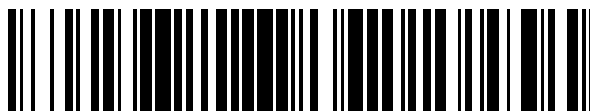


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 729**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/22** (2006.01)

**A61K 9/32** (2006.01)

**A61K 9/36** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03743147 .5**

96 Fecha de presentación: **21.02.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1476138**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.11.2004**

54 Título: **Formulaciones de liberación modificada de al menos una forma de tramadol**

30 Prioridad:  
**21.02.2002 US 357851 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**30.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**30.03.2012**

73 Titular/es:  
**Valeant International (Barbados) SRL  
Welches Christ Church  
Barbados BB17154, BB**

72 Inventor/es:  
**SETH, Pawan y  
MAES, Paul, J.**

74 Agente/Representante:  
**Curell Aguilá, Mireia**

**ES 2 377 729 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**

Formulaciones de liberación modificada de al menos una forma de tramadol.

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a formulaciones de liberación modificada para administración oral, a procedimientos para su preparación, y a su uso médico. En particular, la presente invención se refiere a formulaciones de liberación modificada de al menos una forma de tramadol, seleccionadas dentro del grupo constituido por tramadol, sus mezclas racémicas, sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus combinaciones.

**Antecedentes de la invención**

El tramadol, que se describió por primera vez en la patente de los Estados Unidos nº 3.652.589, es una clase de ésteres de fenol sustituido con cicloalcanol, analgésicos, que tienen un grupo amina básico en el anillo cicloalquílico, y que tienen en el nombre químico trans-(±)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol. Se cree que el tramadol produce un efecto analgésico mediante un mecanismo que no es ni de tipo o completamente opioide ni de tipo no opioide, debido a que los datos clínicos sugieren que el tramadol carece de muchos de los efectos secundarios típicos de los antagonistas de opioides, tales como depresión respiratoria, estreñimiento, tolerancia y riesgo de abuso, pero puede producir sofocos y sudoración. Debido a la combinación de actividad no opioide y opioide, el tramadol es un analgésico muy exclusivo, y se han hecho muchos intentos para preparar formulaciones orales del fármaco.

Las preparaciones convencionales de liberación inmediata en forma de comprimidos, cápsulas, gotas y supositorios que contienen tramadol, o más particularmente su sal de hidrocloreto, han estado comercialmente disponibles durante muchos años para uso en el tratamiento de dolor moderado a grave. La eficacia clínica de las preparaciones de tramadol de liberación inmediata se ha demostrado perfectamente en numerosos estudios de monodosis y de múltiples dosis, obteniendo un 70 % a 90% de los pacientes un alivio satisfactorio del dolor, dependiendo de la etiología del dolor. Las preparaciones de tramadol de liberación inmediata han demostrado eficacia en cirugía obstétrica, ginecológica, ortopédica, abdominal y oral. Las preparaciones de tramadol de liberación inmediata también se han estudiado en ensayos clínicos a largo plazo en pacientes con dolor crónico de etiología variable, incluyendo lumbalgia, osteoartritis, dolor por cáncer, dolor neuropático y dolor ortopédico.

Sin embargo, las preparaciones de tramadol de liberación inmediata no proporcionan una liberación controlada del tramadol. Por ejemplo, en los Estados Unidos hay una formulación de tramadol oral de liberación inmediata comercialmente disponible, de McNeil Pharmaceuticals, con el nombre comercial ULTRAM® como comprimidos de hidrocloreto de tramadol. La 53ª Edición del Physician's Desk Reference, copyright 1999, p. 2255, señala que los niveles pico plasmáticos de tramadol para el producto ULTRAM® se producen a aproximadamente 1,6 horas después de una dosis oral única (100 mg), y a aproximadamente 2,3 horas después de una dosificación oral múltiple (100 mg q.i.d). La semivida corta de eliminación del tramadol necesita dosificar a los pacientes con preparaciones de tramadol de liberación inmediata cada 4-6 horas a fin de mantener niveles óptimos de analgesia en dolor crónico.

Para superar las dificultades asociadas con la frecuencia de dosificación requerida de preparaciones de tramadol de liberación inmediata, se han realizado diversos intentos de formular tramadol en formulaciones de liberación modificada. Por ejemplo, véanse las patentes de los Estados Unidos nºs 5.395.626, 5.474.786, 5.645.858, 5.478.577, 5.591.452, 6.254.887, 5.601.842, 5.580.578, 5.639.476, 5.811.126, 5.849.240, 5.891.471, 5.965.163, 5.958.452, 5.965.161, 5.478.577, 5.580.578, 5.648.096, 5.672.360, 5.811.126, 5.879.705, 5.968.551, 5.980.941, 6.068.858, 6.077.532, 6.077.533 y 6.254.887. Tales preparaciones de tramadol de liberación modificada pretenden controlar la velocidad de liberación del tramadol en el tubo digestivo, con el resultado final de que el tramadol se libere a una velocidad predeterminada, específica.

El documento EP 1.020.186 describe núcleos de comprimidos que comprenden hidrocloreto de tramadol revestido con etilcelulosa.

**55 Sumario de la invención**

Un objetivo de la presente invención consiste en preparar una composición farmacéutica de liberación modificada que comprende al menos una forma de tramadol, según la reivindicación 1.

Un objetivo adicional de la presente invención consiste en preparar una composición farmacéutica de liberación modificada que comprenda al menos una forma de tramadol, en la que la composición es adecuada para administración oral a pacientes, que proporciona alivio efectivo del dolor.

Objetos adicionales y otros objetos de la presente invención se obtendrán por los expertos en la materia a partir del siguiente sumario de la invención y descripción detallada de sus formas de realización.

- 5 Según un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación modificada para administración oral, adecuada para la dosificación oral única, que comprende al menos una forma de tramadol seleccionada de entre el grupo constituido por tramadol, sus mezclas racémicas, sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus combinaciones, en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que la composición farmacéutica, cuando se administra oralmente a un paciente, induce un índice de fluctuación media menor estadísticamente significativo en el plasma que una composición de liberación inmediata de dicha al menos una forma de tramadol, a la vez que mantiene una biodisponibilidad sustancialmente equivalente a la de la composición de liberación inmediata.
- 10 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación modificada para administración oral, adecuada para una dosificación diaria única, que comprende al menos una forma de tramadol seleccionada de entre el grupo constituido por tramadol, sus mezclas racémicas, sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus combinaciones, en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que la composición farmacéutica, cuando se administra oralmente a un paciente, produce una concentración plasmática máxima media ( $C_{max}$ ) de dicha al menos una forma de tramadol que es menor que la producida por una composición farmacéutica de liberación inmediata de dicha al menos una forma de tramadol, y el área bajo la curva de concentración frente al tiempo (AUC) y la concentración plasmática mínima media ( $C_{min}$ ) son sustancialmente equivalentes a los de la composición farmacéutica de liberación inmediata.
- 15 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación modificada para administración oral, adecuada para una dosificación diaria única, que comprende al menos una forma de tramadol seleccionada de entre el grupo constituido por tramadol, sus mezclas racémicas, sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus combinaciones, en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que la composición, cuando se administra oralmente a un paciente, produce una concentración plasmática máxima media ( $C_{max}$ ) de dicha al menos una forma de tramadol que tiene tanto una concentración máxima ( $C_{max}$ ) como un área bajo una curva de concentración plasmática frente al tiempo (AUC) en el intervalo de alrededor de -20% a alrededor de +25% de la producida por una composición farmacéutica de liberación inmediata de dicha al menos una forma de tramadol.
- 20 En una forma de realización de la presente invención, dicha al menos una forma de tramadol es hidrocloreuro de tramadol, y la composición farmacéutica de liberación inmediata es el objeto de la Solicitud de Nuevo Fármaco Aprobada por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos con los números N20281, N75963, N75980, N75974, N76003, N75968, N75983, N76100, N75986, N75960, N75982, N75977, N75981, o N75962.
- 25 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación modificada para administración oral, adecuada para la dosificación diaria única, que comprende al menos una forma de tramadol seleccionada de entre el grupo constituido por tramadol, sus mezclas racémicas, sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus combinaciones, en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, mostrando la composición un perfil de disolución *in vitro* (medido usando el Método de Cesto de USP a 75 rpm en 900 ml de HCl 0,1 N a 37°C) de manera que, después de 2 horas, se libera de alrededor de 0% a alrededor de 30% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, después de 4 horas, se libera de alrededor de 5% a alrededor de 22% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, después de 6 horas, se libera de alrededor de 15% a alrededor de 38% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, y después de 8 horas, se libera más de alrededor de 40% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol.
- 30 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación modificada para administración oral, adecuada para una dosificación diaria única, que comprende al menos una forma de tramadol seleccionada de entre el grupo constituido por tramadol, sus mezclas racémicas, sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus combinaciones, en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, mostrando la composición un perfil de disolución *in vitro* (medido usando el Método de Cesto de USP a 75 rpm en 900 ml de HCl 0,1 N a 37°C) de manera que, después de 2 horas, se libera de alrededor de 2% a alrededor de 10% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, después de 4 horas, se libera de alrededor de 12% a alrededor de 20% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, después de 6 horas, se libera de alrededor de 30% a alrededor de 38% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, después de 8 horas, se libera de alrededor de 48% a alrededor de 56% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, después de 10 horas, se libera de alrededor de 64% a alrededor de 72% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, y después de 12 horas, se libera más de alrededor de 76% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol.
- 35 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación modificada para administración oral, adecuada para una dosificación diaria única, que comprende:
- 40 (i) un núcleo que comprende al menos una forma de tramadol seleccionada de entre el grupo constituido por tramadol, sus mezclas racémicas, sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus combinaciones, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

(ii) un revestimiento que comprende al menos un polímero formador de película insoluble en agua, permeable en agua, al menos un plastificante, y al menos un polímero soluble en agua.

5 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación modificada que comprende:

(i) un núcleo que comprende al menos una forma de tramadol seleccionada de entre el grupo constituido por tramadol, sus mezclas racémicas, sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus combinaciones, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y

10 (ii) un revestimiento que comprende al menos un polímero formador de película insoluble en agua, permeable en agua, al menos un plastificante y al menos un polímero soluble en agua, en el que la proporción del al menos un polímero formador de película insoluble en agua, permeable en agua, varía de alrededor de 20% a alrededor de 90% del peso seco del revestimiento, la proporción del al menos un plastificante varía de alrededor de 5% a alrededor de 30% del peso seco del revestimiento, y la proporción del al menos un polímero soluble en agua varía de alrededor de 10% a alrededor de 75% del peso seco del revestimiento.

15 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación modificada para administración oral, adecuada para la dosificación diaria única, que comprende:

20 (i) un núcleo que comprende al menos una forma de tramadol seleccionada de entre el grupo constituido por tramadol, sus mezclas racémicas, sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus combinaciones, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y

25 (ii) un revestimiento que comprende al menos un polímero formador de película insoluble en agua, permeable en agua, al menos un plastificante y al menos un polímero soluble en agua, en el que la composición presenta un perfil de disolución *in vitro* (medido usando el Método de Cesto de USP a 75 rpm en 900 ml de HCl 0,1 N a 37°C) de manera que, después de 2 horas, se libera de alrededor de 0% a alrededor de 30% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, después de 4 horas, se libera de alrededor de 5% a alrededor de 22% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, después de 6 horas, se libera de alrededor de 15% a alrededor de 38% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, y después de 8 horas, se libera más de alrededor de 40% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol.

35 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación modificada para administración oral, adecuada para la dosificación diaria única, que comprende:

(i) un núcleo que comprende al menos una forma de tramadol seleccionada de entre el grupo constituido por tramadol, sus mezclas racémicas, sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus combinaciones, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y

40 (ii) un revestimiento que comprende al menos un polímero formador de película insoluble en agua, permeable en agua, al menos un plastificante y al menos un polímero soluble en agua, en el que la composición presenta un perfil de disolución *in vitro* (medido usando el Método de Cesto de USP a 75 rpm en 900 ml de HCl 0,1 N a 37°C) de manera que, después de 2 horas, se libera de alrededor de 2% a alrededor de 10% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, después de 4 horas, se libera de alrededor de 12% a alrededor de 20% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, después de 6 horas, se libera de alrededor de 30% a alrededor de 38% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, después de 8 horas, se libera de alrededor de 48% a alrededor de 56% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, después de 10 horas, se libera de alrededor de 64% a alrededor de 72% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, y después de 12 horas, se libera más de alrededor de 76% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol.

55 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación modificada para administración oral, adecuada para la dosificación diaria única, que comprende:

(i) un núcleo que comprende al menos una forma de tramadol seleccionada de entre el grupo constituido por tramadol, sus mezclas racémicas, sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus combinaciones, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y

60 (ii) un revestimiento que comprende al menos un polímero formador de película insoluble en agua, permeable en agua, al menos un plastificante y al menos un polímero soluble en agua, en el que la proporción del al menos un polímero formador de película insoluble en agua, permeable en agua, varía de alrededor de 20% a alrededor de 90% del peso seco del revestimiento, la proporción del al menos un plastificante varía de alrededor de 5% a alrededor de 30% del peso seco del revestimiento, y la proporción del al menos un polímero soluble en agua varía de alrededor de 10% a alrededor de 75% del peso seco del revestimiento, y en el que la composición presenta un perfil de disolución *in vitro* (medido usando el Método de Cesto de USP

a 75 rpm en 900 ml de HCl 0,1 N a 37°C) de manera que, después de 2 horas, se libera de alrededor de 0% a alrededor de 30% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, después de 4 horas, se libera de alrededor de 5% a alrededor de 22% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, después de 6 horas, se libera de alrededor de 15% a alrededor de 38% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, y después de 8 horas, se libera más de alrededor de 40% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación modificada para administración oral, adecuada para la dosificación diaria única, que comprende:

(i) un núcleo que comprende al menos una forma de tramadol seleccionada de entre el grupo constituido por tramadol, sus mezclas racémicas, sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus combinaciones, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y

(ii) un revestimiento que comprende al menos un polímero formador de película insoluble en agua, permeable en agua, al menos un plastificante y al menos un polímero soluble en agua, en el que la proporción del al menos un polímero formador de película insoluble en agua, permeable en agua, varía de alrededor de 20% a alrededor de 90% del peso seco del revestimiento, la proporción del al menos un plastificante varía de alrededor de 5% a alrededor de 30% del peso seco del revestimiento, y la proporción del al menos un polímero soluble en agua varía de alrededor de 10% a alrededor de 75% del peso seco del revestimiento, y en el que la composición presenta un perfil de disolución *in vitro* (medido usando el Método de Cesto de USP a 75 rpm en 900 ml de HCl 0,1 N a 37°C) de manera que, después de 2 horas, se libera de alrededor de 2% a alrededor de 10% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, después de 4 horas, se libera de alrededor de 12% a alrededor de 20% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, después de 6 horas, se libera de alrededor de 30% a alrededor de 38% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, después de 8 horas, se libera de alrededor de 48% a alrededor de 56% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, después de 10 horas, se libera de alrededor de 64% a alrededor de 72% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, y después de 12 horas, se libera más de alrededor de 76% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol.

Según otro aspecto de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica de liberación modificada para administración oral, adecuada para la dosificación diaria única, que comprende al menos una forma de tramadol seleccionada de entre el grupo constituido por tramadol, sus mezclas racémicas, sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus combinaciones, y su combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que la composición farmacéutica, cuando se administra oralmente a un paciente, proporciona una concentración plasmática máxima media ( $C_{max}$ ) de al menos una forma de tramadol de alrededor de 80 ng/ml a alrededor de 500 ng/ml.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación modificada para administración oral, adecuada para la dosificación diaria única, que comprende al menos una forma de tramadol seleccionada de entre el grupo constituido por tramadol, sus mezclas racémicas, sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus combinaciones, y su combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que la composición farmacéutica, cuando se administra oralmente a un paciente, proporciona un tiempo hasta la concentración plasmática pico ( $T_{max}$ ) de dicha al menos una forma de tramadol que oscila desde alrededor de 4 horas hasta alrededor de 14 horas.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación modificada para administración oral, adecuada para la dosificación diaria única, que comprende al menos una forma de tramadol seleccionada de entre el grupo constituido por tramadol, sus mezclas racémicas, sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus combinaciones, y su combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que la composición farmacéutica, cuando se administra a un paciente, proporciona una curva de concentración plasmática frente al tiempo con un área bajo la curva (AUC) que oscila desde alrededor de 1000 ng.h/ml hasta alrededor de 10000 ng.h/ml.

En una forma de realización de la presente invención, dicha al menos una forma de tramadol está presente en la composición farmacéutica en una cantidad efectiva para el manejo de dolor moderado a moderadamente grave.

En una forma de realización de la presente invención, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 800 mg o más de dicha al menos una forma de tramadol.

En una forma de realización de la presente invención, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg o más de dicha al menos una forma de tramadol.

En una forma de realización de la presente invención, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg o más de dicha al menos una forma de tramadol.

En una forma de realización de la presente invención, dicha al menos una forma de tramadol es hidrocloruro de tramadol.

5 En una forma de realización de la presente invención, el núcleo está en una forma seleccionada de entre el grupo constituido por un gránulo, un esferoide, una microesfera, una perla, una semilla, un pelete, un microcomprimido, un comprimido, una cápsula, y sus combinaciones.

En una forma de realización de la presente invención, el núcleo está en forma de un comprimido.

10 En una forma de realización de la presente invención, la composición farmacéutica de liberación modificada es adecuada para la dosificación diaria única.

15 En una forma de realización de la presente invención, dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo constituido por al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable que controla la velocidad de liberación, al menos un diluyente, al menos un lubricante, al menos un aglutinante, al menos una carga, y sus combinaciones.

20 En una forma de realización de la presente invención, dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es al menos un diluyente.

En una forma de realización de la presente invención, dicho al menos un diluyente se selecciona de entre el grupo constituido por lactosa, celulosa microcristalina, manitol, y sus combinaciones.

25 En una forma de realización de la presente invención, dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es al menos un lubricante.

30 En una forma de realización de la presente invención, dicho al menos un lubricante se selecciona de entre el grupo constituido por ácido esteárico, estearato de magnesio, behenato de glicerilo, talco, estearilfumarato de sodio y sus combinaciones.

En una forma de realización de la presente invención, dicho al menos un lubricante es estearilfumarato de sodio.

35 En una forma de realización de la presente invención, dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es al menos un aglutinante.

En una forma de realización de la presente invención, dicho al menos un aglutinante se selecciona de entre el grupo constituido por almidón modificado, gelatina, polivinilpirrolidona, polialcohol vinílico, y sus combinaciones.

40 En una forma de realización de la presente invención, dicho al menos un aglutinante es polialcohol vinílico.

En una forma de realización de la presente invención, dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es al menos una carga.

