmacéuticamente admisible, incorporado en una matriz de liberación normal que es un esferoide comprendiendo el tramadol, o una sal del mismo farmacéuticamente admisible, y un agente de esferoidización, teniendo el esferoide un recubrimiento de liberación controlada elegido de ceras insolubles en agua, poli- 55 metacrilatos insolubles en agua y celulosas insolubles en agua.

Los presentes inventores han descubierto que, para permitir la liberación controlada de tramadol durante al menos un periodo de doce horas siguientes a su administración oral, la velocidad de liberación *in vitro* corresponde, preferentemente, a la siguiente proporción en % de tramadol liberado:

60

ES 2 159 591 T3

TABLA 1

Tiempo (H)	% Liberado
1	0-50
2	0-75
4	3-95
8	10-100
12	20-100
16	30-100
24	50-100
36	> 80

Otra preparación preferida, especialmente apropiada para administrar dos veces al día, tiene una velocidad de liberación *in vitro* correspondiente a la siguiente proporción en % de tramadol liberado:

TABLA 2

Tiempo (H)	% Liberado
1	20-50
2	40-75
4	60-95
8	80-100
12	90-100

Todavía otra preparación preferida, particularmente apropiada para administrar una vez al día, tiene una velocidad de liberación *in vitro* correspondiente a la siguiente proporción en % de tramadol liberado:

TABLA 3

Tiempo (H)	% Liberado
1	0-50
2	0-75
4	10-95
8	35-100
12	55-100
16	70-100
24	> 90

Una preparación aun más preferida según la invención, también particularmente apropiada para administrar una vez al día, tiene una relación de liberación *in vitro* correspondiente a la siguiente proporción en % de tramadol liberado:

ES 2 159 591 T3

TABLA 4

	Tiempo (H)	% Liberado
5	1	0-30
	2	0-40
10	4	3-55
	8	10-65
15	12	20-75
	16	30-88
20	24	50-100
	36	> 80

Más preferiblemente, una preparación para administrar una vez al día tiene una velocidad de liberación *in vitro* sustancialmente como sigue:

TABLA 5

	Tiempo (H)	% Liberado
30	1	10-30
	2	17-37
35	4	27-47
	8	40-60
40	12	49-69
	16	57-77

Otra velocidad de disolución *in vitro* preferida en la liberación de la preparación de liberación controlada, para su administración dos veces al día según la invención, está entre el 5 y el 50 % (en peso) de tramadol liberado después de 1 hora, entre el 10 y el 75 % (en peso) de tramadol liberado después de 2 horas, entre el 20 y el 95 % (en peso) de tramadol liberado después de 4 horas, entre el 40 y el 100 % (en peso) de tramadol liberado después de 8 horas, más del 50 % (en peso) de tramadol liberado después de 12 horas, más del 70 % (en peso) de tramadol liberado después de 18 horas y más del 80 % (en peso) de tramadol liberado después de 24 horas.

Además, en el caso de una preparación de liberación controlada para su administración dos veces al día se prefiere que, después de las 8 horas siguientes a su administración oral, se absorba *in vivo* entre el 70 y el 95 % (en peso) de tramadol, se absorba entre el 77 y el 97 % (en peso) de tramadol después de 10 horas, y se absorba entre el 80 y el 100 % (en peso) de tramadol después de 12 horas.

Una formulación según la invención, apropiada para administrar dos veces al día, puede tener un tmax de 1'5 a 8 horas, preferentemente 2 a 7 horas, y un valor W₅₀ en el intervalo de 7 a 16 horas.

Una formulación según la invención, apropiada para administrar una vez al día, puede tener un tmax de 3 a 6 horas, preferentemente 4 a 5 horas, y un valor W₅₀ en el intervalo de 10 a 33 horas.

ES 2 159 591 T3

El parámetro W_{50} define la amplitud del perfil en plasma al 50 % de la C_{max} , esto es, la duración durante la cual las concentraciones en plasma son iguales o mayores del 50 % de la concentración máxima. El parámetro se determina por interpolación lineal de los datos observados, y representa la diferencia en tiempo entre el primer (o único) cruzamiento de la pendiente ascendente y el último (o único) cruzamiento de la pendiente descendente en el perfil en plasma.

Las velocidades de liberación *in vitro* aquí son, excepto donde se especifique lo contrario, aquellas obtenidas por medición utilizando el Método Paddle Ph. Eur. a 100 rpm en 900 ml de ácido clorhídrico 0'1N, a 37°C, y utilizando detección por UV a 270 nm.

La preparación de liberación controlada según la invención contiene, preferentemente, una cantidad analgésicamente eficaz de tramadol, o de una sal farmacéuticamente admisible del mismo, convenientemente en el intervalo de 50 a 400 mg, especialmente 100, 200, 300 ó 400 mg (calculados como clorhidrato de tramadol) por unidad de dosificación.