45 En una forma de realización de la presente invención, dicha al menos una carga se selecciona de entre el grupo constituido por lactosa, celulosa microcristalina, y sus combinaciones.

En una forma de realización de la presente invención, dicha al menos una carga es celulosa microcristalina.

50 Hay al menos tres tipos de composiciones farmacéuticas de liberación modificada en la técnica farmacéutica; a saber, aquellas que son de liberación retrasada, aquellas que son de liberación prolongada, y aquellas que son de liberación tanto retrasada como prolongada. Las composiciones farmacéuticas de liberación retrasada se diseñan a menudo para evitar la liberación del fármaco en la parte superior del tubo digestivo. Los revestimientos de liberación modificada usados para preparar este tipo de composición farmacéutica se denominan habitualmente revestimientos entéricos en la técnica farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de liberación prolongada se diseñan para prolongar la liberación del fármaco durante un período de tiempo, cuyo resultado se logra a menudo mediante la aplicación de un revestimiento de liberación sostenida o controlada.

60 En una forma de realización de la presente invención, la composición farmacéutica de liberación modificada es una composición farmacéutica de liberación prolongada.

En una forma de realización de la presente invención, dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable que controla la velocidad de liberación.

65 En una forma de realización de la presente invención, dicho al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable que controla la velocidad de liberación se puede incorporar en una matriz junto con al menos una forma de tramadol, y/o se puede aplicar como un revestimiento que controla la velocidad de liberación.

En una forma de realización de la presente invención, la matriz es una matriz de liberación normal que tiene un revestimiento que proporciona una liberación modificada de dicha al menos una forma de tramadol.

5 En una forma de realización de la presente invención, dicho al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable que controla la velocidad de liberación es al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable de liberación sostenida.

En una forma de realización de la presente invención, dicho al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable de liberación sostenida es al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable de liberación sostenida sólido.

10 En una forma de realización de la presente invención, dicho al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable de liberación sostenida sólido es al menos un polímero farmacéuticamente aceptable de liberación sostenida sólido.

15 En una forma de realización de la presente invención, dicho al menos un polímero farmacéuticamente aceptable de liberación sostenida sólido se selecciona de entre el grupo constituido por al menos un polímero soluble en agua hidrófilo, al menos un polímero insoluble en agua hidrófobo, y sus combinaciones.

En una forma de realización de la presente invención, el revestimiento de liberación modificada es semipermeable.

20 En una forma de realización de la presente invención, el revestimiento de liberación modificada comprende al menos un polímero formador de película insoluble en agua, permeable en agua.

En una forma de realización de la presente invención, dicho al menos un polímero formador de película insoluble en agua, permeable en agua, es etilcelulosa.

25 En una forma de realización de la presente invención, el revestimiento de liberación modificada comprende además al menos un polímero soluble en agua.

30 En una forma de realización de la presente invención, dicho al menos un polímero soluble en agua es polivinilpirrolidona.

En una forma de realización de la presente invención, el revestimiento de liberación modificada comprende además al menos un plastificante.

35 En una forma de realización de la presente invención, dicho al menos un plastificante es sebacato de dibutilo.

En una forma de realización de la presente invención, dicho al menos un polímero formador de película insoluble en agua, permeable en agua, es etilcelulosa, dicho al menos un polímero soluble en agua es polivinilpirrolidona, y dicho al menos un plastificante es sebacato de dibutilo.

40 En una forma de realización de la presente invención, la composición farmacéutica de liberación modificada está en forma de un comprimido.

45 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación modificada que comprende:

50 (i) un núcleo que comprende al menos una forma de tramadol seleccionada de entre el grupo constituido por tramadol, sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus combinaciones, polialcohol vinílico, dióxido de silicio y estearilfumarato de sodio; y

(ii) un revestimiento que comprende etilcelulosa, polivinilpirrolidona y sebacato de dibutilo, en el que la proporción de etilcelulosa varía entre alrededor de 20% y alrededor de 90% del peso seco del revestimiento, la proporción de sebacato de dibutilo varía entre alrededor de 5% y alrededor de 30% del peso seco del revestimiento, y la proporción de polivinilpirrolidona varía entre alrededor de 10% y alrededor de 75% del peso seco del revestimiento, y en el que la composición presenta un perfil de disolución *in vitro* (medido usando el Método de Cesto de USP a 75 rpm en 900 ml de HCl 0,1 N a 37°C) de manera que, después de 2 horas, se libera de alrededor de 0% a alrededor de 30% de dicha al menos una forma de tramadol, después de 4 horas, se libera de alrededor de 5% a alrededor de 22% de dicha al menos una forma de tramadol, después de 6 horas, se libera de alrededor de 15% a alrededor de 38% de dicha al menos una forma de tramadol, después de 8 horas, se libera más de alrededor de 40% de dicha al menos una forma de tramadol.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación modificada que comprende:

(i) un núcleo que comprende al menos una forma de tramadol seleccionada de entre el grupo constituido por tramadol, sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus combinaciones, polialcohol vinílico, dióxido de silicio y estearilfumarato de sodio; y

5 (ii) un revestimiento que comprende etilcelulosa, polivinilpirrolidona y sebacato de dibutilo, en el que la proporción de etilcelulosa varía entre alrededor de 20% y alrededor de 90% del peso seco del revestimiento, la proporción de sebacato de dibutilo varía entre alrededor de 5% y alrededor de 30% del peso seco del revestimiento, y la proporción de polivinilpirrolidona varía entre alrededor de 10% y alrededor de 75% del peso seco del revestimiento, y en el que la composición presenta un perfil de disolución *in vitro* (medido  
10 usando el Método de Cesto de USP a 75 rpm en 900 ml de HCl 0,1 N a 37°C) de manera que, después de 2 horas, se libera de alrededor de 2% a alrededor de 10% de dicha al menos una forma de tramadol, después de 4 horas, se libera de alrededor de 12% a alrededor de 20% de dicha al menos una forma de tramadol, después de 6 horas, se libera de alrededor de 30% a alrededor de 38% de dicha al menos una forma de tramadol, después de 8 horas, se libera de alrededor de 48% a alrededor de 56% de dicha al menos una forma de tramadol, después de 10 horas, se libera de alrededor de 64% a alrededor de 72% de dicha al menos una forma de tramadol, y después de 12 horas, se libera más de alrededor de 76% de dicha al menos una forma de tramadol.

20 En una forma de realización de la presente invención, la composición farmacéutica se reviste además con un revestimiento de liberación inmediata que comprende al menos una forma de tramadol.

### Breve descripción de los dibujos

25 La presente invención se comprenderá adicionalmente a partir de la siguiente descripción con referencias a los dibujos, en los que:

La Figura 1 compara los perfiles de disolución *in vitro* de 100 mg de comprimidos de tramadol HCl ER formulados según los números de lote 2159, 2162 y 2165.

30 La Figura 2 ilustra las concentraciones plasmáticas medias de tramadol (ng/ml) con el tiempo después de un comprimido de tramadol HCl ER una vez al día (100 mg x 2) formulado según los números de lote 2159, 2162 y 2165 frente a Ultram® (50 mg x 2) q.i.d.

35 La Figura 3 ilustra las concentraciones plasmáticas medias de desmetiltramadol (ng/ml) después de un comprimido de tramadol HCl ER una vez al día (100 mg x 2) formulado según los números de lote 2159, 2162 y 2165 frente a Ultram® (50 mg x 2) q.i.d.

40 La Figura 4 ilustra las concentraciones plasmáticas medias de tramadol en el Día 1 después de comprimidos de tramadol HCl ER una vez al día (100 mg x 2) formulados según el lote número 2162 durante 5 días frente a Ultram® (50 mg x 2) q.i.d.

45 La Figura 5 ilustra las concentraciones plasmáticas medias de tramadol en el Día 5 después de comprimidos de tramadol HCl ER una vez al día (100 mg x 2) formulados según el lote número 2162 durante 5 días frente a Ultram® (50 mg x 2) q.i.d.

La Figura 6 ilustra las concentraciones plasmáticas medias de desmetiltramadol en el Día 1 después de comprimidos de tramadol HCl ER una vez al día (100 mg x 2) formulados según el lote número 2162 durante 5 días frente a Ultram® (50 mg x 2) q.i.d.

50 La Figura 7 ilustra las concentraciones plasmáticas medias de desmetiltramadol en el Día 5 después de comprimidos de tramadol HCl ER una vez al día (100 mg x 2) formulados según el lote número 2162 durante 5 días frente a Ultram® (50 mg x 2) q.i.d.

55 La Figura 8 ilustra las concentraciones plasmáticas medias de tramadol en el Día 1 después de comprimidos de tramadol HCl ER una vez al día (100 mg x 3) formulados según los números de lote 2162 y 2165 durante 5 días frente a Ultram® (50 mg x 2) q.i.d.

60 La Figura 9 ilustra las concentraciones plasmáticas medias de tramadol en el Día 5 después de comprimidos de tramadol HCl ER una vez al día (100 mg x 3) formulados según los números de lote 2162 y 2165 durante 5 días frente a Ultram® (50 mg x 2) q.i.d.

65 La Figura 10 ilustra las concentraciones plasmáticas medias de desmetiltramadol en el Día 1 después de comprimidos de tramadol HCl ER una vez al día (100 mg x 3) formulados según los números de lote 2162 y 2165 durante 5 días frente a Ultram® (50 mg x 2) q.i.d.



La Figura 11 ilustra las concentraciones plasmáticas medias de desmetiltramadol en el Día 5 después de comprimidos de tramadol HCl ER una vez al día (100 mg x 3) formulados según el lote número 2162 durante 5 días frente a Ultram® (50 mg x 2) q.i.d.

5 La Figura 12 ilustra los perfiles de disolución *in vitro* de comprimidos de tramadol HCl de 100 mg ER formulados según los números de lote 1-4.

La Figura 13 ilustra el perfil de disolución *in vitro* de un comprimido de tramadol HCl ER de 200 mg formulado según el Ejemplo 4.

10 La Figura 14 ilustra los perfiles de disolución *in vitro* de comprimidos de tramadol HCl ER de 200 mg formulados según los números de lote 5 a 7.

15 La Figura 15 ilustra la comparación de los perfiles de la concentración plasmática media de tramadol frente al tiempo que resultan de la administración oral de comprimidos de tramadol HCl de 100 mg ER (2 x 100 mg una vez al día) y comprimidos de tramadol HCl de 200 mg ER (1 x 200 mg una vez al día) formulados según una realización de la presente invención.

20 La Figura 16 ilustra la comparación de los perfiles de la concentración plasmática media de M1 frente al tiempo que resultan de la administración oral de comprimidos de tramadol HCl de 100 mg ER (2 x 100 mg una vez al día) y comprimidos de tramadol HCl de 200 mg ER (1 x 200 mg una vez al día) formulados según una realización de la presente invención.

25 La Figura 17 ilustra las concentraciones plasmáticas medias de tramadol (ng/ml) a lo largo del tiempo después de dos comprimidos de 100 mg de tramadol HCl ER formulados según una realización de la presente invención, o después de un comprimido de 200 mg de tramadol HCl ER formulado según una realización de la presente invención, después de un ayuno nocturno de 10 horas.

30 La Figura 18 ilustra las concentraciones plasmáticas medias de M1 (ng/ml) a lo largo del tiempo después de dos comprimidos de 100 mg de tramadol HCl ER formulados según una realización de la presente invención, o después de un comprimido de 200 mg de tramadol HCl ER formulado según una realización de la presente invención, después de un ayuno nocturno de 10 horas.

35 La Figura 19 ilustra las concentraciones plasmáticas medias de M5 (ng/ml) a lo largo del tiempo después de dos comprimidos de 100 mg de tramadol HCl ER formulados según una realización de la presente invención, o después de un comprimido de 200 mg de tramadol HCl ER formulado según una realización de la presente invención, después de un ayuno nocturno de 10 horas.

40 La Figura 20 ilustra las concentraciones plasmáticas medias de tramadol (ng/ml) a lo largo del tiempo después de una única dosis de un comprimido de 200 mg de tramadol HCl ER formulado según una realización de la presente invención en condiciones de ayuno o de alimento.

45 La Figura 21 ilustra las concentraciones plasmáticas medias de M1 (ng/ml) a lo largo del tiempo después de una única dosis de un comprimido de 200 mg de tramadol HCl ER formulado según una realización de la presente invención en condiciones de ayuno o de alimento.

50 La Figura 22 ilustra las concentraciones plasmáticas medias de M5 (ng/ml) a lo largo del tiempo después de una única dosis de un comprimido de 200 mg de tramadol HCl ER formulado según una realización de la presente invención en condiciones de ayuno o de alimento.

La Figura 23 compara el cambio de medias de LS a partir del valor inicial hasta la media de semanas 1-12 en puntuaciones VAS de intensidad de dolor de artritis (variables primarias) para comprimidos de tramadol HCl ER y placebo.

55 La Figura 24 compara el cambio de medias de LS desde el valor inicial hasta diferentes puntos de tiempo del estudio en las puntuaciones VAS de intensidad de dolor de artritis (variables primarias) para comprimidos de tramadol HCl ER y placebo.

60 La Figura 25 compara los cambios de medias de LS desde el valor inicial hasta la semana 12 para los comprimidos de tramadol HCl ER y el placebo para cada una de las variables secundarias.

#### Descripción detallada de las realizaciones preferidas

65 La presente invención consiste en una composición farmacéutica de liberación controlada, en una forma de realización un comprimido, que comprende al menos una forma de tramadol, en la que la composición farmacéutica comprende un núcleo y un revestimiento, según la reivindicación 1.

5 El núcleo comprende al menos una forma de tramadol seleccionada de entre el grupo constituido por tramadol, sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus combinaciones, en una forma de realización hidrocloreto de tramadol; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en una forma de realización un lubricante, un aglutinante y/o una carga, y opcionalmente un agente deslizante, así como otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 La al menos una forma de tramadol usada en la presente invención puede ser cualquier forma de tramadol convencional en la técnica farmacéutica. dicha al menos una forma de tramadol usada en la presente invención puede ser tramadol. dicha al menos una forma de tramadol usada en la presente invención puede ser los enantiómeros ópticamente activos de tramadol individualmente, tales como, por ejemplo, (+)-tramadol y (-)-tramadol. dicha al menos una forma de tramadol usada en la presente invención puede ser sales farmacéuticamente aceptables de tramadol. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de tramadol para uso como dicha al menos una forma de tramadol según la presente invención son aquellas conocidas convencionalmente en la técnica, tales como, por ejemplo, sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas de tramadol para uso como dicha al menos una forma de tramadol según la presente invención pueden ser la sal de hidrocloreto, la sal de hidrobromuro, la sal de hidroyoduro, la sal de sacarina, etc. En una forma de realización, dicha al menos una forma de tramadol es hidrocloreto de tramadol.

20 El al menos un lubricante usado en la presente invención puede ser cualquier lubricante convencional en la técnica farmacéutica. dicho al menos un lubricante usado en la presente invención puede ser ácido esteárico, estearato de magnesio, behenato de glicerilo, talco, aceite mineral (en PEG), estearil fumarato de sodio, etc. En una forma de realización, dicho al menos un lubricante es estearil fumarato de sodio.

25 El al menos un aglutinante usado en la presente invención puede ser cualquier aglutinante convencional en la técnica farmacéutica. dicho al menos un aglutinante usado en la presente invención puede ser un polímero soluble en agua, tal como almidón modificado, gelatina, polivinilpirrolidona, polialcohol vinílico, etc. En una forma de realización, dicho al menos un aglutinante es polialcohol vinílico.

30 La al menos una carga usada en la presente invención puede ser cualquier carga convencional en la técnica farmacéutica. dicha al menos una carga usada en la presente invención puede ser lactosa, celulosa microcristalina, etc. En una forma de realización, dicha al menos una carga es celulosa microcristalina.

35 El al menos un agente deslizante usado en la presente invención puede ser cualquier agente deslizante convencional en la técnica farmacéutica. En una forma de realización, dicho al menos un agente deslizante es dióxido de silicio coloidal. El dióxido de silicio coloidal puede ser adecuadamente, por ejemplo, AEROSIL® suministrado por Degussa. También existen de otros proveedores dióxidos de silicio coloidales similares. Preferiblemente, el dióxido de silicio coloidal usado es AEROSIL® 200.

40 Los aglutinantes, lubricantes, cargas, agentes deslizantes, y cualesquiera otros excipientes farmacéuticamente aceptables anteriores que pueden estar presentes se pueden encontrar además en la bibliografía pertinente, por ejemplo en el Handbook of Pharmaceutical Additives: An International Guide to More Than 6000 Products by Trade Name, Chemical Function, and Manufacturer; Michael E. Irene Ash (Eds.); Gower Publishing Ltd.; Aldershot, Hampshire, Inglaterra, 1995.

45 Las cantidades relativas de ingredientes en el núcleo son preferiblemente las siguientes. La proporción de dicha al menos una forma de tramadol en el núcleo puede variar entre alrededor de 70% y alrededor de 98% del peso seco del núcleo. La proporción del al menos un lubricante en el núcleo puede variar entre alrededor de 0,5% y alrededor de 10% del peso seco del núcleo. La proporción del al menos un aglutinante o al menos una carga en el núcleo puede variar entre alrededor de 1% y alrededor de 25% del peso seco del núcleo.