La preparación de liberación controlada según la invención puede presentarse, por ejemplo, como gránulos, esferoides, gránulos recubiertos, multimacropartículas, cápsulas, comprimidos, sobres, suspensiones de liberación controlada, o en cualquier otra forma apropiada de dosificación incorporando tales gránulos, esferoides, gránulos recubiertos o multimacropartículas.

El principio activo en la preparación según la invención puede ser incorporado apropiadamente en una matriz. Esta puede ser cualquier matriz que proporcione tramadol con liberación controlada durante al menos un periodo de doce horas y, preferentemente, que proporcione velocidades de disolución *in vitro* y velocidades de absorción *in vivo* de tramadol dentro de los intervalos especificados anteriormente. Preferentemente, la matriz es una matriz de liberación controlada. Alternativamente, se pueden utilizar matrices de liberación normal teniendo un recubrimiento que proporcione liberación controlada del principio activo.

Los materiales apropiados para su inclusión en una matriz de liberación controlada incluyen

- a) hidrocarburos de cadena larga (C_8 - C_{50} , especialmente C_{12} - C_{40}) digeribles, sustituidos o no sustituidos, tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, aceites minerales y vegetales y ceras. Se prefieren hidrocarburos teniendo un punto de fusión entre 25° y 90°C. De estos materiales de hidrocarburos de cadena larga, se prefieren alcoholes (alifáticos) grasos. La preparación puede contener, convenientemente, hasta el 60 % (en peso) de, al menos, un hidrocarburo digerible de cadena larga.
- b) Polialquilenglicoles. La preparación puede contener, convenientemente, hasta el 60 % (en peso) de uno o más polialquilenglicoles.

Una matriz de liberación controlada particularmente apropiada consta de una o más alquilcelulosas y uno o más alcoholes alifáticos C_{12} - C_{36} . La alquilcelulosa es, preferentemente, alquilcelulosa C_1 - C_6 , etilcelulosa especialmente. La preparación de liberación controlada según la invención contiene, preferentemente, del 1 al 20 % (en peso), especialmente del 2 al 15 % (en peso) de una o más alquilcelulosas.

El alcohol alifático puede ser, convenientemente, alcohol laurílico, alcohol mirístico o alcohol esteárico, pero se prefiere alcohol cetílico, o más preferentemente, alcohol cetosteárico. La preparación de liberación controlada contiene, apropiadamente, del 5 al 30 % (en peso) de alcohol alifático, especialmente del 10 al 25 % (en peso) de alcohol alifático.

Opcionalmente, la matriz de liberación controlada también puede contener otros ingredientes farmacéuticamente admisibles, los cuales son convencionales en la técnica farmacéutica, tales como diluyentes, lubricantes, aglutinantes, ayudantes de granulación, colorantes, saborizantes, surfactantes, ajustadores del pH, antiadherentes y deslizantes, por ejemplo, sebacato de dibutilo, hidróxido amónico, ácido oleico y sílice coloidal.

La preparación de liberación controlada según la invención puede ser, convenientemente, una película recubierta utilizando cualquier material de recubrimiento de película convencional en la técnica farmacéutica. Preferentemente, se utiliza un recubrimiento de película acuoso.

Alternativamente, la preparación de liberación controlada según la invención puede constar de una matriz de liberación normal teniendo un recubrimiento de liberación controlada. Preferentemente, la preparación consta de esferoides recubiertos de película conteniendo el principio activo y un agente de

esferoidización.

El agente de esferoidización puede ser cualquier material apropiado, farmacéuticamente admisible, que pueda ser esferoidizado conjuntamente con el principio activo para formar esferoides. Un agente de esferoidización preferido es la celulosa microcristalina. La celulosa microcristalina utilizada puede ser convenientemente, por ejemplo, Avicel PH 101 o Avicel PH 102 (marcas registradas por FMC Corporation).

Opcionalmente, los esferoides pueden contener otros ingredientes convencionales, farmacéuticamente admisibles, en la técnica farmacéutica tales como aglutinantes, agentes aumentadores de volumen y colorantes. Los aglutinantes apropiados incluyen polímeros hidrosolubles, hidroxialquilcelulosas hidrosolubles tales como hidroxipropilcelulosa, o polímeros insolubles en agua (los cuales pueden contribuir también a las propiedades de liberación controlada) tales como polímeros o copolímeros acrílicos, por ejemplo, etilcelulosa. Los agentes aumentadores de volumen incluyen la lactosa.

Los esferoides son recubiertos con un material que permita la liberación del principio activo a una velocidad controlada en un medio acuoso. Los materiales apropiados de recubrimiento de liberación controlada incluyen ceras insolubles en agua y polímeros tales como polimetacrilatos (por ejemplo, polímeros Eudragit, marca registrada), o celulosas insolubles en agua, particularmente etilcelulosa. Opcionalmente, se pueden incluir polímeros hidrosolubles tales como polivinilpirrolidona o celulosas hidrosolubles tales como hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa. Opcionalmente, se pueden añadir otros agentes hidrosolubles tales como polisorbato 80.

Alternativamente, el fármaco puede ser recubierto en cuentas inertes sin par, y las cuentas cargadas con el fármaco recubiertas con un material que permita el control de la liberación del principio activo en el medio acuoso.

La preparación de liberación controlada se puede preparar mediante un proceso comprendiendo el incorporar tramadol, o una sal farmacéuticamente admisible del mismo, en una matriz de liberación controlada, por ejemplo mediante

- (a) granulando una mezcla comprendiendo tramadol, o una sal farmacéuticamente admisible del mismo, y una o más alquilcelulosas.
- (b) mezclando los gránulos conteniendo alquilcelulosa con uno o más alcoholes alifáticos C₁₂-C₃₆; y, opcionalmente,
- (c) formando y comprimiendo los gránulos, y recubriendo con película, si se desea; o
- (d) granulando una mezcla constando de tramadol, o una sal farmacéuticamente admisible del mismo, lactosa y una o más alquilcelulosas con uno o más alcoholes alifáticos C₁₂-C₃₆; y, opcionalmente,
- (e) formando y comprimiendo los gránulos, y recubriendo con película, si se desea.

La preparación de liberación controlada según la invención se puede preparar también en forma de esferoides recubiertos de película mediante

- (a) granulando la mezcla constando de tramadol, o una sal farmacéuticamente admisible del mismo, y un agente de esferoidización;
- (b) extruyendo la mezcla granulada para dar un producto extruido;
- (c) esferoidizando el producto extruido hasta que se formen esferoides; y
- (d) recubriendo los esferoides con un recubrimiento de película.

Una forma de dosis unitaria preferida según la invención consta de una cápsula llena con partículas de liberación controlada en forma de multimacropartículas matriz comprendiendo, esencialmente, el principio activo, un soporte o diluyente fundible hidrófobo y, opcionalmente, un modificador de liberación hidrófilo. En concreto, las partículas de liberación controlada son preparadas, preferentemente, mediante un proceso que comprende el hacer una mezcla de principio activo seco y materiales fundibles de control de la liberación, seguido por trabajar mecánicamente la mezcla en un mezclador de alta velocidad, con una potencia energética suficiente para fundir o ablandar el material fundible, por lo que se forman partículas con el principio activo. Las partículas resultantes, después de enfriar, son tamizadas convenientemente

ES 2 159 591 T3

para dar partículas teniendo una distribución granulométrica de 0'1 a 3'0 mm, preferentemente 0'25 a 2'0 mm. Abajo se describe un ejemplo según la invención, el cual es apropiado para la producción comercial de unidades de dosificación.

5 Utilizando tal técnica de procesamiento se ha descubierto que, para lograr más fácilmente las características deseadas de liberación (*in vivo* e *in vitro*, como se discutió antes) la composición a procesar debería comprender dos ingredientes esenciales, a saber:

(a) tramadol o sal del mismo; y

10 (b) soporte o diluyente fundible hidrófobo; opcionalmente junto con

(c) un componente de control de la liberación constando de un material fundible hidrosoluble o un material en macropartículas soluble o insoluble, orgánico o inorgánico.

15 Hemos descubierto que la cantidad total de tramadol, o sal farmacéuticamente admisible del mismo, en la composición puede variar dentro de amplios límites, por ejemplo desde el 10 al 90 % en peso del mismo.

20 El componente fundible hidrófobo (b) debería ser un material hidrófobo tal como una cera o aceite natural o sintético, por ejemplo aceite vegetal hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, cera microcristalina, cera de abeja, cera de carnauba o monoestearato de glicerilo, y tenga, convenientemente, un punto de fusión de 35° hasta 140°C, preferentemente 45° hasta 110°C.

25 El componente modificador de la liberación (c), cuando sea un material fundible hidrosoluble, es, convenientemente, un polietilenglicol y, cuando sea un material en macropartículas, es, convenientemente, un material farmacéuticamente admisible tal como fosfato dicálcico o lactosa.

Otro proceso preferido para la fabricación de una formulación según la invención comprende:

30 (a) trabajar mecánicamente, en un mezclador de alta velocidad, una mezcla de tramadol, o una sal farmacéuticamente admisible del mismo, en forma de macropartículas, y un soporte o diluyente fundible hidrófobo en macropartículas teniendo un punto de fusión de 35° hasta 140°C y, opcionalmente, un componente de control de la liberación constando de un material fundible hidrosoluble, o un material en macropartículas soluble o insoluble, orgánico o inorgánico, a una velocidad y potencia energética que permita que el soporte o diluyente se fundan o ablanden, por lo que se formen aglomerados.

(b) romper los aglomerados más grandes para dar granos de liberación controlada; y

40 (c) continuar trabajando mecánicamente con, opcionalmente, una adición complementaria, de bajo porcentaje, del soporte o diluyente.

(d) repetir, opcionalmente, las etapas (c) y, posiblemente, (b) una o más veces.