50 El proceso de fabricación del núcleo puede ser el siguiente. dicha al menos una forma de tramadol se granula en primer lugar con dicho al menos un aglutinante, en una forma de realización un granulador, pero no necesariamente un granulador de lecho fluidizado. dicho al menos un aglutinante se disuelve o dispersa en primer lugar en un disolvente adecuado, en una forma de realización agua. La disolución o suspensión del al menos un aglutinante se pulveriza entonces sobre dicha al menos una forma de tramadol en un granulador, en una forma de realización un granulador de lecho fluidizado. Para esta operación, se pueden usar, por ejemplo, granuladores de lecho fluidizado fabricados por Glatt (Alemania) o Aeromatic (Suiza). Un procedimiento alternativo puede ser usar una mezcladora convencional o de alto cizallamiento para llevar a cabo una granulación. Si es necesario, dicha al menos una forma de tramadol se puede mezclar con una carga, antes de la etapa de granulación. Los gránulos, una vez secos, se pueden mezclar con los otros excipientes farmacéuticamente aceptables, especialmente con dicho al menos un lubricante, pero también con al menos un agente deslizante y cualquier otro excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para mejorar el procesamiento. La mezcla de gránulos (en una forma de realización, con al menos un lubricante), y opcionalmente al menos un agente deslizante, se comprime en comprimidos. Como alternativa, dicha al menos una forma de tramadol y dicho al menos un lubricante se pueden mezclar en un granulador, en una forma de realización un granulador de lecho fluidizado, y se pueden calentar hasta el punto de fusión del al menos un

- lubricante, para formar gránulos. Esta mezcla se puede mezclar entonces con al menos una carga adecuada, y se puede comprimir en comprimidos. También, es posible mezclar dicha al menos una forma de tramadol y dicho al menos un lubricante (en una forma de realización, polialcohol vinílico) en un granulador, en una forma de realización un granulador de lecho fluidizado, y entonces comprimir los gránulos resultantes en comprimidos. Los comprimidos se pueden obtener mediante técnicas estándar, en una forma de realización en una prensa (giratoria) (por ejemplo Manesty Beta press®), equipada con punzones adecuados. Los comprimidos resultantes se denominan aquí e no sucesivo como núcleos del comprimido.
- Estos núcleos del comprimido se revisten entonces con el revestimiento semipermeable diseñado para lograr una liberación controlada de dicha al menos una forma de tramadol.
- El revestimiento comprende al menos un polímero formador de película insoluble en agua, permeable en agua, junto con al menos un plastificante y al menos un polímero soluble en agua.
- El al menos un polímero formador de película insoluble en agua, permeable en agua, usado en la presente invención, puede ser cualquier polímero formador de película insoluble en agua, permeable en agua, convencional en la técnica farmacéutica. Dicho al menos un polímero formador de película insoluble en agua, permeable en agua, usado en la presente invención, puede ser un éter de celulosa, tal como etilcelulosa, un éster de celulosa, tal como acetato de celulosa, polialcohol vinílico, etc. En una forma de realización, dicho al menos un polímero formador de película insoluble en agua, permeable en agua, es etilcelulosa. La etilcelulosa puede ser adecuadamente, por ejemplo, ETHOCEL® suministrado por Dow Chemical Company. También existen etilcelulosas similares de otros proveedores. Preferiblemente, la etilcelulosa usada es ETHOCEL® PR, más preferiblemente ETHOCEL® PR100.
- El al menos un plastificante usado en la presente invención puede ser cualquier plastificante convencional en la técnica farmacéutica. Dicho al menos un plastificante usado en la presente invención puede ser un éster tal como un éster de citrato, un aceite tal como aceite de ricino, un polialquilenglicol de diversos pesos moleculares, tal como polietilenglicol. En una forma de realización, dicho al menos un plastificante es sebacato de dibutilo.
- El al menos un polímero soluble en agua usado en la presente invención puede ser cualquier polímero soluble en agua, convencional en la técnica farmacéutica. En una forma de realización, dicho al menos un polímero soluble en agua es polivinilpirrolidona. La polivinilpirrolidona puede ser adecuadamente, por ejemplo, KOLLIDON® suministrado por BASF AG. También existen polivinilpirrolidonas similares de otros proveedores. Preferiblemente, la polivinilpirrolidona usada es KOLLIDON® 90F.
- En el revestimiento se pueden usar otros excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como, por ejemplo, derivados de ácido acrílico (disponibles de Röhm Pharma con el nombre comercial EUDRAGIT®), pigmentos, etc.
- Las cantidades relativas de ingredientes en el revestimiento son preferiblemente las siguientes. La proporción del al menos un polímero insoluble en agua, permeable en agua (en una forma de realización, etilcelulosa) en el revestimiento puede variar entre alrededor de 20 % y alrededor de 90% del peso seco del revestimiento. La proporción del al menos un polímero soluble en agua (en una forma de realización, polivinilpirrolidona) en el revestimiento puede variar entre alrededor de 10 % y alrededor de 75% del peso seco del revestimiento. La proporción del al menos un plastificante (en una forma de realización, sebacato de dibutilo) en el revestimiento puede variar entre alrededor de 5% y alrededor de 30% del peso seco del revestimiento. Las proporciones relativas de ingredientes, principalmente en la relación del al menos un polímero formador de película insoluble en agua, permeable en agua, al menos un polímero soluble en agua, pueden variar dependiendo del perfil de liberación deseado (cuando se desea una liberación más retrasada, generalmente se obtiene con una mayor cantidad del al menos un polímero formador de película insoluble en agua, permeable en agua).
- El procedimiento de revestimiento puede ser el siguiente. Se disuelven etilcelulosa, sebacato de dibutilo y polivinilpirrolidona en un disolvente, tal como alcohol desnaturalizado, usando un agitador propulsante, hasta que se logra una disolución completa. La disolución resultante se pulveriza sobre los núcleos del comprimido, usando una bandeja de revestimiento perforada.
- La relación en peso de revestimiento/núcleo del comprimido está comprendida, por ejemplo, entre alrededor de 1/30 y alrededor de 3/10, preferiblemente alrededor de 1/10.
- El comprimido comprende una cantidad de dicha al menos una forma de tramadol de alrededor de 25 mg a alrededor de 800 mg o más por comprimido.
- La presente invención proporciona así una composición farmacéutica de liberación controlada que comprende al menos una forma de tramadol seleccionada de entre el grupo constituido por tramadol, sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus combinaciones, mostrando la composición un perfil de disolución de manera que, después de 2 horas se libera de alrededor de 0% a alrededor de 30% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, después de 4 horas se libera de alrededor de 5% a alrededor de 22% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, después de 6 horas se libera de alrededor de 15% a alrededor de 38% (en peso) de dicha al

menos una forma de tramadol, y después de 8 horas se libera más de alrededor de 40% (en peso) de dic ha al menos una forma de tramadol.

5 En una forma de realización de la presente invención, la composición farmacéutica de liberación controlada es un comprimido de liberación prolongada, comprendiendo el comprimido:

(i) un núcleo que comprende hidrocloreto de tramadol, polialcohol vinílico, dióxido de silicio coloidal y estearilfumarato de sodio; y

10 (ii) un revestimiento que comprende etilcelulosa, polivinilpirrolidona y sebacato de dibutilo.

En los siguientes ejemplos se ilustran detalles adicionales de las realizaciones preferidas de la presente invención, que se entiende que no son limitantes.

15 **Ejemplo 1:** Comprimidos de 100 mg de tramadol HCl ER

Se prepararon las siguientes formulaciones de comprimidos de 100 mg de tramadol HCl ER:

Tabla 1a: Formulación del núcleo del comprimido

Ingredientes	Cantidad (mg)	%
Tramadol HCl	100,00	96,15
Polialcohol vinílico	2,00	1,92
Dióxido de silicio coloidal (AEROSIL® 200)	1,00	0,96
Estearilfumarato de sodio	1,00	0,96
Agua pura	41,60 *	
<i>Peso Total del Núcleo</i>	104,00	99,99

\* se evaporó durante el proceso

20 Preparación del núcleo del comprimido

Se mezclaron tramadol HCl y dióxido de silicio coloidal, y se hicieron pasar a través de un tamiz de 1,0 mm. Se disolvió polialcohol vinílico en agua pura. El tramadol HCl y el polvo de dióxido de silicio coloidal mixtos se granularon con la disolución acuosa de polialcohol vinílico en un granulador de lecho fluidizado, Glatt GPCG1, y después se secaron. Después de la granulación, los gránulos se amasaron con estearilfumarato de sodio, y después se hicieron pasar a través de un tamiz de 1,0 mm. La mezcla se comprimió entonces en núcleos de comprimido usando una Manesty Betapress.

30 Tabla 1b: Formulación de revestimiento

Ingredientes	mg/comprimido		
	Lote nº 2159	Lote nº 2162	Lote nº 2165
	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)
Etilcelulosa (ETHOCEL® PR 100)	9,20	9,81	9,54
Polivinilpirrolidona (KOLLIDON® 90F)	4,14	3,53	3,80
Sebacato de dibutilo	2,66	2,66	2,66
Alcohol desnaturalizado	170,00 *	170,00 *	170,00 *

\* se evaporó durante el proceso

Preparación del revestimiento

35 El alcohol etílico y el isopropanol se pesaron y se mezclaron. El sebacato de dibutilo y la etilcelulosa se añadieron a y se disolvieron en el alcohol etílico y el alcohol isopropílico mientras se agitaban usando un agitador con propulsor, Coframo RZR1. Se dejó que la etilcelulosa y el sebacato de dibutilo se disolviesen completamente. Se añadió la polivinilpirrolidona. La disolución se agitó hasta que se disolvieron todos los componentes. La disolución se hizo pasar a través de un homogeneizador de alta presión, Mini DeBee 2000 con una boquilla nº 7, Bee International. Los núcleos del comprimido se revistieron usando la disolución de revestimiento en una bandeja de revestimiento perforada, bandeja O'Hara Labcoat III 36", Pan, Vector LCDS.

40 Parámetros del revestimiento

Temperatura de entrada:	48,5-49,5°C
Temperatura de salida:	38,5-39,5°C
Temperatura del lecho	37,5-38,5°C
Velocidad de pulverización:	300 g/min
Aire de atomización/Patrón:	25/25 psi

## ES 2 377 729 T3

Distancia de la pistola / Lecho: 6"  
 Distancia entre pistolas: 6"  
 Velocidad de la bandeja: 12,0 rpm

### Cantidad de revestimiento

Diámetro: 6 mm  
 Grosor: 4,65 mm  
 Altura de la copa: 1,02 mm  
 Superficie: 112 mm<sup>2</sup>  
 Porcentaje: 100%  
 Cantidad: 16 mg

### 5 Método de disolución

Se llevaron a cabo estudios de disolución *in vitro* en comprimidos ER de 100 mg de tramadol HCl formulados según el número de lote 215 9, número de lote 216 2 y número de lote 216 5. Se usaron las siguientes condiciones de disolución para todos los estudios de disolución *in vitro* realizados aquí para determinar los perfiles de disolución *in vitro* de los comprimidos de tramadol HCl ER:

10

Aparato: Cesto USP (malla 10)  
 Medio de disolución: 0,1 N HCl  
 Volumen (vasijas): 900 ml  
 Temperatura del baño: 37°C (± 0,5°C)  
 Longitud de onda: 271 nm  
 Grosor de la celda de flujo: 1 cm  
 Velocidad de rotación: 75 rpm  
 Tiempo total del experimento: 900 min.  
 Intervalo de toma de muestras: 30 min.

Tabla 2: Perfil de disolución

Tiempo (min.)	% disuelto		
	Lote n° 2159	Lote n° 2162	Lote n° 2165
0	0	0	0
30	1,1	0,1	0,3
60	5,7	0,3	2,0
90	12,8	1,4	5,1
120	21,3	2,9	9,1
180	41,6	7,0	19,8
240	62,4	12,8	33,4
300	77,8	20,2	48,7
360	87,3	29,4	62,7
420	92,6	40,3	73,5
480	95,9	50,8	81,7
540	97,5	59,9	87,2
600	98,7	67,6	91,1
660	99,2	73,7	94,1
720	99,6	78,2	96,0
780	99,9	81,9	97,2
840		84,9	97,8
900		86,9	98,5
960		88,5	99,0

15 La Figura 1 compara los perfiles de disolución *in vitro* de comprimidos de 100 mg de tramadol HCl ER formulados según los números de lote 2159, 2162 y 2165.

Estudio n° 401 (B99-401PK-TRAP03)

20 Se llevó a cabo un estudio piloto de biodisponibilidad comparativo, en ayunas, de etiqueta abierta, monodosis, de cuatro vías, de tres formulaciones de comprimidos de liberación prolongada de hidrocloreto de tramadol (2 x 100 mg) frente a comprimidos de Ultram® (50 mg q.i.d) en voluntarios masculinos normales, sanos, no fumadores.

Este estudio piloto evaluó la biodisponibilidad de tres nuevos comprimidos de liberación prolongada de tramadol HCl (2 x 100 mg) frente a comprimidos de Ultram® (Ortho-Mc Neil Pharmaceuticals) (50 mg q.i.d.) en condiciones de ayuno.

5 Este estudio piloto fue un diseño de estudio cruzado de cuatro secuencias, de cuatro tratamientos, de cuatro períodos, balanceado, aleatorizado, en dieciséis (16) voluntarios masculinos normales, sanos, no fumadores, y dos (2) alternos.

10 En el estudio entraron dieciocho (18) sujetos. Catorce (14) sujetos completaron el estudio; hubo catorce (14) sujetos evaluables. Todos los sujetos fueron no fumadores, entre 18 y 45 años de edad (inclusive), y con pesos corporales de no más de ±15% del peso ideal para la altura y constitución del sujeto, según se determina mediante la Tabla de Pesos Deseables para Hombres y Mujeres.

15 Los períodos de estudio se separaron por un período de reposo farmacológico de una semana. La toma de muestras de sangre para el análisis del contenido de fármaco se llevó a cabo a 0,0 (prefármaco), 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 6,0, 8,0, 10,0, 12,0, 16,0, 20,0, 24,0, 30,0, 36,0, y 48,0 horas después del fármaco cuando se administró cada fármaco de ensayo. La toma de muestras de sangre para el análisis del contenido de fármaco se llevó a cabo a 0,0 (prefármaco), 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0 (prefármaco), 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10,0, 11,0 (prefármaco), 12,0, 13,0, 14,0, 15,0 (prefármaco), 16,0, 17,0, 18,0, 20,0, 24,0, 30,0, 36,0, y 48,0 horas después del fármaco cuando se administró el fármaco de referencia.

Tratamientos: A: Comprimidos de Tramadol HCl ER de 200 mg Lote número: 2159

B: Comprimidos de Tramadol HCl ER de 200 mg Lote número: 2162

C: Comprimidos de Tramadol HCl ER de 200 mg Lote número: 2165

D: Comprimidos de Ultram® de 50 mg Número de control: CDA 2225; Fecha de caducidad: 4/01 (Ortho-McNeil Pharmaceuticals, U.S.A.)

25 Las tres formulaciones de tramadol de liberación prolongada de 100 mg (2 x 100 una vez al día) demostraron perfiles prolongados de concentración plasmática de tramadol y de mono-O-desmetiltramadol frente al tiempo con relación al comprimido de Ultram® (1 x 50 mg) cuando se administran cuatro veces al día (2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> y 4<sup>a</sup> dosis a 5, 11 y 15 horas después de la 1<sup>a</sup> dosis, respectivamente) (véanse las figuras 2 y 3). Además, las formulaciones de ER produjeron AUCs equivalentes con relación a una dosis equivalente del comprimido de liberación inmediata de Ultram®. Los intervalos de confianza media geométrica de 90% para AUC<sub>t</sub> y AUC<sub>∞</sub> estaban dentro del intervalo de 80%-125% para las tres formulaciones de ensayo. Las formulaciones 2162 y 2165 también produjeron valores de C<sub>max</sub> equivalentes frente a Ultram®, como se evidencia por los intervalos de confianza geométrica del 90% dentro del intervalo de 80-125%. Los parámetros farmacocinéticos medios y el intervalo de confianza del 90% para la relación de AUC media geométrica y C<sub>max</sub> se presentan en las Tablas 3a y 3b para el tramadol, y en las Tablas 4a y 4b para O-desmetiltramadol. La Tabla 3a también muestra que, en conjunto, no hubo diferencia aparente en la relación de metabolito (AUC<sub>∞</sub> de M1/tramadol) entre las formulaciones ER de tramadol y el comprimido de liberación inmediata. La semivida después del tratamiento con Ultram® fue ligeramente más corta en comparación con las formulaciones de liberación prolongada.

40 Tabla 3a: Parámetros farmacocinéticos del estudio 401PK (n = 14). Parámetros farmacocinéticos medios del estudio 401PK para tramadol en plasma (n = 14)

Parámetro	Lote nº 2159 1x200mg	Lote nº 2162 1x200mg	Lote nº 2165 1x200mg	Ultram 50mg q.i.d
	Media (CV %)	Media (CV %)	Media (CV %)	Media (CV %)
AUC <sub>t</sub> (h*ng/ml)	4796,83 (42,92)	4663,89 (34,42)	4827,94 (44,08)	4915,71 (43,81)
AUC <sub>∞</sub> (h*ng/ml)	4936,23 (45,71)	4897,97 (38,96)	5028,36 (46,36)	5118,72 (47,88)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	351,60 (28,89)	246,46 (32,13)	298,30 (38,34)	284,70 (36,17)
T <sub>max</sub> (h)	5,86 (21,02)	9,86 (21,74)	8,43(19,03)	14,07 (37,03)
Semivida (h)	6,90 (32,10)	7,94 (32,96)	7,49 (37,02)	6,73 (37,46)
M1/Tramadol	0,29 (50,96)	0,30 (45,62)	0,29 (49,35)	0,29 (52,92)
MRT (h)	13,70 (24,08)	19,48 (18,19)	16,57 (22,61)	17,79 (19,03)
Log Tiempo (h)	0,00 (0,00)	1,00(0,00)	0,64 (77,35)	0,00(0,00)

La Figura 2 ilustra las concentraciones plasmáticas medias de tramadol (ng/ml) a lo largo del tiempo después de un comprimido ER de tramadol HCl una vez al día (100 mg x 2) formulado según los números de lote 2159, 2162 y 2165 frente a Ultram® (50 mg x 2) q.i.d.

Tabla 3b: Relación de medias e intervalo de confianza del 90% para tramadol en plasma

	AUC(0-t)			AUC(0-∞)			Cmax		
	90% CI	Relación de Medias	CV (%)	90% CI	Relación de Medias	CV (%)	90% CI	Relación de Medias	CV (%)
Formulación A (Lote nº 2159)	90,1-105,1	97,3	11,5	89,2-104,4	96,5	11,7	114,2-140,0	126,5	15,2
Formulación B (Lote nº 2162)	93,1-109,6	101	11,5	93,7-110,7	101,9	11,7	80,5-101,1	90,7	15,2
Formulación C (Lote nº 2165)	94,0-109,6	101,5	11,5	94,0-110,1	101,7	11,7	99,0 -121,4	109,6	15,2

Tabla 4a: Parámetros farmacocinéticos del estudio 401 (401PK) (n = 14) Estudio 401PK: Parámetros farmacocinéticos medios de O-desmetiltramadol en plasma (n = 12)

Parámetro	Lote nº 2159 1x200mg	Lote nº 2162 1x200mg	Lote nº 2165 1x200mg	Ultram 50mg q.i.d
	Media (CV %)	Media (CV %)	Media (CV %)	Media (CV %)
AUC <sub>t</sub> (h*ng/ml)	1193,78 (44,84)	1230,54 (40,02)	1169,03 (39,15)	1166,74 (33,21)
AUC <sub>∞</sub> (h*ng/ml)	1226,20 (44,26)	1295,76 (41,06)	1218,22 (39,68)	1201,62 (32,42)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	68,91 (39,65)	56,49 (36,64)	61,75 (39,92)	60,72 (35,05)
T <sub>max</sub> (h)	7,29 (23,11)	13,29 (21,78)	10,14 (29,41)	16,71 (4,35)
Semivida (h)	7,56 (30,98)	8,80 (36,96)	8,16 (28,65)	7,50 (32,79)

5 La Figura 3 ilustra las concentraciones plasmáticas medias de desmetiltramadol (ng/ml) después de un comprimido ER de tramadol HCl una vez al día (100 mg x 2) formulado según los números de lote 2159, 2162 y 2165 frente a Ultram® (50 mg x 2) q.i.d.