45 Este proceso es capaz de dar un alto rendimiento (por encima del 80 %) de partículas en una distribución granulométrica deseada, con una deseada uniformidad de velocidad de liberación de tramadol o sal del mismo.

50 Se pueden tamizar las partículas resultantes para eliminar cualquier material sobre o infragranulado, luego formadas en las unidades de dosificación deseadas mediante, por ejemplo, encapsulación en cápsulas de gelatina dura conteniendo la dosis necesaria de la sustancia activa, o por formación en comprimidos.

55 En este método según la invención, preferentemente se añade todo el tramadol, o sal del mismo, en la etapa (a) junto con una mayor porción del material fundible hidrófobo de control de la liberación utilizado. Preferentemente, la cantidad de material fundible hidrófobo de control de la liberación añadida en la etapa (a) está entre el 10 % y el 90 % p/p de la cantidad total de ingredientes añadidos en la operación completa de fabricación, más preferentemente entre el 20 % y el 70 % p/p.

60 La etapa (a) del proceso se puede llevar a cabo en mezcladores convencionales de alta velocidad con interior de acero inoxidable estándar, por ejemplo, un mezclador Collette Vactron 75 o equivalente. La mezcla se procesa hasta que se alcance una temperatura en el lecho de unos 40°C o superior, y la mezcla resultante adquiera una textura granular cohesiva, con tamaños de partícula oscilando de 1-3 mm hasta polvo fino en el caso de material original no agregado. Tal material, en el caso de las formas de realización

ES 2 159 591 T3

descritas abajo, tiene la apariencia de aglomerados que, al enfriar por debajo de 40°C, tienen integridad estructural y resistencia al presionar entre los dedos. En este estado, los aglomerados son de tamaño, forma y apariencia irregulares.

5 Preferentemente se deja que los aglomerados se enfríen. La temperatura a la cual enfría no es crítica, y se puede utilizar, convenientemente, una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente hasta 37°C.

10 Los aglomerados se rompen mediante cualquier medio apropiado, el cual triturará los aglomerados demasiado grandes y producirá una mezcla de polvo y pequeñas partículas, preferentemente con un tamaño por debajo de 2 mm. Se prefiere actualmente llevar a cabo la clasificación utilizando un granulador Jackson Crockatt empleando una malla de tamaño apropiado, o un Comil con un tamiz de tamaño apropiado. Hemos descubierto que, si se emplea un tamaño de malla demasiado pequeño en el aparato mencionado anteriormente, la fusión de los aglomerados bajo la acción del batidor o rotor de paletas
15 atascará la malla e impedirá la productividad adicional de la mezcla, reduciéndose así el rendimiento. Se ha encontrado adecuada un tamaño de malla de 12.

El material clasificado se devuelve al mezclador de alta velocidad y se continua el procesamiento. Se cree que esto conduce a la aglutinación de las partículas finas en partículas de distribución granulométrica
20 uniforme.

En una forma preferida del método de la invención, se continúa el procesamiento de los materiales clasificados hasta que los materiales fundibles hidrófobos empiecen a ablandar/fundir y, opcionalmente, luego se añade el material fundible hidrófobo adicional. Se continúa mezclando hasta que la mezcla se
25 ha transformado en partículas de la deseada distribución granulométrica predeterminada.

Para asegurar una potencia energética uniforme en los ingredientes en el mezclador de alta velocidad, se prefiere suministrar al menos parte de la energía mediante energía de microondas.

30 La energía también puede ser distribuida mediante otros medios tales como por una camisa calefactora o vía el rotor de paletas y las cuchillas del rotor del mezclador.

Después de que se hayan formado las partículas, se enfrían o se deja que se enfríen, y después se pueden tamizar para eliminar cualquier material sobre o infragranulado.

35 Las partículas resultantes se pueden utilizar para preparar unidades de dosificación según la invención, en forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas en las maneras conocidas *per se*.

También hemos descubierto que las partículas conteniendo tramadol, o una sal del mismo, producidas mediante un proceso de fusión como se describió en la solicitud PCT/SE93/00225 y en el proceso descrito y reivindicado en nuestra anterior solicitud UK no publicada N° 9324045.5, registrada el 23 de Noviembre de 1993, así como el proceso descrito aquí, son particularmente útiles para su procesamiento en forma de comprimidos.

45 Hemos descubierto que la selección adecuada de los materiales utilizados para formar las partículas y en la compresión, y en las proporciones en las cuales se utilizan, permite un grado de control significativo en la disolución y velocidades de liberación finales del tramadol, o sal del mismo, a partir de los comprimidos formados.

50 Por lo general, para hacer un comprimido según la invención, se mezclarán las partículas, preparadas como se describió antes, con excipientes de compresión, por ejemplo, uno o más de los excipientes estándar tales como diluyentes, lubricantes, agentes de aglutinación, ayudantes del flujo, agentes desintegrantes, agentes tensoactivos o materiales polímeros hidrosolubles.

55 Diluyentes apropiados son, por ejemplo, la celulosa microcristalina, lactosa y fosfato dicálcico. Lubricantes apropiados son, por ejemplo, estearato magnésico y estearilfumarato sódico. Agentes de aglutinación apropiados son, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, polividona y metilcelulosa.

60 Agentes desintegrantes apropiados son el almidón, almidón glicolato sódico, crospovidona y croscarmelosa sódica.

Agentes tensoactivos apropiados son el Poloxamer 180[®], polisorbato 80 y laurilsulfato sódico. Ayu-

dantes del flujo apropiados son el talco y la sílice anhidro coloidal.

Polímeros hidrosolubles apropiados son los PEG con pesos moleculares en el intervalo de 1.000 a 6.000.

5 Para producir comprimidos según la invención, las partículas producidas según la invención pueden ser mezcladas con el(s) excipiente(s) deseado(s). si hubiera alguno, utilizando procedimientos convencionales, por ejemplo, utilizando un mezclador bicono o de cubo, y la mezcla resultante comprimida según un procedimiento convencional de compresión utilizando una matriz de compresión de tamaño apropiado. Los comprimidos se pueden fabricar utilizando máquinas de comprimir convencionales, y en las formas de
10 realización descritas abajo producimos en una máquina Manesty F3 de punzón único o en una máquina de comprimir rotativa Kilian RLE15.

Generalmente hablando hemos descubierto que, incluso con tal agente activo muy hidrosoluble como el tramadol o sal del mismo, los comprimidos formados por compresión, según métodos estándar, dan
15 velocidades de liberación del principio activo muy bajas, por ejemplo, correspondiendo a la liberación por encima de un periodo mayor de 24 horas, mejor dicho, de 36. Hemos descubierto que se puede ajustar el perfil de liberación de varias maneras. Por ejemplo, una mayor carga del fármaco estará asociada con velocidades de liberación aumentadas; el empleo de grandes proporciones del material fundible hidrosoluble en las partículas o de agente tensoactivo en la formulación de compresión también estarán asociadas
20 con una mayor velocidad de liberación del principio activo. Controlando las cantidades relativas de estos ingredientes, es posible ajustar el perfil de liberación del tramadol o sal del mismo.

Para que la invención pueda ser bien entendida, se dan los siguientes ejemplos, únicamente a modo de ilustración. Los Ejemplos 1 a 3 son Ejemplos de Referencia y se refieren a preparaciones según la
25 solicitud matriz 94303128.6.

Ejemplo 1

Se prepararon comprimidos teniendo la formulación siguiente:

30

	mg/comprimido
Clorhidrato de tramadol	100
Lactosa Ph. Eur.	68'0
Etilcelulosa (Surelease® 25 % en sólidos)	15
Agua purificada Ph. Eur.	13'3*
Alcohol cetosteárico Ph. Eur. (cera Dehydag 0)	42'00
Estearato magnésico Ph. Eur.	2'00
Talco purificado Ph. Eur.	3'00
	230'00

45

* eliminada durante el proceso

Se granularon el clorhidrato de tramadol (100 mg) y la lactosa (68 mg), se transfirieron a un granu-
50 lador de lecho fluido y se pulverizaron con etilcelulosa (15 mg) y agua. Luego se secaron los gránulos a 60°C y se pasaron a través de un tamiz de 1 mm.

A los gránulos calentados conteniendo tramadol se añadió alcohol cetosteárico fundido (42 mg) y el conjunto fue mezclado a fondo. Se dejó que los gránulos se enfriaran y se tamizaron a través de un
55 tamiz de 1'6 mm. Se añadieron talco purificado y estearato magnésico y se mezclaron con los gránulos. Después se comprimieron los gránulos.

Los comprimidos se recubrieron con un recubrimiento de película teniendo la formulación dada abajo.

60

ES 2 159 591 T3

	mg/comprimido
Hidroxiopropilmetilcelulosa Ph. Eur. 15 cps. (Methocel E15)	0'770
Hidroxiopropilmetilcelulosa Ph. Eur. 5 cps. (Methocel E5)	3'87
Opaspray M-1-7111B (33 % en sólidos)	2'57
Polietilenglicol 400 USNF	0'520
Talco purificado Ph. Eur.	0'270
Agua purificada Ph. Eur.	55'52*

* eliminada durante el proceso

Ejemplo 2

Se prepararon comprimidos teniendo la formulación siguiente:

	mg/comprimido
Clorhidrato de tramadol	100'0
Lactosa Ph. Eur.	58'0
Etilcelulosa USNF (Ethocel 45 CP)	15'0
Alcohol cetoestearílico Ph. Eur. (cera Dehydag 0)	52'00
Estearato magnésico Ph. Eur.	2'00
Talco purificado Ph. Eur.	3'00

Se granuló una mezcla de clorhidrato de tramadol (100 mg), lactosa (58 mg) y etilcelulosa (15 mg), añadiendo mientras alcohol cetoestearílico (52 mg) fundido, y el conjunto se mezcló a fondo. Se dejó que los gránulos se enfriaran y se tamizaron a través de un tamiz de 1'6 mm. Se añadieron talco purificado y estearato magnésico, y se mezclaron con los gránulos. Luego se comprimieron los gránulos, los cuales fueron recubiertos con un recubrimiento de película teniendo la formulación dada en el Ejemplo 1.