10 Tabla 4b: Relación de medias e intervalo de confianza del 90% para O-desmetiltramadol en plasma

	AUC(0-t)		AUC(0-∞)		Cmax	
	90% CI	Relación de Medias	90% CI	Relación de Medias	90% CI	Relación de Medias
Formulación A (Lote nº 2159)	87,8-109,7	98,1	87,6-108,9	97,7	98,3-124,6	110,7
Formulación B (Lote nº 2162)	91,0-115,2	102,4	93,0-117,1	104,3	80,7-103,7	91,4,
Formulación C (Lote nº 2165)	89,0-111,2	99,5	89,7-111,6	100,1	89,4-113,3	100,7

Estudio nº 99103 (B99-416PK-TRAP03)

15 Se llevó a cabo un estudio piloto comparativo de bioequivalencia, en ayunas, de etiqueta abierta, de múltiples dosis, de dos vías, de comprimidos de liberación prolongada de hidrocloruro de tramadol (2 x 100 mg) frente a Ultram® en voluntarios masculinos y femeninos normales, sanos, no fumadores.

20 El objetivo de este estudio fue comparar la velocidad y grado de absorción de una nueva formulación de liberación prolongada de hidrocloruro de tramadol (2 x 100 mg) frente a Ultram® (50 mg q.i.d.) en condiciones de estado estacionario en voluntarios masculinos y femeninos sanos normales. Esta comparación refleja la administración de Ultram® en condiciones clínicas.

25 Este estudio piloto de estado estacionario fue un diseño de estudio cruzado de dos vías, aleatorizado, en diéscis (16) voluntarios masculinos y femeninos normales, sanos, no fumadores, y cuatro (4) alternos (en total, 11 hombres y 9 mujeres).

30 En el estudio entraron veinte (20) sujetos. Quince (15) sujetos completaron el estudio; hubo quince (15) sujetos evaluables. Todos los sujetos eran no fumadores, entre 18 y 45 años de edad (inclusive), y con pesos corporales de no más de ±15% del peso ideal para el sexo y la complejión del sujeto según se determina mediante la Tabla de Pesos Deseables para Hombres y Mujeres. Todas las mujeres eran no lactantes, tuvieron pruebas de embarazo negativas, y seguían un método anticonceptivo aceptable.

35 Los períodos de estudio se separaron mediante un período de reposo farmacológico de una semana. La toma de muestras de sangre para el análisis del contenido de fármaco se llevó a cabo según lo siguiente para el producto de ensayo (comprimidos de tramadol ER (2 x 100 mg), tratamiento A, número de lote 2162): Día 1 – 0,0 (predosis), 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 6,0, 8,0, 10,0, 12,0, 16,0, 20,0, 24,0; Días 2, 3 y 4 – 0,0 (predosis); Día 5 – 0,0 (predosis), 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 6,0, 8,0, 10,0, 12,0, 16,0, 20,0, 24,0, 30,0, 36,0, y 48,0 horas tras la administración del fármaco.

40 La toma de muestras de sangre para el análisis del contenido de fármaco se llevó a cabo según lo siguiente para el producto de referencia (comprimidos de Ultram® 50 mg q.i.d., tratamiento B, número de lote CDA2225): Día 1 - 0,0

(predosis), 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0 (predosis), 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10,0, 11,0 (predosis), 12,0, 13,0, 14,0, 15,0 (predosis), 16,0, 17,0, 18,0, 20,0 y 24,0; Días 2,3, y 4 - 0,0 (predosis); Día 5 - 0,0 (predosis), 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0 (predosis), 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10,0, 11,0 (predosis), 12,0, 13,0, 14,0, 15,0 (predosis), 16,0, 17,0, 18,0, 20,0, 24,0, 30,0, 36,0, y 48,0 horas después de la administración del fármaco.

- 5 Tratamientos: A: 2 Comprimidos de comprimidos de tramadol HCl ER de 100 mg ( número de lote 2162 - Biovail Corporation International, Canadá) una vez al día (aproximadamente 7 de la mañana) durante 5 días consecutivos.
- 10 B: Ultram® (comprimido de tramadol HCl de 50 mg, Ortho-McNeil Pharmaceutical, USA) (número de lote CDA2225) q.i.d. (aproximadamente 7 de la mañana, 12 del mediodía, 6 de la tarde y 10 de la noche) durante 5 días consecutivos.

15 En el presente estudio, el lote número 2162 se comparó con Ultram® de liberación inmediata en condiciones de múltiples dosis. La formulación de liberación prolongada se comportó consistentemente tanto en dosis únicas como múltiples dosis. La semivida global después de múltiples dosis para tramadol fue 7,3 horas y 6,7 horas, respectivamente, después de comprimidos de tramadol HCl ER y de Ultram®. Los niveles de estado estacionario de tramadol se lograron hacia la tercera dosis (día 3 del estudio) para comprimidos de tramadol HCl ER, y hacia la quinta dosis (Día 2 del estudio) para Ultram®. Los datos farmacocinéticos medios para las dosis única y para múltiples dosis de tramadol y M1 se presentan en las tablas 5a-5b y 6a-6b, respectivamente. Se estableció la bioequivalencia de estado estacionario entre los comprimidos de tramadol HCl ER (lote n° 2162) y Ultram® de liberación inmediata (lote n° CDA2225). Los intervalos de confianza del 90% para AUC y C<sub>max</sub> estaban dentro de los límites de 80-125% tanto para el fármaco sin cambiar como para O-desmetiltramadol. Los comprimidos de tramadol HCl ER (lote n° 2162) administrados una vez al día mostraron un porcentaje de fluctuación en el estado estacionario

20 (70%) menor que Ultram® administrado cuatro veces al día.

25

Tabla 5a: Parámetros farmacocinéticos del estudio 99103 (416PK) (n =15) parámetros farmacocinéticos medios del estudio 416PK para tramadol en plasma (n = 15)

Parámetro	Tramadol ER (2x100 mg) q.d.		Ultram 50 mg q.i.d.	
	Día 1	Día 5	Día 1	Día 5
AUC <sub>0-∞</sub> (ng h/ml)	5089,010 (37,55)	7715,89 (35,69)	5000,73 (37,94)	7004,37 (27,81)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	365,62 (40,34)	431,58 (34,06)	348,23 (36,73)	406,95 (26,88)
T <sub>max</sub> (h)	13,47 (19,82)	12,80 (21,13)	16,00 (10,02)	15,80 (26,23)
t <sub>1/2 el</sub> (h)		7,32 (16,41)		6,67 (20,24)
% de fluctuación		70,19 (24,19)		81,82 (20,28)
<b>C<sub>min</sub> (ng/ml)</b>				
	Tramadol ER (2x100 mg) q.d.		Ultram 50 mg q.i.d.	
Día 1	161,37 (70,23)		147,52 (49,96)	
Día 2	213,43 (52,38)		178,52 (47,03)	
Día 3	235,13 (56,41)		183,89 (36,33)	
Día 4	231,44 (44,66)		176,41 (44,24)	
Día 5	253,55 (46,44)		201,20 (26,12)	

30 La Figura 4 ilustra las concentraciones plasmáticas medias de tramadol en el Día 1 después de comprimidos de tramadol HCl ER una vez al día (100 mg x 2) formulados según el lote número 2162 durante 5 días frente a Ultram® (50 mg x 2) q.i.d.

35 La Figura 5 ilustra las concentraciones plasmáticas medias de tramadol en el Día 5 después de comprimidos de tramadol HCl ER una vez al día (100 mg x 2) formulados según el lote número 2162 durante 5 días frente a Ultram® (50 mg x 2) q.i.d.

Tabla 5b: Relación de medias e intervalo de confianza del 90% para tramadol en plasma

Análisis estadístico (ANOVA)	Tratamiento	Ratio <sup>1</sup>	C.I. geométrico del 90% <sup>2</sup>	
	Comparaciones		Inferior	Superior
AUC <sub>0-t</sub>	Tramadol HCl ER (Lote n° 2162) frente a Ultram® (Lote n° CDA2225)	108,6%	104,2%	113,2%
C <sub>max</sub>	Tramadol HCl ER (Lote n° 2162) frente a Ultram® (Lote n° CDA2225)	104,9 %	98,6%	111,6%
<sup>1</sup> Relación de medias de mínimos cuadrados				
<sup>2</sup> Calculado a partir de datos transformados logarítmicamente				



Tabla 6a: Parámetros farmacocinéticos del estudio 99103 (416PK) (n = 15) Estudio 416PK: parámetros farmacocinéticos medios para O-desmetiltramadol en plasma (n = 15)

Parámetro	Tramadol ER (2x100 mg) q.d.		Ultram 50 mg q.i.d.	
	Día 1	Día 5	Día 2	Día 5
AUC <sub>0-∞</sub> (ng h/ml)	1037,71 (40,22)	1550,55 (37,21)	1105,30 (37,74)	1540,17 (39,07)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	70,85 (39,87)	79,75 (36,94)	72,82 (37,02)	80,97 (41,13)
T <sub>max</sub> (h)	14,27 (21,76)	13,73 (16,39)	16,87 (8,34)	13,47 (41,43)
t <sub>1/2 e1</sub> (h)		8,49 (14,28)		7,15 (12,75)
% de fluctuación		49,46 (22,71)		55,08 (33,22)
C <sub>min</sub> (ng/ml)	Tramadol ER (2x100 mg) q.d.		Ultram 50 mg q.i.d.	
Día 1	40,05 (45,16)		41,34 (38,83)	
Día 2	54,73 (39,72)		49,41 (37,52)	
Día 3	56,67 (36,46)		50,03 (37,94)	
Día 4	56,55 (37,43)		47,35 (40,18)	
Día 5	55,19 (38,43)		50,86 (39,67)	

5 La Figura 6 ilustra las concentraciones plasmáticas medias de desmetiltramadol en el Día 1 después de comprimidos de tramadol HCl ER una vez al día (100 mg x 2) formulados según el lote número 2162 durante 5 días frente a Ultram® (50 mg x 2) q.i.d.

10 La Figura 7 ilustra las concentraciones plasmáticas medias de desmetiltramadol en el Día 5 después de comprimidos de tramadol HCl ER una vez al día (100 mg x 2) formulados según el lote número 2162 durante 5 días frente a Ultram® (50 mg x 2) q.i.d.

Tabla 6b: Relación de medias e intervalo de confianza al 90% para O-desmetiltramadol en plasma

Análisis estadístico (ANOVA)	Comparaciones de tratamiento	Ratio <sup>1</sup>	C.I. geométrico del 90 % <sup>2</sup>	
			Inferior	Superior
AUC <sub>0-t</sub>	Tramadol HCl ER (Lote n° 2162) frente a Ultram® (Lote n° CDA2225)	101,5 %	97,2%	106,0%
C <sub>max</sub>	Tramadol HCl ER (Lote n° 2162) frente a Ultram® (Lote n° CDA2225)	100,0%	94,2%	106,2%
<sup>1</sup> Relación de medias de mínimos cuadrados				
<sup>2</sup> Calculado a partir de datos transformados logarítmicamente				

15 Estudio n° 2282 (B99-424PK-TRAP03)

20 Se llevó a cabo un estudio piloto de bio disponibilidad comparativo, en ayunas, de etiqueta abierta, de múltiples dosis, de tres vías, de dos formulaciones de comprimidos de liberación prolongada de hidrocloreto de tramadol (3 x 100 mg) administrados una vez al día frente a comprimidos Ultram® (2 x 50 mg) administrados tres veces al día en voluntarios masculinos y femeninos normales, sanos, no fumadores.

25 El objetivo de este estudio fue comparar la velocidad y grado de absorción de dos nuevas formulaciones de liberación prolongada de hidrocloreto de tramadol (3 x 100 mg) administradas una vez al día frente a Ultram® (2 x 50 mg) administrado tres veces al día en condiciones de estado estacionario en voluntarios masculinos y femeninos normales sanos. Esta comparación refleja la administración de Ultram® en condiciones clínicas.

30 Este estudio piloto de estado estacionario fue un diseño de estudio cruzado de tres vías, aleatorizado, en quince (15) voluntarios masculinos y femeninos normales, sanos, no fumadores, y tres (3) alternos (en total, 11 hombres y 9 mujeres). En el estudio entraron dieciocho (18) sujetos. Catorce (14) sujetos completaron el estudio; hubo catorce (14) sujetos evaluables. Todos los sujetos fueron no fumadores, entre 18 y 45 años de edad (inclusive), y con pesos corporales de no más de ±15% del peso ideal para el peso y la complejidad del sujeto según se determina mediante la Tabla de Pesos Deseables para Hombres y Mujeres. Los sujetos femeninos fueron no lactantes, tuvieron pruebas de embarazo negativas, y seguían un método anticonceptivo aceptable.

35 Los períodos de estudio se separaron mediante un período de reposo farmacológico de una semana. La toma de muestras de sangre para el análisis del contenido de fármaco se llevó a cabo según lo siguiente para los dos productos de ensayo (comprimidos ER de tramadol (3 x 100 mg), tratamiento A (lote n° 2162) y tratamiento B (lote n° 2165)) Día 1 - 0,0 (predosis), 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 6,0, 8,0, 10,0, 12,0, 16,0, 20,0, Día 2, 3, y 4 - 0,0 (predosis); Día 5 -

## ES 2 377 729 T3

0,0 (predosis), 1,0, 2,0, 3, 0, 4,0, 6,0, 8,0, 10,0, 12,0, 16,0, 20,0, 24,0, 30,0, 36,0 y 48,0 horas después de la administración del fármaco.

5 La toma de muestras de sangre para el análisis del contenido de fármaco se llevó a cabo según lo siguiente para el producto de referencia (comprimidos de 50 mg de Ultram® q.i.d., tratamiento C): Día 1 - 0,0 (predosis), 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0 (predosis), 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10,0, 11,0 (predosis), 12,0, 13,0, 14,0, 16,0, y 20,0 horas; Días 2, 3, y 4 - 0,0 (predosis); Día 5 - 0,0 (predosis), 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0 (predosis), 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10,0, 11,0 (predosis), 12,0, 13,0, 14,0, 16,0, 20,0, 24,0, 30,0, 36,0, y 48,0 horas después de la administración del fármaco.

10 Tratamientos: A: 3 Comprimidos de comprimidos de tramadol HCl ER de 100 mg (número de lote 2162 - Biovail Corporation International, Canadá) una vez al día (aproximadamente 7 de la mañana) durante 5 días consecutivos.

15 B: 3 Comprimidos de comprimidos de tramadol HCl ER de 100 mg (número de lote 2165 - Biovail Corporation International, Canadá) una vez al día (aproximadamente 7 de la mañana) durante 5 días consecutivos.

20 c: 2 Comprimidos de Ultram® (comprimido de 50 mg de tramadol HCl, Ortho-McNeil Pharmaceutical, USA) (número de lote CDA2225) t.i.d. (aproximadamente 7 de la mañana, 12 del mediodía, y 6 de la tarde) durante 5 días consecutivos.

25 El actual estudio se llevó a cabo para comparar las dos formulaciones de comprimidos de tramadol HCl ER (lote nº 2162 y lote nº 2165) (3 x 100 mg) administradas una vez al día frente a Ultram® (2 x 50 mg) administrado tres veces al día en condiciones de estado estacionario en voluntarios masculinos y femeninos normales sanos. Esta comparación refleja la administración de Ultram® en condiciones clínicas.

30 Las formulaciones de liberación prolongada se comportaron consistentemente tanto en las condiciones de una sola dosis como de múltiples dosis. La semivida global después de múltiples dosis para tramadol fue 7,3 horas tras los comprimidos de tramadol HCl ER (lote nº 2162), 6,9 horas tras los comprimidos de tramadol HCl ER (lote nº 2165), y 6,4 horas para Ultram® de liberación inmediata. Los niveles de estado estacionario de tramadol se lograron hacia la tercera dosis (día 3 del estudio) para los comprimidos de tramadol HCl ER (lote nº 2162 y lote nº 2165), y hacia el séptimo día (día 3 del estudio) para Ultram®. Los datos farmacocinéticos medios para la dosis única y las múltiples dosis de tramadol y M1 se presentan en las tablas 7a-7b y 8a-8b, respectivamente. Se estableció la bioequivalencia de estado estacionario entre los comprimidos de tramadol HCl ER (lote nº 2162 y lote nº 2165) y Ultram® de liberación inmediata (lote nº CDA 2225). Los intervalos de confianza del 90% para AUC y C<sub>max</sub> de fármaco sin cambiar y O-desmetiltramadol para comprimidos de tramadol HCl ER (lote nº 2162), y los intervalos de confianza del 90% para AUC de fármaco sin cambiar y O-desmetiltramadol, para comprimidos de tramadol HCl ER (lote nº 2165), estaban dentro de los límites de 80-125%. La C<sub>max</sub> de O-desmetiltramadol para el lote nº 2165 estaba dentro de los límites.

40 El lote nº 2162 demuestra una bioequivalencia de estado estacionario frente a la administración tanto t.i.d. como q.i.d. de Ultram®, como se evidencia por los valores de 90% de C.I. para AUC y C<sub>max</sub> dentro de los límites de 80-125% tanto para tramadol como para O-desmetiltramadol. El lote nº 2162 también mostró una fluctuación de menor porcentaje frente a Ultram® cuando se administra t.i.d. y q.i.d.