Ejemplo 3

Se fabricaron comprimidos recubiertos de película siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, y teniendo la formulación siguiente:

	mg/comprimido
Clorhidrato de tramadol	100'00
Lactosa Ph. Eur.	70'50
Hidroxietilcelulosa Ph. Eur.	12'50
Alcohol cetoestearílico Ph. Eur.	42'00
Estearato magnésico Ph. Eur.	2'00
Talco purificado Ph. Eur.	3'00

Estudios de disolución in vitro

Se dirigieron estudios de disolución *in vitro* en comprimidos preparados como se describió antes. Se dan los resultados en la Tabla 1.

ES 2 159 591 T3

TABLA 1

% en peso de tramadol liberado

Tiempo (h)	Ejemplo 1	Ejemplo 2*	Ejemplo 3
1	39	35	43
2	52	47	60
4	67	62	84
8	82	78	97
12	90	86	-

5

10

15

20

* medido en el núcleo del comprimido

En una prueba implicando a 12 voluntarios sanos, se encontró que los niveles de tramadol en suero siguientes a la administración de un comprimido según el Ejemplo 2, eran como se ilustró en la Figura 1.

25

Ejemplos 4 y 5

Se prepararon partículas, teniendo las formulaciones dadas en la Tabla II abajo, mediante las etapas de:

30

i. Poner los ingredientes (a) y (c) (peso total del lote: 0.7 kg) en la cuba de un Mezclador Collette Gral (o equivalente) de 10 litros de capacidad equipado con cuchillas mezcladoras y granuladoras de velocidad variable;

35

ii. Mezclar los ingredientes a unas 150-1.000 rpm, aplicando mientras calor hasta que el contenido de la cuba se aglomere.

iii. Clasificar el material aglomerado mediante el paso a través de un Comil y/o Jackson Crockatt para obtener granos de liberación controlada.

40

iv. Calentar y mezclar el material clasificado en la cuba de un Collette Gral de 10 litros, hasta que se formen multimacropartículas uniformes de la distribución granulométrica predeterminada deseada, con un rendimiento mayor del 80%. Esto tarda aproximadamente 5 minutos.

45

v. Descargar las multimacropartículas del mezclador y tamizarlas para separar las multimacropartículas recogidas entre los tamices de 0.5 y 2 mm de abertura.

TABLA II

Ejemplo	4	5
(a) Tramadol ClH (% en peso)	50	75
(b) Aceite vegetal Hidrogenado (% en peso)	50	25

50

55

Ejemplo 6

Se mezclaron muestras de las partículas del Ejemplo 4 con estearato magnésico y talco purificado, utilizando un mezclador bicono o de cubo. Después se comprimió la mezcla utilizando herramienta en forma de cápsula de (1) 14 x 6 mm, (2) 16 x 7 mm o (3) 18.6 x 7.5 mm, en una máquina de comprimir Manesty F3 de punzón único, para dar comprimidos arrojando 200, 300 y 400 mg de ClH de tramadol. Los ingredientes por dosis unitaria equivalían a lo siguiente:

60

ES 2 159 591 T3

TABLA III

Comprimido	mg/Comprimido		
	1	2	3
Ingrediente			
Tramadol ClH	200	300	400
Aceite vegetal hidrogenado	200	300	400
Subtotal	400	600	800
Talco purificado	12'63	18'95	25'26
Estearato magnésico	8'42	12'63	16'84

Se evaluaron los comprimidos mediante la disolución utilizando el Método Paddle Ph. Eur. a 100 rpm, ClH 0'1N.

Para evaluar las partículas no comprimidas, se reemplazó el Paddle Ph. Eur. por un Basket Ph. Eur. modificado.

Se muestran los resultados en la Tabla IV abajo;

TABLA IV

Horas después del inicio del ensayo	Partículas	Comprimido 1	Comprimido 2	Comprimido 3
		% de tramadol ClH liberado		
1	54	16	15	15
2	68	23	20	21
3	76	28	25	25
4	82	32	28	28
6	89	40	35	35
8	93	46	41	40
10	96	50	45	45
12	98	55	49	49
16	100	63	57	56
20	NR	70	63	NR

Estos resultados confirman la eficacia de la compresión al reducir la velocidad de liberación.

ES 2 159 591 T3

Ejemplo 7

Después se comprimieron muestras de las partículas del Ejemplo 5, utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo 3, y los ingredientes por unidad de dosificación ascendieron a:

TABLA V

Comprimido	mg/Comprimido		
	4	5	6
Ingrediente			
Tramadol ClH	200	300	400
Aceite vegetal hidrogenado	66'7	100	133
Subtotal	266'7	400	533
Talco purificado	7'63	11'44	15'25
Estearato magnésico	5'16	7'63	10'17

Los comprimidos y muestras de multimacropartículas no comprimidas (cada muestra conteniendo 400 mg de clorhidrato de tramadol) fueron evaluadas por el método de disolución también descrito antes. Se muestran los resultados en la Tabla VI abajo;

TABLA VI

Horas después del inicio del ensayo	Partículas	Comprimido 4	Comprimido 5	Comprimido 6
	% de tramadol ClH liberado			
1	77	43	40	42
2	92	64	55	56
3	98	75	65	66
4	100	83	72	73
6	102	94	83	84
8	102	100	91	91
10	102	NR	96	97

Estos resultados demuestran que, aumentando la carga del clorhidrato de tramadol muy hidrosoluble (75% p/p en este ejemplo comparado con el 50% p/p en el Ejemplo 6), se puede lograr una velocidad de liberación del principio activo significativamente más rápida.

Ejemplo 8

Se repitió el Ejemplo 4, pero con la siguiente formulación:

Tramadol ClH 200 mg/comprimido
 Aceite vegetal hidrogenado 163'0 mg/comprimido

ES 2 159 591 T3

Las multimacropartículas resultantes fueron mezcladas, como se describió en el Ejemplo 6, con lo siguiente:

5	Talco purificado	11'5 mg/comprimido
	Estearato magnésico	7'66 mg/comprimido

Luego se comprimió la mezcla como se describió en el Ejemplo 6, pero utilizando punzones plano/plano en forma de cápsula cóncava normal de 15 mm x 6'5 mm.

10 Después, los comprimidos resultantes fueron evaluados por el método de disolución descrito antes. Se muestran los resultados en la Tabla V.

15	Horas después del inicio del ensayo	% de tramadol CIH Liberado
	1	20
20	2	27
	3	32
	4	37
25	6	44
	8	50
30	10	55
	12	60
35	16	67
	20	73
40	24	77

45 En una prueba implicando a cinco voluntarios macho sanos, se muestran en la Figura 2 los perfiles en plasma resultantes de administraciones de dosis única del comprimido anterior, en comparación con la administración de una preparación comercial de Tramadol gotas 100 mg.

50

55

60

REIVINDICACIONES

1. Una preparación oral de liberación controlada de tramadol, o de una sal del mismo farmacéuticamente admisible, eficaz para el tratamiento de dolor moderado a severo, durante 12 horas o más, en donde:
- 5
- (A) la preparación oral de liberación controlada consta de tramadol, o de una sal del mismo, incorporado en una matriz de liberación controlada que incluye uno o más materiales seleccionados de (a) hidrocarburos C₈-C₅₀ digeribles, sustituidos o no sustituidos, tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, aceites minerales o vegetales o ceras y (b) polialquilenglicoles; o
- 10
- (B) la preparación oral de liberación controlada consta de tramadol, o de una sal del mismo, en una matriz de liberación controlada y en forma de multimacropartículas, incluyendo la matriz un soporte o diluyente hidrófobo fundible teniendo un punto de fusión de 35° a 140°C, o un comprimido obtenido comprimiendo dichas multimacropartículas; o
- 15
- (C) la preparación oral de liberación controlada consta de tramadol, o de una sal del mismo, incorporado en una matriz de liberación normal que es un esferoide comprendiendo el tramadol, o una sal del mismo farmacéuticamente admisible, y un agente de esferoidización, teniendo el esferoide un recubrimiento de liberación controlada elegido de ceras insolubles en agua, polimetacrilatos insolubles en agua y celulosas insolubles en agua.
- 20
2. Una preparación según la Reivindicación 1, en donde la sal de clorhidrato de tramadol se emplea como la sal farmacéuticamente admisible.
- 25
3. Una preparación según la Reivindicación 1 ó 2, en donde la cantidad de tramadol, o de una sal farmacéuticamente admisible, está en el intervalo de 50 a 400 mg (calculada como clorhidrato de tramadol).
4. Una preparación según la Reivindicación 1, 2 ó 3, en donde en (A) la preparación contiene hasta el 60 % en peso del componente (a).
- 30
5. Una preparación según la Reivindicación 4, en donde el componente (a) incluye un alcohol graso presente en una cantidad del 5 al 30 % en peso de la preparación.
- 35
6. Una preparación según la Reivindicación 5, en donde el alcohol graso se elige de alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol estearílico, alcohol cetílico y alcohol cetosteárico.
7. Una preparación según la Reivindicación 6, en donde el alcohol graso es alcohol cetílico.
- 40
8. Una preparación según cualquier reivindicación precedente, en donde en (A) la matriz incluye una o más alquilcelulosas y uno o más alcoholes alifáticos C₁₂ a C₃₆.
9. Una preparación según la Reivindicación 1, en donde en (B) el soporte o diluyente hidrófobo fundible es una cera o aceite natural o sintético.
- 45
10. Una preparación según la Reivindicación 9, en donde el soporte o diluyente hidrófobo fundible es aceite vegetal hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, cera microcristalina, cera de abejas, cera de carnauba o monoestearato de glicerilo.
- 50
11. Una preparación según cualquiera de las Reivindicaciones 9 ó 10, en donde la matriz incluye además un componente de control de la liberación constando de un material fundible hidrosoluble o un material en macropartículas soluble o insoluble, orgánico o inorgánico.
- 55
12. Una preparación según la Reivindicación 1, 2 ó 3 en donde en (C) los esferoides contienen otros ingredientes farmacéuticamente admisibles tales como un aglutinante, un agente aumentador de volumen y/o un colorante.
13. Una preparación según la Reivindicación 12, en donde el aglutinante es un polímero hidrosoluble, una hidroxialquilcelulosa hidrosoluble o un polímero insoluble en agua.
- 60
14. Una preparación según la Reivindicación 13, en donde el aglutinante que sea un polímero insoluble en agua contribuye también a las propiedades de liberación controlada.