45

Tabla 7a: Parámetros farmacocinéticos del estudio 2282 (424PK) (n = 15) Estudio 424PK: parámetros farmacocinéticos medios para tramadol en plasma (n = 15)

Parámetro	Tramadol ER (2x100 mg) q.d. Lote nº 2162		Tramadol ER (2 X 100 mg) q.d. Lote nº 2165		Ultram 50 mg q.i.d. Lote nº	
	Día 1	Día 5	Día 1	Día 5	Día 1	Día 5
AUC <sub>0-∞</sub> (ng h/ml)	6407,95 (27,03)	9849,28 (23,65)	6977,91 (27,97)	10116,75 (23,97)	6854,57 (25,77)	9611,88 (19,12)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	457,65 (28,37)	585,17 (21,58)	540,76 (24,05)	699,76 (2232)	464,67 (23,46)	621,66 (20,06)
T <sub>max</sub> (h)	10,40 (20,80)	10,90 (27,70)	7,90 (18,6)	8,40 (21,20)	1220 (34,20)	9,60 (36,10)
t <sub>1/2 el</sub> (h)		7,32(23,58)		6,91 (17,33)		6,40 (14,20)
% de fluctuación		84,73 (36,04)		125,39 (24,96)		114,47 (15,79)
C <sub>min</sub> (ng/ml)	Tramadol ER (2x100 mg) q.d. Lote nº 2162		Tramadol ER (2x100 mg) q.d. Lote nº 2165		Ultram 50 mg q.i.d. Lote nº	
Día 2	174,56 (40,90)		134,96 (51,01)		142,63 (36,88)	
Día 3	213,73 (41,07)		156,63 (37,89)		154,99 (39,36)	
Día 4	218,78 (44,50)		175,36 (46,91)		150,46 (32,52)	
Día 5	250,77 (43,26)		186,04 (47,41)		166,85 (31,67)	

Tabla 7b: Relación de medias e intervalo de confianza del 90% para tramadol en plasma

Análisis estadístico (ANOVA)	Tratamiento	Ratio <sup>1</sup>	C.I. geométrico del 90% <sup>2</sup>	
	Comparaciones		Inferior	Superior
AUC <sub>0-t</sub>	Tramadol ER (Lote nº 2162) frente a Ultram <sup>®</sup> (Lote nº CDA2225)	101,9%	95,4%	108,8 %
	Tramadol ER (Lote nº 2165) frente a Ultram <sup>®</sup> (Lote nº CDA2225)	104,9%	98,2%	112,0%
C <sub>max</sub>	Tramadol ER (Lote nº 2162) frente a Ultram <sup>®</sup> (Lote nº CDA2225)	93,1%	83,9%	103,4%
	Tramadol ER (Lote nº 2165) frente a Ultram <sup>®</sup> (Lote nº CDA2225)	114,1%	102,8%	126,7%

<sup>1</sup> Relación de medias de mínimos cuadrados  
<sup>2</sup> Calculado a partir de datos transformados logarítmicamente

5

Tabla 8a: Parámetros farmacocinéticos del estudio 2282 (424PK) (n = 15) Estudio 424PK: parámetros farmacocinéticos medios para O-desmetiltramadol en plasma (n = 15)

Parámetro	Tramadol ER (2x100 mg) q.d. Lote nº 2162		Tramadol ER (2x100 mg) q.d. Lote nº 2165		Ultram 50 mg q.i.d. Lote nº	
	Día 1	Día 5	Día 1	Día 5	Día 1	Día 5
AUC <sub>0-∞</sub> (ng h/ml)	1896,02 (26,07)	2554,04 (26,68)	2133,71 (32,64)	2478,46 (32,46)	2096,32 (24,41)	2475,64 (25,10)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	130,64 (30,58)	138,37 (24,02)	150,67 (33,05)	145,57 (29,10)	127,43 (2432)	138,26 (26,73)
T <sub>max</sub> (h)	11,60 (19,80)	12,60 (22,00)	9,60 (14,60)	9,20 (18,80)	13,20 (29,90)	13,20 (14,30)
C <sub>min</sub> (ng/ml)	Tramadol ER (2x100 mg) q.d.		Tramadol ER (2x100 mg) q.d.		Ultram 50 mg q.i.d.	
Día 2	64,24	(34,32)	52,92	46,34)	57,74	(25,59)
Día 3	70,48	(33,65)	55,29	41,81)	56,61	(28,78)
Día 4	76,09	(41,83)	60,05	44,08)	57,67	(28,81)
Día 5	76,87	(38,41)	59,65	45,35)	58,82	(30,95)

Tabla 8b: Relación de medias e intervalo de confianza al 90% para O-desmetiltramadol en plasma

Análisis estadístico (ANOVA)	Tratamiento	Ratio <sup>1</sup>	C.I. geométrico del 90% <sup>2</sup>	
	Comparaciones		Inferior	Superior
AUC <sub>0-t</sub>	Tramadol ER (Lote nº 2162) frente a Ultram <sup>®</sup> (Lote nº CDA2225)	102,4%	96,9 %	108,1%
	Tramadol ER (Lote nº 2165) frente a Ultram <sup>®</sup> (Lote nº CDA2225)	98,6%	93,4%	104,2%
C <sub>max</sub>	Tramadol ER (Lote nº 2162) frente a Ultram <sup>®</sup> (Lote nº CDA2225)	100,4 %	95,0 %	106,0%
	Tramadol ER (Lote nº 2165) frente a Ultram <sup>®</sup> (Lote nº CDA2225)	105,3%	99,7%	111,3%

<sup>1</sup> Relación de medias de mínimos cuadrados  
<sup>2</sup> Calculado a partir de datos transformados logarítmicamente

La Figura 8 ilustra las concentraciones plasmáticas medias de tramadol en el Día 1 después de comprimidos de tramadol HCl ER una vez al día (100 mg x 3) formulados según los números de lote 2162 y 2165 durante 5 días frente a Ultram<sup>®</sup> (50 mg x 2) t.i.d.

La Figura 9 ilustra las concentraciones plasmáticas medias de tramadol en el Día 5 después de comprimidos de tramadol HCl ER una vez al día (100 mg x 3) formulados según los números de lote 2162 y 2165 durante 5 días frente a Ultram<sup>®</sup> (50 mg x 2) t.i.d.

La Figura 10 ilustra las concentraciones plasmáticas medias de desmetiltramadol en el Día 1 después de comprimidos de tramadol HCl ER una vez al día (100 mg x 3) formulados según los números de lote 2162 y 2165 durante 5 días frente a Ultram<sup>®</sup> (50 mg x 2) t.i.d.

La Figura 11 ilustra las concentraciones plasmáticas medias de desmetiltramadol en el Día 1 después de comprimidos de tramadol HCl ER una vez al día (100 mg x 3) formulados según el lote número 2162 durante 5 días frente a Ultram<sup>®</sup> (50 mg x 2) t.i.d.

**Ejemplo 2:** Comprimidos de 100 mg de tramadol HCl ER

Se preparó la siguiente formulación de comprimidos de 100 mg de tramadol HCl ER: formulación del núcleo de los comprimidos.

La formulación del núcleo de los comprimidos fue la del Ejemplo 1. El núcleo del comprimido se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

Tabla 9: Formulación de revestimiento

Ingredientes	Cantidad (mg)	%
Etilcelulosa (ETHOCEL® PR 100)	9,73	73,00 (de polímero de revestimiento)
Polivinilpirrolidona (KOLLIDON® 90F)	3,60	27,00 (de polímero de revestimiento)
Sebacato de dibutilo	2,67	20,00 (del polímero anterior)
<i>Material seco total: 8,5% de la disolución</i>		
Alcohol etílico de 96°	163,62*	95% (de disolvente total)
Alcohol isopropílico al 99%	8,61*	5% (de disolvente total)
Comprimido revestido	120,00	
<i>* se evaporó durante el proceso</i>		

Se llevó a cabo el procedimiento de revestimiento con los siguientes parámetros:

- presión de pulverización de 30 psi
- temperatura del producto 40°C
- tasa de pulverización 5 g/min./kg

**Ejemplo 3:** Comprimidos de 100 mg de tramadol HCl ER

Se preparó la siguiente formulación de comprimidos de 100 mg de tramadol HCl ER: formulación del núcleo de los comprimidos.

La formulación del núcleo de los comprimidos fue la del Ejemplo 1. Preparación del núcleo de los comprimidos.

El núcleo de los comprimidos se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

Tabla 10: Formulación de revestimiento

Ingredientes	mg/comprimido			
	Lote nº 1	Lote nº 2	Lote nº 3	Lote nº 4
Etilcelulosa (ETHOCEL® PR 100)	9,87	9,87	9,60	9,60
Polivinilpirrolidona (KOLLIDON® 90F)	3,47	3,47	3,73	3,73
Sebacato de dibutilo	2,67	2,67	2,67	2,67
Alcohol etílico de 96°	153,94 *	153,94 *	153,94*	153,94
Alcohol isopropílico al 99% USP	8,09*	8,09*	8,09*	8,09
<i>* se evaporó durante el proceso</i>				

Preparación del revestimiento

La disolución de revestimiento del núcleo del comprimido se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

Tabla 10: Parámetros de revestimiento:

Parámetro	Lote nº 1	Lote nº 2	Lote nº 3	Lote nº 4
Temperatura de entrada °C	41-42	56-57	56-57	48,5-49,5
Temperatura de salida °C	32-33	44-45	44-45	38,5-39,5
Temperatura del lecho °C	N/A	45-46	45-46	37,5-38,5
Velocidad de pulverización g/ min	300	300-310	300-310	300
Aire de atomización/Patrón Psi	25/20	25/25	25/25	25/25
Distancia de pistola/Lecho	6"	6"	6"	6"
Distancia entre pistolas	6"	6"	6"	6"
Velocidad de la bandeja rpm	12,0	12,0	12,0	12,0

Tabla 11: Perfil de disolución

Tiempo (min.)	% disuelto			
	Lote nº 1	Lote nº 2	Lote nº 3	Lote nº 4
	0	0	0	0
120	0,5	3,34	7,81	5,13
240	0,85	7,94	26,68	15,23
360	1,39	13,06	50,97	34,94
480	2,43	20,72	70,16	54,58
600	4,04	30,15	83,27	70,10
720	6,89	41,77	91,40	81,89

La Figura 12 ilustra los perfiles de disolución *in vitro* de comprimidos de tramadol HCl de 100 mg ER formula dos según los números de lote 1-4.

5

**Ejemplo 4:** Comprimidos de 200 mg de tramadol HCl ER

Se preparó la siguiente formulación de comprimidos de 200 mg de tramadol HCl ER:

10

Tabla 12a: Formulación del núcleo de los comprimidos

Ingredientes	Cantidad (mg)
Tramadol HCl	200,00
Poliálcool vinílico	4,00
Dióxido de silicio coloidal (AEROSIL® 200)	2,00
Estearil Fumarato de sodio	2,00
Agua purificada	83,20*
Peso total del núcleo	208,00
* se evaporó durante el proceso	

Preparación del núcleo de los comprimidos

El núcleo de los comprimidos se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

15

Tabla 12b: Formulación de revestimiento

Ingredientes	Cantidad (mg)
Etilcelulosa (ETHOCEL® PR100)	12,28
Polivinilpirrolidona (KOLLIDON® K90)	6,05
Sebacato de dibutilo NF	3,67
Alcohol etílico de 96°	154,24*
Alcohol isopropílico USP	8,12*
* se evaporó durante el proceso	

Preparación del revestimiento

20 La disolución de revestimiento del núcleo de los comprimidos se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

Tabla 13: Perfil de disolución

Tiempo (min.)	% disuelto
0	0
60	1,13
120	6,05
180	13,80
240	22,87
300	32,18
360	41,17
420	49,43
480	56,85
540	63,33
600	68,87
660	73,55
720	77,55
780	80,72
840	83,43
900	85,77

960	87,75
1020	89,20
1080	90,70
1140	91,62

La Figura 13 ilustra el perfil de disolución *in vitro* de un comprimido de 200 mg de tramadol HCl ER formulado según el Ejemplo 4.

5 **Ejemplo 5:** Comprimidos de 200 mg de tramadol HCl

Se preparó la siguiente formulación de tramadol HCl: Formulación del núcleo de los comprimidos

La formulación del núcleo de los comprimidos fue la del Ejemplo 4.

10

Preparación del núcleo de los comprimidos

El núcleo de los comprimidos se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

15

Tabla 14: Formulación de revestimiento

Ingredientes	Cantidad (mg)	%
Etilcelulosa (ETHOCEL <sup>®</sup> PR 100)	13,38	73,00 (de polímero de revestimiento)
Polivinilpirrolidona (KOLLIDON <sup>®</sup> 90F)	4,95	27,00 (de polímero de revestimiento)
Sebacato de dibutilo	3,67	20,00 (de polímero anterior)
<i>Material seco total: 9% de la disolución</i>		
Alcohol etílico de 96°	211,32*	95 % (de disolvente total)
Alcohol isopropílico 99%	11,12*	5% (de disolvente total)
Comprimido revestido	230,00	
<i>* se evaporó durante el proceso</i>		

El procedimiento de revestimiento se llevó a cabo con los siguientes parámetros:

20

- presión de pulverización de 30 psi
- temperatura del producto 40°C
- tasa de pulverización 5 g/min./kg

25 **Ejemplo 6:** Comprimidos de 200 mg de tramadol HCl ER

Se preparó la siguiente formulación de tramadol HCl:

Formulación del núcleo de los comprimidos.

30

La formulación del núcleo de los comprimidos fue la del Ejemplo 4.

Preparación del núcleo de los comprimidos.

35

El núcleo de los comprimidos se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

Tabla 15: Formulación de revestimiento

Ingrediente	Lote n° 5	Lote n° 6	Lote n° 7
Etilcelulosa (ETHOCEL <sup>®</sup> PR 100)	15,60	15,60	15,60
Polivinilpirrolidona (KOLLIDON <sup>®</sup> 90F)	6,07	6,07	6,07
Sebacato de dibutilo	4,33	4,33	4,33
Alcohol etílico de 96°	249,75*	249,75*	249,75*
Alcohol isopropílico 99%	13,15*	13,15*	13,15*
<i>* se evaporó durante el proceso</i>			

Preparación del revestimiento

40

La disolución de revestimiento del núcleo de los comprimidos se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

Tabla 16: Parámetros de revestimiento

Parámetro	Lote nº 5	Lote nº 6	Lote nº 7
Temperatura de entrada °C	49-50	50-51,5	50-51,5
Temperatura de salida °C	38,5-39,5	39,5-40,5	39,5-40,5
Temperatura del lecho °C	37,5-38,5	37,5-39	37,5-39
Velocidad de pulverización g/ min	300	300	300
Aire de atomización/Patrón Psi	25/25	25/25	25/25
Distancia de pistola/Lecho	6"	6"	6"
Distancia entre pistolas	6"	6"	6"
Velocidad de la bandeja rpm	12,0	12,0	12,0

## Método de disolución

- 5 El método de disolución se llevó a cabo según el método descrito en el Ejemplo 1.

Tabla 17: Perfil de disolución

Tiempo (min.)	% disuelto		
	Lote nº 5	Lote nº 6	Lote nº 7
0	0	0	0
120	5,54	4,13	5,37
240	14,71	14,29	15,76
360	29,25	31,83	33,48
480	46,40	50,16	51,62
600	N/A	65,64	66,42
720	N/A	76,8	77,49

- 10 La Figura 14 ilustra los perfiles de disolución *in vitro* de comprimidos de 200 mg de tramadol HCl ER fórmula dos según los números de lote 5 a 7.

**Ejemplo 7:**

- 15 Se llevó a cabo un estudio de biodisponibilidad comparativo, en ayunas, monodosis, de etiqueta abierta, cruzado, de dos vías, de comprimidos de liberación prolongada de tramadol HCl (2 x 100 mg frente a 1 x 200 mg) en sujetos masculinos normales, sanos, no fumadores.

## 7.1: Sinopsis

- 20 Basándose en los datos preliminares de 12 sujetos que terminaron el estudio, los comprimidos de tramadol HCl ER de 200 mg son proporcionales a los de una cantidad de 100 mg dados como 2 x 100 mg.

## 7.2: Objeto del estudio

- 25 Este estudio se diseñó para determinar la proporcionalidad de la cantidad de dosificación de dos cantidades de comprimidos de tramadol HCl ER (2 x 100 mg frente a 1 x 200 mg) en condiciones en ayunas de una sola dosis.

## 7.3: Diseño del estudio

- 30 Un diseño cruzado, de dos secuencias, de dos vías, de etiqueta abierta, monodosis. Los tratamientos se separaron por un período de reposo farmacológico de una (1) semana. En el día 1 de cada período, los sujetos recibieron uno de los siguientes tratamientos en dos (2) ocasiones separadas, según el esquema de aleatorización.

- 35 Tratamiento A: Dos comprimidos de 100 mg de liberación prolongada de tramadol HCl con 240 ml de agua a 0,0 horas después de un ayuno nocturno de 10 horas (dosis diaria total = 200 mg)

- 40 Tratamiento B: Un comprimido de 200 mg de liberación prolongada de tramadol HCl con 240 ml de agua a 0,0 horas después de un ayuno nocturno de 10 horas (dosis diaria total = 200 mg)

## 7.4: Resumen y conclusiones

- 45 Este estudio estuvo destinado a determinar la proporcionalidad de la cantidad de dosificación de dos cantidades de comprimidos de tramadol HCl ER (2 x 100 mg frente a 1 x 200 mg) usando condiciones de ayuno de una sola dosis. Se dosificó un total de 12 sujetos masculinos en Biovail Contract Research. Los análisis farmacocinéticos y estadísticos se llevaron a cabo con datos de plasma preliminares de 12 sujetos que terminaron el estudio para

## ES 2 377 729 T3

tramadol y el metabolito M1. En las Figuras 15 y 16, respectivamente, se presentan las gráficas de las concentraciones plasmáticas medias frente al tiempo basándose en 12 sujetos que terminaron el estudio para tramadol y el metabolito M1. En las Tablas 18a, 18b, 19a y 19b se muestran los parámetros farmacocinéticos individuales.

5 Con todos los sujetos, la relación de medias geométricas (1 x 200 mg/2 x 100 mg) para  $AUC_{0-t}$  y  $C_{max}$  del tramadol fueron 1,11 y 1,17, respectivamente. Los intervalos de confianza correspondientes fueron 97%-125% y 103%-133%, respectivamente. Para el metabolito M1, la relación de medias geométricas (1 x 200 mg/2 x 100 mg) para  $AUC_{0-t}$  y  $C_{max}$  fueron 1,05 y 1,11, respectivamente. Los intervalos de confianza del 90% correspondientes fueron 96%-116% y 102%-121%, respectivamente.

10 En conclusión, los comprimidos de cantidad de 200 mg de tramadol HCl ER fueron proporcionales a la cantidad de 100 mg dada como 2 x 100 mg, puesto que se encontró que los intervalos de confianza del 90% para  $AUC_{0-t}$  y  $C_{max}$  para todos los analitos estaban en 80%-125%.

15

Tabla 18a: PK de tramadol (n = 12)

Cmax Tramadol ER							
Sujeto	200mg			2x00 mg			200mg/2x100mg
	Tmax	Cmax	In Cmax	Tmax	Cmax	In Cmax	Relación de Cmax
1	8	244,69	5,50	8	258,32	5,55	0,95
2	10	277,87	5,63	12	339,09	5,83	0,82
3	8	243,47	5,50	10	330,78	5,80	0,74
4	10	268,04	5,59	10	226,90	5,42	1,18
5	6	227,80	5,43	8	200,75	5,30	1,13
6	8	259,13	5,56	10	216,91	5,38	1,19
7	5	261,09	5,56	10	155,44	5,05	1,68
8	8	226,11	5,42	8	98,86	4,59	2,29
9	8	278,90	5,63	10	232,96	5,45	1,20
10	10	195,36	5,27	8	148,30	5,00	1,32
11	8	353,25	5,87	8	330,44	5,80	1,07
12	10	435,46	6,08	10	404,39	6,00	1,08
Media	8,25	272,60	5,59	9,33	245,26	5,43	1,22
SD	1,60	64,10	0,21	1,30	90,97	0,41	0,41
CV	19,42	23,51	3,77	13,96	37,09	7,50	33,90
Min	5,00	195,36	5,27	8,00	98,86	4,59	0,74
Max	10,00	435,46	6,08	12,00	404,39	6,00	2,29
Media geo.	8,09	266,71	5,58	9,25	228,55	5,42	1,17
Relación Cmax							
		Media	Media geo.		C.I. de 90%	C.I. de 90% (Excluyendo el sujeto 8)	
200mg/2x100mg		1,11	1,17(SAS)		103-133	100-123	



Tabla 18B: PK de tramadol (n = 12)

AUCt Tramadol ER					
Sujeto	200 mg		2x100 mg		200mg/2x100mg
	AUCt	In AUCt	AUCt	In AUCt	Relación AUCt
1	4604,23	8,43	4446,02	8,40	1,04
2	6485,28	8,78	6343,27	8,76	1,02
3	5324,71	8,58	6067,74	8,71	0,88
4	6975,11	8,85	6292,41	8,75	1,11
5	4284,83	8,36	4045,08	8,31	1,06
6	3919,08	8,27	3944,65	8,28	0,99
7	4096,54	8,32	3521,10	8,17	1,16
8	3279,62	8,10	1382,53	7,23	2,37
9	4260,44	8,36	4423,57	8,39	0,96
10	2923,70	7,98	2714,23	7,91	1,08
11	4911,47	8,50	4882,50	8,49	1,01
12	8824,82	9,09	8323,14	9,03	1,06
Media	4990,82	8,47	4698,85	8,37	1,14
SD	1687,36	0,32	1852,43	0,47	0,39
CV	33,81	3,73	39,42	5,60	34,34
Min	2923,70	7,98	1382,53	7,23	0,88
Max	8824,82	9,09	8323,14	9,03	2,37
Media geo.	4759,37	8,46	4307,55	8,36	1,10
Relación AUCt					
		Media	Media geo.	C.I. de 90%	C.I. de 90% (Excluyendo el sujeto 8)
200mg/2x100mg		1,06	1,11(SAS)	97-125	99-107

La Figura 15 ilustra la comparación de los perfiles de la concentración plasmática media de tramadol frente al tiempo que resultan de la administración oral de comprimidos de 100 mg ER de tramadol HCl (2 x 100 mg una vez al día) y comprimidos de 200 mg ER de tramadol HCl (1 x 200 mg una vez al día) formulados según una realización de la presente invención.

5

Tabla 19a: PK de M1 (n = 12)

Cmax Tramadol ER							
Sujeto	Tmax	200mg		2x100 mg		200mg/2x100mg	
		Cmax	In Cmax	Tmax	Cmax	In Cmax	Relación Cmax
1	10	104,54	4,65	12	110,02	4,70	0,95
2	10	98,85	4,59	12	105,22	4,66	0,94
3	10	96,35	4,57	10	97,49	4,58	0,99
4	20	23,51	3,16	16	25,50	3,24	0,92
5	12	75,83	4,33	20	66,86	4,20	1,13
6	10	142,03	4,96	10	118,45	4,77	1,20
7	10	110,74	4,71	10	84,57	4,44	1,31
8	10	102,54	4,63	8	58,72	4,07	1,75
9	8	127,10	4,84	10	135,05	4,91	0,94
10	10	93,51	4,54	10	90,31	4,50	1,04
11	10	139,85	4,94	10	107,20	4,67	1,30
12	16	30,01	3,40	16	27,27	3,31	1,10
Media	11,33	95,40	4,44	12,00	85,56	4,34	1,13
SD	3,34	37,38	0,57	3,52	34,68	0,55	0,24
CV	29,47	39,18	12,91	29,30	40,53	12,66	21,07
Min	8,00	23,51	3,16	8,00	25,50	3,24	0,92
Max	20,00	142,03	4,96	20,00	135,05	4,91	1,75
Media geo.	10,98	85,03	4,40	11,59	76,53	4,30	1,11
Relación Cmax							
		Media	Media geo.		C.I. de 90%	C.I. de 90% (Excluyendo el sujeto 8)	
200mg/2x100mg		1,12	1,11		102-121	100-115	

Tabla 19b: PK de M1 (n = 12)

AUCt Tramadol ER							
		200mg		2x100mg		200mg/2x100mg	
Sujeto	AUCt	In AUCt	AUCt	In AUCt	Relación AUCt		
1	2386,29	7,78	2404,81	7,79	0,99		
2	2367,19	7,77	2244,63	7,72	1,05		
3	2150,65	7,67	2139,59	7,67	1,01		
4	718,62	6,58	750,69	6,62	0,96		
5	1862,16	7,53	1773,47	7,48	1,05		
6	2474,58	7,81	2359,88	7,77	1,0		
7	2079,14	7,64	2137,31	7,67	0,97		
8	1717,15	7,45	958,31	6,87	1,79		
9	2262,49	7,72	2661,79	7,89	0,85		
10	1657,30	7,41	1800,10	7,50	0,92		
11	2373,89	7,77	2072,75	7,64	1,15		
12	722,24	6,58	666,77	6,50	1,08		
<b>Media</b>						1,07	
<b>SD</b>						0,24	
<b>CV</b>						22,33	
<b>Min</b>						0,85	
<b>Max</b>						1,79	
<b>Media geo.</b>						1,05	
<b>Relación AUCt</b>							
		<b>Media</b>	<b>Media geo.</b>	<b>C.I. de 90%</b>	<b>C.I. de 90% (Excluyendo el sujeto 8)</b>		
200mg/2x100mg		1,04	1,05	96-116	96-105		

La Figura 16 ilustra la comparación de los perfiles de la concentración plasmática media de M1 frente al tiempo que resultan de la administración oral de comprimidos de 100 mg ER de tramadol HCl (2 x 100 mg una vez al día) y comprimidos de 200 mg ER de tramadol HCl (1 x 200 mg una vez al día) formulados según una realización de la presente invención.

**Ejemplo 8:**

Se llevó a cabo un estudio de biodisponibilidad comparativo, en ayunas, monodosis, de etiqueta abierta, cruzado, de dos vías, de comprimidos de liberación prolongada de tramadol HCl (2 x 100 mg frente a 1 x 200 mg) en sujetos masculinos normales, sanos, no fumadores.

8.1: Sinopsis

Basándose en los datos preliminares de 23 sujetos que terminaron el estudio, los comprimidos de tramadol HCl ER de 200 mg son proporcionales a los de una cantidad de 100 mg dados como 2 x 100 mg.

8.2: Objeto del estudio

Este estudio se diseñó para determinar la proporcionalidad de la cantidad de dosificación de dos cantidades de comprimidos de tramadol HCl ER (2 x 100 mg frente a 1 x 200 mg) en condiciones en ayunas de una sola dosis.

8.3: Diseño del estudio

Un diseño cruzado, de dos secuencias, de dos vías, de etiqueta abierta, monodosis. Los tratamientos se separaron por un período de reposo farmacológico de una (1) semana. En el día 1 de cada período, los sujetos recibieron uno de los siguientes tratamientos en dos (2) ocasiones separadas, según el esquema de aleatorización.

**Tratamiento A:** Dos comprimidos de 100 mg de liberación prolongada de tramadol HCl con 240 ml de agua a 0,0 horas después de un ayuno nocturno de 10 horas (dosis diaria total = 200 mg)

**Tratamiento B:** Un comprimido de 200 mg de liberación prolongada de tramadol HCl con 240 ml de agua a 0,0 horas después de un ayuno nocturno de 10 horas (dosis diaria total = 200 mg)

8.4: Sumario y conclusiones

Este estudio estuvo destinado determinar la proporcionalidad de la cantidad de dosificación de dos cantidades de comprimidos de tramadol HCl ER (2 x 100 mg frente a 1 x 200 mg) en condiciones de ayuno de una sola dosis. Se dosificó un total de 24 sujetos masculinos en Biovail Contract Research. Los análisis farmacocinéticos y estadísticos se llevaron a cabo con datos de plasma preliminares de 23 sujetos que terminaron el estudio para tramadol, y los metabolitos M1 y M5. En las Figuras 17, 18 y 19, respectivamente, se presentan las gráficas de las concentraciones plasmáticas medias frente al tiempo basándose en 23 sujetos que terminaron el estudio para tramadol, y los metabolitos M1 y M5. En las Tablas 20, 21 y 22 se muestran los parámetros farmacocinéticos individuales.

Con todos los sujetos, la relación de medias geométricas (1 x 200 mg/2 x 100 mg) para AUC<sub>0-t</sub> y C<sub>max</sub> del tramadol fueron 1,00 y 1,00, respectivamente. Los intervalos de 90% de confianza correspondientes fueron 95,6%-104,17% y 92,2%-109,12%, respectivamente. Para el metabolito M1, la relación de medias geométricas (1 x 200 mg/2 x 100 mg) para AUC<sub>0-t</sub> y C<sub>max</sub> fueron 1,00 y 0,97, respectivamente. Los intervalos de confianza del 90% correspondientes fueron 95,6 %-104,61% y 90,3%-104,39%, respectivamente. Para el metabolito M5, la relación de medias geométricas (1 x 200 mg/2 x 100 mg) para AUC<sub>0-t</sub> y C<sub>max</sub> fueron 0,98 y 0,99, respectivamente. Los intervalos de confianza del 90% correspondientes fueron 92,6%-104,72% y 90,9%-107,25%, respectivamente.

En conclusión, los comprimidos de cantidad de 200 mg de tramadol HCl ER fueron proporcionales a los de una cantidad de 100 mg dados como 2 x 100 mg, puesto que se encontró que los intervalos de confianza del 90% para AUC<sub>0-t</sub> y C<sub>max</sub> para todos los analitos estaban dentro de 80%-125%.

Tabla 20: Sumario de parámetros farmacocinéticos para tramadol

Tramadol									
Sujeto	B			A			Relación B/A		
	Tramadol HCl ER 1 x 200 mg			Tramadol HCl ER 2 x 100 mg			AUC	Cmax	
	AUC	Cmax	Tmax	AUC	Cmax	Tmax			
1	3772,72	125,97	24,00	4465,15	207,76	8,00	0,84	0,61	
2	6989,42	361,35	14,00	7563,59	416,83	12,00	0,92	0,87	
3	9967,41	440,03	14,00	8773,22	374,54	16,00	1,14	1,17	
4	10503,26	528,11	16,00	10727,13	517,12	14,00	0,98	1,02	
5	4315,08	244,26	12,00	4439,38	209,95	16,00	0,97	1,16	
7	3539,99	151,93	16,00	4128,98	234,12	8,00	0,86	0,65	
8	7752,67	368,21	14,00	6369,64	369,49	8,00	1,22	1,00	
9	5413,87	281,50	14,00	5561,14	244,18	16,00	0,97	1,15	
10	3640,04	162,12	12,00	4354,42	179,31	14,00	0,84	0,90	
11	3442,46	147,72	20,00	3394,52	162,28	16,00	1,01	0,91	
12	2763,51	190,15	10,00	2722,78	150,02	10,00	1,01	1,27	
13	3746,10	203,07	8,00	4084,60	183,27	16,00	0,92	1,11	
14	6394,67	311,42	16,00	5107,43	239,83	8,00	1,25	1,30	
15	3093,78	178,86	12,00	2806,92	128,49	16,00	1,10	1,39	
16	8363,96	465,15	10,00	7811,02	369,66	14,00	1,07	1,26	
17	2410,07	130,62	14,00	2647,52	135,74	14,00	0,91	0,96	
18	9336,37	469,34	8,00	9475,49	409,69	16,00	0,99	1,15	
19	9125,11	437,92	14,00	8440,88	322,16	14,00	1,08	1,36	
20	4983,63	209,73	10,00	4444,82	226,82	12,00	1,12	0,92	
21	3337,64	151,75	12,00	3818,74	220,36	12,00	0,87	0,69	
22	2868,24	164,88	16,00	2595,66	163,49	8,00	1,11	1,01	
23	4233,82	179,29	16,00	4310,37	238,80	16,00	0,98	0,75	
24	7311,78	329,98	20,00	7105,46	307,21	20,00	1,03	1,07	
Media	5535,03	271,02	14,00	5441,25	261,35	13,22	1,01	1,03	
SD	2591,09	128,34	3,86	2376,20	104,90	3,45	0,11	0,22	
CV	46,81	47,36	27,58	43,67	40,14	26,10	11,32	21,60	
Media geo.	4992,59	244,00	13,51	4979,67	242,83	12,74	1,00	1,00	
Min	2410,07	125,97	8,00	2595,66	128,49	8,00	0,84	0,61	
Max	10503,26	528,11	24,00	10727,13	517,12	20,00	1,25	1,39	
	Relación 1 x 200 mg/ 2 x 100 mg								
	Medias	Medias geo.	Medias de LS %	CI del 90%					
AUC	1,02	1,00	100,11	96,3-104,17					
Cmax	1,04	1,00	100,29	92,2-109,12					

La Figura 17 ilustra las concentraciones plasmáticas medias de tramadol (ng/ml) a lo largo del tiempo después de dos comprimidos de 100 mg de tramadol HCl ER formulados según una realización de la presente invención, o después de un comprimido de 200 mg de tramadol HCl ER formulado según una realización de la presente invención, después de un ayuno nocturno de 10 horas.

5

Tabla 21: Sumario de parámetros farmacocinéticos para M1

M1									
Sujeto	B			A			Relación B / A		
	Tramadol HCl ER 1 x 200 mg			Tramadol HCl ER 2 x 100 mg			Relación B / A		
	AUC	Cmax	Tmax	AUC	Cmax	Tmax	AUC	Cmax	
1	1672,89	57,88	24,00	2022,04	80,50	16,00	0,83	0,72	
2	970,95	43,44	14,00	1156,80	54,21	12,00	0,84	0,80	
3	1774,74	69,27	20,00	1789,62	70,05	20,00	0,99	0,99	
4	1076,19	48,16	16,00	1050,38	44,32	16,00	1,02	1,09	
5	1979,48	96,47	14,00	1657,77	72,52	14,00	1,19	1,33	
7	953,92	36,57	24,00	1330,47	68,82	8,00	0,72	0,53	
8	1414,94	61,68	24,00	1116,16	53,67	12,00	1,27	1,15	
9	2484,11	113,99	14,00	2406,74	108,07	20,00	1,03	1,05	
10	1721,50	73,76	14,00	1906,22	74,23	16,00	0,90	0,99	
11	1829,82	80,76	24,00	1850,88	88,60	16,00	0,99	0,91	
12	2144,82	109,30	10,00	2095,44	101,89	14,00	1,02	1,07	
13	2111,31	90,98	10,00	2036,17	89,08	20,00	1,04	1,02	
14	2130,45	93,13	16,00	2122,92	91,06	16,00	1,00	1,02	
15	2360,46	115,08	12,00	2128,12	97,80	16,00	1,11	1,18	
16	3234,30	130,32	12,00	3507,19	134,18	20,00	0,92	0,97	
17	1922,21	90,47	16,00	1977,41	91,02	14,00	0,97	0,99	
18	3490,68	135,80	12,00	3521,34	138,38	16,00	0,99	0,98	
19	1154,33	49,30	16,00	991,16	38,21	20,00	1,16	1,29	
20	2303,91	96,21	14,00	2269,27	110,63	14,00	1,02	0,87	
21	1853,29	72,48	16,00	1983,58	95,39	12,00	0,93	0,76	
22	2637,81	153,39	16,00	2464,84	144,41	8,00	1,07	1,06	
23	1970,96	81,98	24,00	1870,67	96,76	16,00	1,05	0,85	
24	1867,23	89,74	20,00	1673,09	78,73	20,00	1,12	1,14	
Media	1959,14	86,53	16,61	1953,40	87,94	15,48	1,01	0,99	
SD	639,46	30,56	4,69	647,00	27,94	3,58	0,12	0,18	
CV	32,64	35,32	28,23	33,12	31,77	23,12	12,11	18,40	
Media geo.	1857,57	81,15	16,00	1855,19	83,46	15,03	1,00	0,97	
Min	953,92	36,57	10,00	991,16	38,21	8,00	0,72	0,53	
Max	3490,68	153,39	24,00	3521,34	144,41	20,00	1,27	1,33	
	Relación 1 x 200 mg / 2 x 100 mg								
	Medias	Medias geo.	Medias de LS %	CI del 90%					
AUC	1,00	1,00	100,01	95,6-104,61					
Cmax	0,98	0,97	97,06	90,3-104,39					

La Figura 18 ilustra las concentraciones plasmáticas medias de M1 (ng/ml) a lo largo del tiempo después de dos comprimidos de 100 mg de tramadol HCl ER formulados según una realización de la presente invención, o después de un comprimido de 200 mg de tramadol HCl ER formulado según una realización de la presente invención, después de un ayuno nocturno de 10 horas.

10

Tabla 22: Sumario de parámetros farmacocinéticos para M5

M5									
	B				A			Relación B / A	
	Tramadol HCl ER 1 x 200 mg				Tramadol HCl ER 2 x 100 mg				
Sujeto	AUC	Cmax	Tmax		AUC	Cmax	Tmax	AUC	Cmax
1	586,48	19,01	30,00		669,49	26,43	16,00	0,88	0,72
2	1011,03	39,82	20,00		1156,49	43,27	16,00	0,87	0,92
3	479,82	18,04	20,00		606,97	21,98	24,00	0,79	0,82
4	597,78	23,35	24,00		709,78	25,47	24,00	0,84	0,92
5	638,62	28,06	12,00		652,44	28,32	16,00	0,98	0,99
7	505,59	18,07	20,00		794,87	34,53	14,00	0,64	0,52
8	1105,91	49,06	24,00		1022,61	39,84	14,00	1,08	1,23
9	765,91	32,10	14,00		860,60	35,68	20,00	0,89	0,90
10	986,85	41,59	14,00		973,22	38,01	16,00	1,01	1,09
11	492,42	20,37	24,00		565,44	24,25	16,00	0,87	0,84
12	1566,17	75,38	16,00		1481,53	71,45	14,00	1,06	1,06
13	1044,20	43,60	16,00		974,90	39,62	20,00	1,07	1,10
14	843,42	35,36	16,00		809,01	33,16	16,00	1,04	1,07
15	967,94	46,14	14,00		867,23	36,72	16,00	1,12	1,26
16	987,92	44,60	20,00		1019,98	38,32	20,00	0,97	1,16
17	630,21	29,71	16,00		607,88	25,47	20,00	1,04	1,17
18	1889,26	66,43	14,00		1865,13	67,08	20,00	1,01	0,99
19	813,41	31,21	20,00		584,26	19,99	20,00	1,39	1,56
20	841,90	34,50	14,00		640,29	27,74	14,00	1,31	1,24
21	829,00	33,19	16,00		940,72	42,90	14,00	0,88	0,77
22	617,32	33,20	16,00		639,87	37,09	10,00	0,96	0,90
23	908,93	38,57	24,00		759,38	40,38	16,00	1,20	0,96
24	743,29	33,02	20,00		717,33	30,83	20,00	1,04	1,07
Media	863,19	36,28	18,43		866,06	36,02	17,22	1,00	1,01
SD	334,21	14,20	4,51		308,56	12,52	3,45	0,17	0,22
CV	38,72	39,15	24,47		35,63	34,76	20,04	16,5 9	21,38
Media geo.	812,38	33,87	17,94		825,19	34,29	16,88	0,98	0,99
Min	479,82	18,04	12,00		565,44	19,99	10,00	0,64	0,52
Max	1889,26	75,38	30,00		1865,13	71,45	24,00	1,39	1,56
	Relación 1 x 200 mg/ 2 x 100 mg								
	Medias	Medias geo.	Medias de LS %		CI del 90%				
AUC	1,00	0,98	98,45		92,6-104,72				
Cmax	1,01	0,99	98,77		90,9-107,25				

La Figura 19 ilustra las concentraciones plasmáticas medias de M5 (ng/ml) a lo largo del tiempo después de dos comprimidos de 100 mg de tramadol HCl ER formulados según una realización de la presente invención, o después de un comprimido de 200 mg de tramadol HCl ER formulado según una realización de la presente invención, después de un ayuno nocturno de 10 horas.