ES 2 159 591 T3

15. Una preparación según la Reivindicación 13, en donde la hidroxialquilcelulosa hidrosoluble es hidroxipropilcelulosa.

16. Una preparación según alguna de las Reivindicaciones 12 a 15, en donde dicho agente aumentador de volumen es lactosa.

17. Una preparación oral de liberación controlada según alguna reivindicación precedente, en donde la velocidad de liberación *in vitro* de tramadol, cuando se mide utilizando el Método Paddle Ph. Eur. a 100 rpm en 900 ml de ácido clorhídrico 0'1N, a 37°C, y utilizando detección por UV a 270 nm, es

Tiempo (h)	% liberado
1	0-50
2	0-75
4	3-95
8	10-100
12	20-100
16	30-100
24	50-100
36	>80

18. Una preparación oral de liberación controlada según alguna reivindicación precedente, en donde la velocidad de liberación *in vitro* de tramadol, cuando se mide utilizando el Método Paddle Ph. Eur. a 100 rpm en 900 ml de ácido clorhídrico 0'1N, a 37°C, y utilizando detección por UV a 270 nm, es

tiempo (h)	% liberado
1	5-50
2	10-75
4	20-95
8	40-100
12	>50
18	>70
24	>80

19. Una preparación oral de liberación controlada según alguna reivindicación precedente, en donde la velocidad de liberación *in vitro* de tramadol, cuando se mide utilizando el Método Paddle Ph. Eur. a 100 rpm en 900 ml de ácido clorhídrico 0'1N, a 37°C, y utilizando detección por UV a 270 nm, es

ES 2 159 591 T3

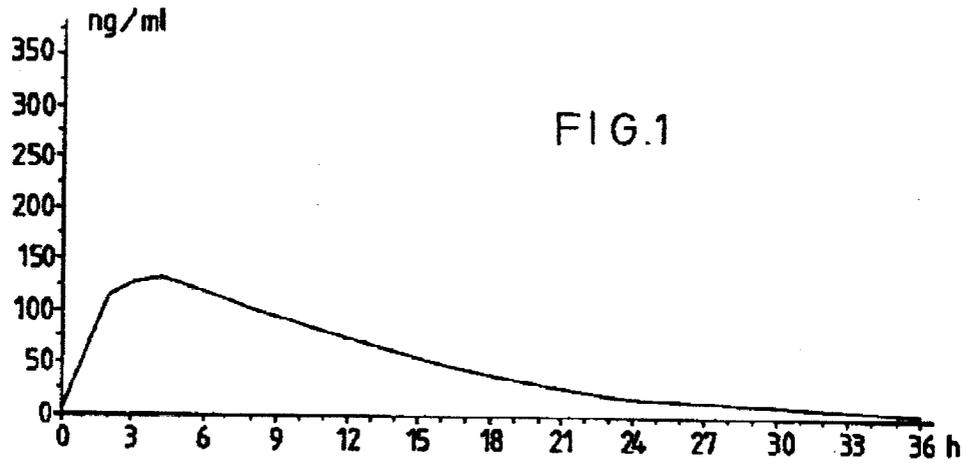
tiempo (h)	% liberado
1	20-50
2	40-75
4	60-95
8	80-100
12	90-100

20. Una preparación oral de liberación controlada según alguna reivindicación precedente, en donde la velocidad de liberación *in vitro* de tramadol, cuando se mide utilizando el Método Paddle Ph. Eur. a 100 rpm en 900 ml de ácido clorhídrico 0'1N, a 37°C, y utilizando detección por UV a 270 nm, es

Tiempo (h)	% liberado
1	10-30
2	17-37
4	27-47
8	40-60
12	49-69
16	57-77

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.



Perfil en plasma promedio (n = 5)