#### Ejemplo 9:

Se llevó a cabo un estudio de biodisponibilidad comparativo, de efecto del alimento, monodosis, de etiqueta abierta, cruzado, de dos vías, de comprimidos de 200 mg de liberación prolongada de tramadol HCl en sujetos masculinos normales, sanos, no fumadores.

#### 9.1: Sinopsis

Basándose en los datos preliminares de 20 sujetos que terminaron el estudio, la presencia de alimento redujo significativamente la velocidad y grado de absorción del tramadol, y los metabolitos M1 y M5 de los comprimidos de tramadol HCl ER de 200 mg después de una administración de una sola dosis.

#### 9.2: Objeto del estudio

Este estudio se diseñó para evaluar el efecto del alimento sobre los comprimidos de 200 mg de tramadol HCl ER después de una administración de una sola dosis.

9.3: Diseño del estudio

Un diseño cruzado, de dos secuencias, de dos vías, de etiqueta abierta, monodosis. Los tratamientos se separaron por un período de reposo farmacológico de una (1) semana. En el día 1 de cada período, los sujetos recibieron uno de los siguientes tratamientos después de un ayuno nocturno de 10 horas en dos (2) ocasiones separadas, según el esquema de aleatorización.

Tratamiento A: Un comprimido de 200 mg de liberación prolongada de tramadol HCl con 240 ml de agua a 0,0 horas en 5 minutos de ingestión completa de un desayuno con alto contenido de grasas.

Tratamiento B: Un comprimido de 200 mg de liberación prolongada de tramadol HCl con 240 ml de agua a 0,0 horas después de un ayuno nocturno de 10 horas.

9.4: Sumario y conclusiones

Este estudio estuvo destinado a evaluar el efecto del alimento sobre comprimidos de 200 mg de tramadol HCl ER después de una administración de una sola dosis. Se dosificó un total de 24 sujetos masculinos en Biovail Contract Research. Los análisis farmacocinéticos y estadísticos se llevaron a cabo con datos de plasma preliminares de 22 sujetos que terminaron el estudio. En las Figuras 20, 21 y 22, respectivamente, se presentan las gráficas de las concentraciones plasmáticas medias frente al tiempo basándose en 20 sujetos que terminaron el estudio para tramadol, y los metabolitos M1 y M5. En las Tablas 23, 24 y 25 se muestran los parámetros farmacocinéticos individuales.

Con todos los sujetos, la relación de medias geométricas (alimentado/ayunas) para  $AUC_{0-t}$  y  $C_{max}$  del tramadol fueron 0,76 y 0,73, respectivamente. Para el metabolito M1, la relación de medias geométricas (alimentado/ayunas) para  $AUC_{0-t}$  y  $C_{max}$  fueron 0,75 y 0,76, respectivamente. Para el metabolito M5, la relación de medias geométricas (alimentado/ayunas) para  $AUC_{0-t}$  y  $C_{max}$  fueron 0,73 y 0,73, respectivamente.

Cuando se llevó a cabo el análisis de los datos en ausencia del sujeto nº 12 y nº 18, la relación de medias geométricas para  $AUC_{0-t}$  y  $C_{max}$  del tramadol fueron 0,79 y 0,73, respectivamente. Para el metabolito M1, la relación de medias geométricas (alimentado/ayunas) para  $AUC_{0-t}$  y  $C_{max}$  fueron 0,78 y 0,76, respectivamente. Para el metabolito M5, la relación de medias geométricas (alimentado/ayunas) para  $AUC_{0-t}$  y  $C_{max}$  fueron 0,75 y 0,72, respectivamente.

Basándose en los resultados, se concluyó que se observó un efecto significativo del alimento para comprimidos de tramadol HCl ER de 200 mg. En presencia de alimento, la velocidad y grado de absorción de tramadol y sus metabolitos que resultan de una única dosis de comprimido de 200 mg de tramadol HCl ER fueron significativamente menores cuando se comparan con la administración sin alimento

Tabla 23: Sumario de parámetros farmacocinéticos para tramadol

Tramadol										
	Tramadol ER 200 mg, con alimento				Tramadol ER 200 mg, ayunas				Alimentado / Ayunas	
Sujeto	AUC	Cmax	Tmax		AUC	Cmax	Tmax		AUC	Cmax
1	3944,30	149,33	24,00		4013,96	205,64	14,00		0,98	0,73
2	4078,64	139,34	24,00		6969,14	355,35	14,00		0,59	0,39
3	6818,20	251,76	20,00		6939,38	342,62	10,00		0,98	0,73
4	2021,34	72,15	24,00		4218,92	234,01	14,00		0,48	0,31
5	2330,34	142,73	20,00		2848,84	140,20	16,00		0,82	1,02
6	4636,19	225,35	20,00		5154,28	340,84	12,00		0,90	0,66
7	1901,40	128,41	14,00		3554,14	173,63	16,00		0,53	0,74
8	4585,55	137,09	14,00		5674,75	263,32	14,00		0,81	0,52
9	7727,96	320,14	14,00		7827,31	290,33	20,00		0,99	1,10
10	3783,07	170,80	14,00		4258,28	203,68	16,00		0,89	0,84
11	7079,58	263,39	14,00		7252,23	285,04	14,00		0,98	0,92
13	3342,06	171,38	16,00		3019,69	138,26	12,00		1,11	1,24
15	4424,02	190,87	16,00		4935,58	255,62	14,00		0,90	0,75
16	7296,94	328,00	16,00		6632,83	342,80	12,00		1,10	0,96
17	1070,08	43,56	4,00		8377,65	384,17	10,00		0,13	0,11
20	4209,33	215,06	14,00		5340,01	288,25	12,00		0,79	0,75
21	3451,99	173,23	14,00		3886,46	205,50	10,00		0,89	0,84
22	3937,39	155,94	16,00		3596,43	152,88	14,00		1,09	1,02

(continuación)

23	4539,31	200,08	20,00		5569,65	244,83	16,00		0,82	0,82
24	8472,81	669,76	24,00		6400,85	312,84	16,00		1,32	2,14
Media	4482,52	207,42	17,10		5323,52	257,99	13,80		0,85	0,83
SD	2042,83	130,14	4,96		1647,23	75,37	2,50		0,26	0,41
CV	45,57	62,74	29,02		30,94	29,21	18,15		30,93	49,48
Media geo.	3999,75	178,85	16,16		5076,49	246,69	13,59		0,79	0,73
Min	1070,08	43,56	4,00		2848,84	138,26	10,00		0,13	0,11
Max	8472,81	669,76	24,00		8377,65	384,17	20,00		1,32	2,14
	Relación Alimentado / Ayunas				Relación Alimentado / A yunas (incluyendo al sujeto nº 2 y nº 18 quien vomitó durante la postdosis)					
		Medias geo.	Medias de LS %			Medias geo.	Medias de LS %			
AUC		0,79	78,93		AUC	0,76	75,62			
Cmax		0,73	72,27		Cmax	0,73	72,38			

La Figura 20 ilustra las concentraciones plasmáticas medias de tramadol (ng/ml) a lo largo del tiempo después de una única dosis de un comprimido de 200 mg de tramadol HCl ER formulado según una realización de la presente invención en condiciones de ayuno o con alimento.

5

Tabla 24: Sumario de parámetros farmacocinéticos para M1

M1										
Sujeto	Tramadol ER 200 mg, Alimentado			Tramadol ER 200 mg, Ayunas			Alimentado/ Ayunas			
	AUC	Cmax	Tmax	AUC	Cmax	Cmax	AUC	Cmax		
1	1921,05	75,67	24,00	2116,84	90,06	20,00	0,91	0,84		
2	1278,59	45,95	24,00	2158,62	86,81	20,00	0,59	0,53		
3	1159,73	42,64	20,00	1183,17	46,50	10,00	0,98	0,92		
4	542,48	19,92	24,00	1223,87	58,17	14,00	0,44	0,34		
5	1894,84	117,77	20,00	1982,93	96,08	20,00	0,96	1,23		
6	1887,04	91,91	20,00	1761,13	105,91	12,00	1,07	0,87		
7	1130,02	60,88	16,00	1901,17	77,45	16,00	0,59	0,79		
8	1674,77	51,91	24,00	2013,76	75,57	16,00	0,83	0,69		
9	1511,07	52,51	24,00	1487,99	53,84	24,00	1,02	0,98		
10	1322,65	54,89	16,00	1702,91	70,92	16,00	0,78	0,77		
11	1335,58	51,01	20,00	1286,31	46,10	24,00	1,04	1,11		
13	2269,80	100,16	16,00	1796,92	70,38	14,00	1,26	1,42		
15	1018,82	46,97	20,00	1168,38	52,96	16,00	0,87	0,89		
16	1270,79	56,22	16,00	1382,61	71,49	16,00	0,92	0,79		
17	183,63	5,70	24,00	1555,20	63,67	14,00	0,12	0,09		
20	2275,30	101,30	20,00	2439,33	116,53	14,00	0,93	0,87		
21	1257,39	60,38	20,00	1339,50	64,90	12,00	0,94	0,93		
22	1749,84	66,63	20,00	2118,35	79,93	24,00	0,83	0,83		
23	2201,99	91,33	24,00	2577,88	107,78	20,00	0,85	0,85		
24	1373,21	77,04	24,00	1575,86	65,39	20,00	0,87	1,18		
Media	1462,93	63,54	20,80	1738,64	75,02	17,10	0,84	0,84		
SD	543,09	27,58	3,07	419,16	20,30	4,18	0,25	0,29		
CV	37,12	43,40	14,76	24,11	27,07	24,44	29,56	34,89		
Media geo.	1311,89	55,00	20,57	1691,12	72,48	16,61	0,78	0,76		
Min	183,63	5,70	16,00	1168,38	46,10	10,00	0,12	0,09		
Max	2275,30	117,77	24,00	2577,88	116,53	24,00	1,26	1,42		
	Relación Alimentado / Ayunas				Relación Alimentado / Ayunas (incluyendo al sujeto nº 2 y nº 18 quien vomitó durante la postdosis)					
		Medias geo.	Medias de LS %			Medias geo.	Medias de LS %			
AUC		0,78	77,89		AUC	0,75	75,27			
Cmax		0,76	76,07		Cmax	0,76	76,25			

La Figura 21 ilustra las concentraciones plasmáticas medias de M1 (ng/ml) a lo largo del tiempo después de una única dosis de un comprimido de 200 mg de tramadol HCl ER formulado según una realización de la presente invención en condiciones de ayuno o con alimento.

5 Tabla 25: Sumario de parámetros farmacocinéticos para M5

M5										
Sujeto	Tramadol ER 200 mg, Alimentado			Tramadol ER 200 mg, Ayunas			Alimentado/ Ayunas			
	AUC	Cmax	Tmax	AUC	Cmax	Tmax	AUC	Cmax		
1	748,53	27,50	20,00	897,15	39,14	20,00	0,83	0,70		
2	511,56	16,27	24,00	915,79	36,24	20,00	0,56	0,45		
3	658,62	21,94	24,00	678,13	22,05	24,00	0,97	1,00		
4	536,16	20,64	36,00	1281,12	58,25	20,00	0,42	0,35		
5	371,79	21,38	20,00	406,02	17,27	20,00	0,92	1,24		
6	851,56	38,97	20,00	732,06	40,97	12,00	1,16	0,95		
7	298,02	16,33	16,00	535,16	21,77	16,00	0,56	0,75		
8	764,80	21,96	24,00	1100,54	38,46	24,00	0,69	0,57		
9	1066,70	31,87	24,00	1054,70	33,20	24,00	1,01	0,96		
10	547,25	21,77	20,00	674,38	26,28	16,00	0,81	0,83		
11	582,46	22,11	24,00	565,57	19,86	24,00	1,03	1,11		
13	446,45	19,72	16,00	399,37	16,12	14,00	1,12	1,22		
15	629,68	26,27	20,00	746,10	30,50	16,00	0,84	0,86		
16	943,41	33,73	20,00	1024,16	44,47	16,00	0,92	0,76		
17	41,47	1,49	24,00	341,34	12,37	14,00	0,12	0,12		
20	939,16	36,75	20,00	1125,74	52,09	14,00	0,83	0,71		
21	599,05	26,91	20,00	617,38	26,32	14,00	0,97	1,02		
22	674,58	23,94	20,00	782,20	28,83	16,00	0,86	0,83		
23	555,68	21,00	24,00	755,53	30,14	20,00	0,74	0,70		
24	644,69	24,87	24,00	826,43	31,25	20,00	0,78	0,80		
Media	620,58	23,77	22,00	772,94	31,28	18,20	0,81	0,80		
SD	236,47	8,13	4,21	259,24	11,96	3,89	0,25	0,28		
CV	38,10	34,21	19,11	33,54	38,23	21,36	30,63	35,05		
Media geo.	542,98	21,07	21,67	728,60	29,09	17,81	0,75	0,72		
Min	41,47	1,49	16,00	341,34	12,37	12,00	0,12	0,12		
Max	1066,70	38,97	36,00	1281,12	58,25	24,00	1,16	1,24		
	Relación Alimentado / Ayunas			Relación Alimentado / Ayunas (incluyendo al sujeto nº 2 y nº 18 quien vomitó durante la postdosis)						
		Medias geo.	Medias de LS %		Medias geo.	Medias de LS %				
AUC		0,75	74,62	AUC	0,73	73,24				
Cmax		0,72	72,23	Cmax	0,73	73,45				

La Figura 22 ilustra las concentraciones plasmáticas medias de M5 (ng/ml) a lo largo del tiempo después de una única dosis de un comprimido de 200 mg de tramadol HCl ER formulado según una realización de la presente invención en condiciones de ayuno o con alimento.

10 **Ejemplo 10:** Estudio de osteoartritis con tramadol ER

10.1: Diseño de estudio global y plan

15 Se llevó a cabo una comparación de grupos paralelos, de valoración de la dosis, aleatorizada, bienmascarada de múltiples centros, de 12 semanas, de la eficacia y seguridad de los comprimidos de tramadol ER y del placebo en el tratamiento de osteoartritis de la rodilla. Para el enrolamiento en el estudio, se planificaron aproximadamente 245 pacientes de 18 a 75 años de edad con dolor moderado grave asociado con osteoartritis funcional de la rodilla de Clase I-III, para asegurarse de que un mínimo de 140 pacientes completaron el estudio. Después de firmar la autorización por escrito, los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión en el cribado entraron en un período de reposo farmacológico de 2 a 7 días durante el cual se descontinuó el uso de analgésicos. Al comienzo de la primera semana del estudio (valor inicial, Visita 2), los pacientes cualificados que dieron a conocer una intensidad de dolor  $\geq 40$  mm en una escala análoga visual (VAS) en el índice de la articulación de la rodilla se asignaron aleatoriamente a los comprimidos de tramadol ER o al placebo.

25 Los pacientes asignados a los comprimidos de tramadol ER se iniciaron en 100 mg QD y se mantuvieron en su dosis durante al menos 3 días. En el día 4, y para el resto de la semana (hasta que volvieron al ambulatorio durante la



Visita 3), se permitió que los pacientes aumentaran su dosis hasta 200 mg QD, basándose en la tolerabilidad de los efectos secundarios. Al comienzo de la Visita 3, los pacientes se debían de haber mantenido en una dosis mínima del comprimido de tramadol ER de 200 mg QD, y la dosis se valoró de ahí en adelante si se requirió basándose en la adecuación del alivio del dolor y tolerabilidad de los efectos secundarios. Los pacientes aleatorizados al grupo de placebo sufrieron incrementos ficticios de la dosis. Se permitió un aumento y una disminución de la dosis posterior con tal de que se mantuviese una dosis mínima de 200 mg QD durante la Semana 1 (Visita 3) a la Semana 12 (Visita 7). En pacientes con dolor insensible a los ajustes apropiados de la dosificación, o con efectos secundarios inaceptables, el tratamiento se discontinuó y se inició una terapia de analgesia alternativa, según sea apropiado. Los pacientes volvieron para evaluaciones de eficacia y seguridad a la Semana 1 (Visita 3), Semana 2 (Visita 4), Semana 4 (Visita 5), Semana 8 (Visita 6) y Semana 12 (Visita 7), o a la Terminación Temprana.

## 10.2: Variables de eficacia

La medida principal de eficacia fue la puntuación de VAS (escala analógica visual) de intensidad de dolor por artritis de las visitas de los pacientes. La VAS de la artritis es la herramienta validada más ampliamente usada para evaluar la intensidad del dolor, y aquella recomendada por la FDA para evaluar el potencial analgésico de un producto farmacéutico.

El dolor también se evaluó como una medida secundaria de eficacia usando el Índice de Osteoartritis WOMAC. WOMAC es un instrumento multidimensional validado, internacionalmente reconocido y ampliamente usado, para evaluar la respuesta a la terapia en osteoartritis. Evalúa el dolor, la rigidez articular y la función física, los tres síntomas molestos importantes en osteoartritis. Además, los pacientes y los médicos proporcionaron una evaluación global de la enfermedad, y los pacientes registraron su respuesta en un cuestionario de sueño, como otras medidas secundarias de eficacia.

## 10.3: Resultados

Se distribuyó al azar un total de 246 pacientes, y fueron evaluados para determinar la seguridad. De estos, 219 fueron evaluables para la población destinada a ser tratada (ITT). La población ITT incluyó pacientes evaluables de seguridad que tuvieron información de eficacia primaria registrada en la visita inicial (Visita 2) y en la visita de la Semana 1 (Visita 3), el primer punto de recogida de variable de eficacia primaria en el tratamiento. La población de ITT también incluyó todos los pacientes que abandonaron antes de la visita de la Semana 1 debido a la falta de eficacia del tratamiento. La dosis diaria media de tramadol ER tras el régimen de dosificación flexible fue aproximadamente 300 mg. La edad media de los pacientes que se enrolaron fue de 61 años, y la duración media de la osteoartritis fue 10 años.

Tramadol ER produjo reducciones estadísticamente significativas y clínicamente importantes en la intensidad del dolor asociado con osteoartritis de la rodilla, en comparación con el placebo para la variable de eficacia primaria y todas las variables secundarias evaluadas.

## 10.4: Respuesta a variable primaria

La Figura 23 compara el cambio de medias de LS desde el valor inicial en la puntuación VAS para comprimidos de tramadol HCl ER y placebo basándose en la media de las Semanas 1-12. En el punto final primario (cambio de la media de LS desde el valor inicial a lo largo de 12 semanas), hubo un cambio de 39,5% (30,4 mm) y 21,5% (17,7 mm) desde el valor inicial en el VAS de la intensidad de dolor por artritis en los grupos de tramadol ER y placebo, respectivamente (Diferencia de Medias de LS 12,7 mm,  $p < 0,001$ ). La Figura 24 muestra los cambios de la media de LS semanal desde el valor inicial para los dos grupos de tratamiento. Las diferencias de tratamiento aparecieron en la primera visita de vuelta (Semana 1), cuando los pacientes estaban recibiendo una dosis de 100 mg o 200 mg de tramadol ER (cambio desde el valor inicial 24,8% [19,6 mm] frente a 14,0% [11,1 mm], diferencia de medias de LS 8,5 mm,  $p = 0,003$ ). Al final de la segunda semana de tratamiento, la respuesta de tramadol ER aumentó con relación al placebo (cambio desde el valor inicial 35,7% [27,4 mm] frente a 19,3% [15,7 mm], diferencia de medias de LS 11,7 mm,  $p < 0,001$ ). Hacia la Semana 12, la respuesta a tramadol ER (cambio de medias de LS desde el valor inicial) fue 48,6% [37,4 mm] mientras que a aquella para el placebo fue 27,0% [22,1 mm]. La diferencia de medias de LS fue 15,3 mm,  $p < 0,001$ .

## 10.5: Respuesta en las variables secundarias

La Figura 25 compara los cambios de medias de LS desde el valor inicial hasta la Semana 12 para el tramadol HCl ER y placebo para cada una de las variables secundarias.

### 10.5.1: Subescalas de WOMAC

Los resultados en las tres dimensiones del WOMAC, a saber, dolor, rigidez y función física, fueron similares a los hallazgos principales. Los comprimidos de tramadol ER fueron significativamente mejores que el placebo a la hora de mejorar el dolor, la rigidez y la función física en el WOMAC.

En la Semana 12, en la Subescala de Dolor de WOMAC, tramadol ER fue significativamente diferente del placebo (cambio desde el valor inicial 44,6% [155,9 mm] frente a 24,8% [86,9 mm], diferencia de medias de LS en la Escala 0-100 mm 13,8 mm,  $p < 0,001$ ).

5 En la Semana 12, en la Subescala de Rigidez de WOMAC, tramadol ER fue significativamente diferente del placebo (cambio desde el valor inicial 43,4% [63,9 mm] frente a 18,1% [33,8 mm], diferencia de medias de LS en la Escala 0-100 mm 15,0 mm,  $p < 0,001$ ).

10 En la Semana 12, en la en la Subescala de Función Física de WOMAC, tramadol ER fue significativamente diferente del placebo (cambio desde el valor inicial 43,8% [518,3 mm] frente a 21,3% [270,4 mm], diferencia de medias de LS en la Escala 0-100 mm 14,6 mm,  $p < 0,001$ ).

15 En la Semana 12, en la Puntuación de Compuesto de WOMAC, tramadol ER fue significativamente diferente del placebo (cambio desde el valor inicial 42,2% [737,9 mm] frente a 22,8% [391,2 mm], diferencia de medias de LS en la Escala 0-100 mm 14,4 mm,  $p < 0,001$ ).

### 3.5.2: Dolor de WOMAC al caminar sobre una superficie plana

20 En el pasado, algunos estudios han utilizado un aspecto de la subescala del dolor de WOMAC como el punto fin al primario. Puesto que algunas de las cuestiones en la subescala de WOMAC se refieren a “subir” o “bajar escaleras” (y en algunas áreas del país preferidas por ancianos tienen pocas escaleras, por ejemplo, Arizona, Nuevo Méjico, Florida, etc.), la cuestión de la subescala del dolor de WOMAC “dolor al caminar sobre una superficie plana” es preferida por algunos biomédicos.

25 En la Semana 12, en el dolor de WOMAC al caminar sobre superficie plana, tramadol ER fue significativamente diferente del placebo (cambio desde el valor inicial 40,9% [29,9 mm] frente a 15,7% [15,9 mm], diferencia de medias de LS 14 mm,  $p < 0,001$ ). Esto también se muestra en la Figura 25.

### 30 10.5.3: Evaluación global del paciente de osteoartritis

En la Semana 12, en la evaluación global del paciente de osteoartritis, tramadol ER fue significativamente diferente del placebo (cambio desde el valor inicial 33,0% [33,2 mm] frente a 24,4% [18,5 mm], diferencia de medias de LS 14,7 mm,  $p < 0,001$ ).

### 35 10.6: Resultados de seguridad

Este fue un estudio controlado por placebo sin un control positivo. En consecuencia, no es posible la comparación directa con datos en el producto ULTRAM®. Sin embargo, sí son posibles las comparaciones indirectas con inserto del envase del producto ULTRAM®. La tabla 1 proporciona datos sobre la incidencia acumulativa de sucesos adversos en ULTRAM® en dolor no maligno crónico. La comparación de 90 días es la más apropiada, dada la duración de 12 semanas del presente estudio. Los efectos adversos son bastante similares. Sin embargo, la incidencia de los sucesos adversos más habitualmente observados fue generalmente menor para tramadol ER después de hasta 90 días en comparación con sólo 7 días de tratamiento con ULTRAM®.

45

Tabla 26. Incidencia acumulativa de reacciones adversas para ULTRAM en ensayos crónicos de dolor no maligno (N = 427). Los datos de tramadol HCl ER del estudio OA de 12 semanas (N = 124) se proporcionan en paréntesis para comparación

	Más de 7 días	Más de 30 días	Más de 90 días
Mareo/Vértigo	26%	31%	33% (33%)
Náusea	24%	34%	40% (24,2%)
Estreñimiento	24%	38%	46% (25,8%)
Cefalea	18%	26%	32% (14,5%)
Somnolencia	16%	23%	25% (8,1%)
Vómitos	9%	13%	17% (6,5%)
Prurito	8%	10%	11% (6,5%)
*Estimulación del SNC <sup>†</sup>	7%	11%	14% (TBD)
Astenia	6%	11%	12% (TBD)
Sudoración	6%	7%	9% (4%)
Dispepsia	5%	9%	13% (1,6%)
Boca seca	5%	9%	10% (1,6%)
Diarrea	5%	6%	10% (9,7%)

<sup>†</sup> “Estimulación del SNC” es un compuesto de nerviosismo, ansiedad, agitación, temblor, espasticidad, euforia, inestabilidad afectiva y alucinaciones.

## 10.7: Conclusión:

Tramadol ER produjo reducciones estadísticamente significativas y clínicamente importantes en el dolor asociado con osteoartritis en comparación con placebo tras un régimen de dosificación flexible en el que la formulación de comprimido una vez al día se valoró hacia arriba o hacia abajo a lo largo de 12 semanas en dosis de 200 mg, 300 mg o 400 mg basándose en la adecuación del alivio del dolor y tolerabilidad de efectos secundarios. La dosis diaria media de tramadol ER se estimó que era alrededor de 300 mg. La variable de eficacia primaria fue el alivio del dolor según se mide en una escala analógica visual (VAS). Las medidas secundarias de eficacia fueron las subescalas de intensidad del dolor, rigidez y función física del Índice de Osteoartritis de WOMAC, la Evaluación Global del Paciente y del Médico de la Artritis, la retirada del paciente debido a un alivio inadecuado del dolor, y la evaluación del sueño del paciente.

Al final de la primera semana de tratamiento y en todas las semanas subsiguientes, tramadol ER fue estadísticamente superior al placebo a la hora de reducir el dolor. La mejora de la magnitud del dolor (cambio desde el valor inicial) para la cohorte de tramadol ER aumentó semanalmente a lo largo de las 12 semanas de terapia (25% en la Semana 1 y 47% en la Semana 12). Hacia la Semana 12, los pacientes tratados con tramadol dieron a conocer una diferencia clínicamente importante de 15 mm en la puntuación media del alivio del dolor en comparación con el placebo. Esta diferencia fue muy significativa ( $p < 0,001$ ). Basándose en la media de las Semanas 1 a 12, los pacientes tratados con tramadol ER lograron una diferencia muy estadísticamente significativa y clínicamente importante de 14 mm en la puntuación media de alivio del dolor en comparación con el placebo ( $p < 0,001$ ). Los resultados para las variables secundarias fueron paralelos a los de la primaria, con todos los resultados estadísticamente significativos a favor de tramadol ER.

Los sucesos adversos dados a conocer fueron cualitativamente similares a aquellos para Ultram. Sin embargo, la incidencia fue generalmente menor para tramadol ER que para aquella dada a conocer previamente para ULTRAM®.

Los resultados de este estudio de 12 semanas controlado por placebo demuestran que tramadol ER, cuando se administra a una dosis de 200 a 400 mg QD, da como resultado mejoras significativas en los síntomas cardinales de osteoartritis, a saber, dolor, rigidez y función física. El perfil de seguridad de tramadol ER es consistente con aquel para ULTRAM®, aunque la frecuencia de algunos sucesos adversos parece ser menor que los controles históricos.

## 10.8: Implicaciones clínicas

En el presente estudio, usando puntos finales convencionales para evaluar la eficacia, tramadol ER demostró un cambio de 30,4 mm y 37,4 mm desde el valor inicial en VAS de Intensidad del Dolor por Artritis, cuando se expresa como una media a lo largo de 12 semanas (punto final primario) y en el punto de tiempo de la Semana 12, respectivamente. Sin embargo, consistente con la mayoría de tales estudios, el tratamiento con placebo demuestra un cambio de 17,7 mm y 22,1 mm desde el valor inicial en VAS de Intensidad del Dolor por Artritis, cuando se expresa como una media a lo largo de 12 semanas (punto final primario) y en el punto de tiempo de la Semana 12, respectivamente. Consiguientemente, la diferencia del tratamiento real (respuesta en tramadol ER menos respuesta en placebo) es un cambio de 12,7 mm y 15,3 mm desde el valor inicial en VAS de la Intensidad del Dolor por Artritis, cuando se expresa como una media durante 12 semanas (punto final primario) y en el punto de tiempo de la semana 12, respectivamente.

Un examen cuidadoso del transcurso de tiempo y magnitud de la respuesta farmacológica (en las variables primaria y secundaria) después del tratamiento con tramadol ER indica que éste es un efecto claro del fármaco: la magnitud de la respuesta aumenta con el tiempo y todos los efectos (dolor, rigidez, función física, global del paciente) son direccionalmente consistentes y generalmente de tamaño comparable.

Hay dos puntos de comprobación disponibles para determinar la robustez de la respuesta analgésica a tramadol ER en osteoartritis. Un enfoque que implica usar las perspectivas de la comunidad de reumatología académica. El otro implica usar los resultados de estudios importantes en osteoartritis de fármacos recientemente probados y comercialmente exitosos.

En un desarrollo de consenso (ejercicio de Delphi de 3 rondas) que implica a reumatólogos académicos, se consideró que una diferencia de tratamiento de 15 mm en la evaluación del dolor global del paciente es la diferencia clínicamente importante mínima (MCID) para los fines del ensayo clínico (Bellamy N, Carette S, Ford PM et al. Osteoarthritis Antirheumatic Drug Trials. II. Tables for calculating sample size for clinical trials. J Rheumatol 1992; 19:444-50; Bellamy N, Carette S, Ford PM et al. Osteoarthritis Antirheumatic Drug Trials. III. Delta for Clinical Trials - Results of a Consensus Development (Delphi) Exercise. J Rheumatology 1992; 19:3, 451-457). Sin embargo, en un estudio recientemente publicado, la mejora clínicamente perceptible mínima (MCPI) en las tres dimensiones de las puntuaciones de las subescalas de dolor, rigidez y función física de WOMAC (expresadas usando una escala de 0-100 mm) fueron 9,7, 9,3 y 10 mm, respectivamente (Beaton DE, Bombardier C, Katz J et al. Looking for important change/difference in studies of responsiveness. J Rheumatol 2001; 28; 400-405).

Los datos de otros analgésicos aprobados para los que NDA contenía ensayos clínicos importantes en osteoartritis se obtuvieron a partir de la FDA bajo la Freedom of Information (FOI). Aunque no es posible una comparación directa con otros fármacos y no existen fármacos en la clase de tramadol (efectos serotoninérgicos, noradrenérgicos y opioidérgicos combinados), los datos de otros analgésicos proporcionan un contexto para los resultados del estudio de tramadol ER.

Rofecoxib (VI OXX®) está aprobado para el tratamiento de osteoartritis a una dosis diaria de 12,5 mg; con el comentario de que algunos pacientes pueden derivar un beneficio a partir de un incremento en la dosis hasta 25 mg por día (dosis máxima). Los estudios de eficacia con rofecoxib en osteoartritis tuvieron una duración de 6 semanas. Como punto final primario se usó la variable de WOMAC "dolor al caminar sobre una superficie plana". En la mayoría de los casos, el cambio de medias de LS desde el valor inicial a lo largo de las 6 semanas formó la base de la comparación. La diferencia media entre rofecoxib 12,5 mg y el placebo fue 14,3 mm (Estudio n° 029), 12,4 mm (estudio n° 033), 15,4 mm (Estudio n° 040) y 9,0 (Estudio n° 058). De forma similar, la diferencia media entre el control positivo y el placebo fue 13,5 mm (ibuprofeno, 2400 mg, Estudio n° 033), 14,6 mm (ibuprofeno, 2400 mg, Estudio n° 040) y 10 mm (nabumetona [Relafen®], 1500 mg, Estudio n° 058).

Celecoxib (CE LEBREX®) está aprobado para el tratamiento de osteoartritis a una dosis diaria de 200 mg. Los ensayos clínicos importantes fueron estudios controlados por placebo de 6 ó 12 semanas de duración, y usaron el naproxeno como control positivo. El Estudio n° 020 y 054 sirvieron como los ensayos clínicos importantes, y los Estudios 040 y 087 fueron evaluaciones controladas por placebo de celecoxib 100 mg BID frente a 200 mg QD. En cada uno de los estudios hubo múltiples puntos finales primarios, incluyendo la Evaluación del Paciente del VAS de Dolor por Artritis. La diferencia de medias de LS en el cambio de VAS del dolor desde el valor inicial entre celecoxib 100 mg BID y el placebo fue 8,0 mm (12 semanas; Estudio n° 020), 12,2 mm (12 semanas; Estudio n° 054), 13,9 mm (6 semanas; Celecoxib 100 mg BID; Estudio n° 040) y 13,1 mm (6 semanas; Celecoxib 200 mg QD; Estudio n° 040), 6,2 mm (6 semanas; Celecoxib 100 mg BID; Estudio n° 087) y 8,5 mm (6 semanas; Celecoxib 100 mg BID; Estudio n° 087). De forma similar, la diferencia de medias entre el control positivo y el placebo fue 7,6 mm (naproxeno 500 mg BID, Estudio n° 020) y 11,2

mm (naproxeno 500 mg BID, Estudio n° 054).

Los resultados del presente estudio demuestran que tramadol ER, a una dosis aproximada de 300 mg QD (intervalo 200 a 400 mg), proporciona una respuesta analgésica robusta en OA. La magnitud de la respuesta es al menos igual, si no superior, a la de los NSAIDs e inhibidores de COX-2. Con su ventaja de una dosificación una vez al día, tramadol ER será una adición importante al armamento terapéutico de los médicos para tratar el dolor crónico.

#### Ejemplo 11:

Se llevó a cabo una comparación de grupos paralelos, controlada por placebo, bienmascarada, de la eficacia y seguridad de comprimidos de 200 mg y 300 mg de liberación prolongada de tramadol HCl frente a placebo en el tratamiento de lumbalgia crónica.

##### 11.1: Visión general del estudio

Un estudio de múltiples centros, de grupos paralelos, controlado por placebo, aleatorizado, de múltiples dosis, que implica un mínimo de 360 pacientes, diseñado para comparar la eficacia analgésica y seguridad de tramadol de liberación prolongada (tramadol ER) de 300 mg y 200 mg oralmente (PO) una vez al día (QD) frente a placebo en pacientes con lumbalgia crónica.

##### 11.2: Sujetos

Pacientes con lumbalgia crónica ( $\geq 6$  meses) que requieren un tratamiento diario con un analgésico.

##### 11.3: Diseño

Un período de preinclusión de etiqueta abierta seguido de un estudio controlado por placebo, de múltiples dosis, aleatorizado, bienmascarado. Los pacientes pueden repetir en un estudio de extensión de etiqueta abierta de 1 año continuado.

##### 11.4: Régimen de tratamiento:

Un período de preinclusión de etiqueta abierta, de 3 semanas, que incluye 2 semanas de valoración de la dosis en tramadol ER, comenzando con 100 mg, para lograr una dosis tolerable de 300 mg QD, seguido de 1 semana de una dosis de mantenimiento estable de tramadol ER 300 mg QD. Después del período de preinclusión, los pacientes se distribuyeron al azar a uno de los siguientes tratamientos bienmascarados:

Tramadol ER 300 mg QD a 8:00 A.M.;

Tramadol ER 200 mg QD a 8:00 A.M.;

Placebo QD a 8:00 A.M.

5

11.5: Período de enrolamiento

5 meses.

10

11.6: Período de tratamiento

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

En el cribado (Visita 1), los pacientes elegibles sufrieron ensayos de laboratorio, y después entraron en un período de reposo farmacológico de 2 a 7 días, durante el cual se discontinuó todo uso de analgésicos. En la Visita 2 (Semana -3), los pacientes elegibles que dieron a conocer una intensidad de dolor de  $\geq 40$  mm en una escala analógica visual al entrar en un período de preinclusión de etiqueta abierta, de 3 semanas. Los pacientes se iniciaron en tramadol ER 100 mg QD, y se mantuvieron a su dosis durante al menos 3 días. En el Día 4, y para el resto de la semana (hasta que volvieron al ambulatorio durante la Visita 3, Semana -2), los pacientes aumentaron su dosis hasta 200 mg QD, basándose en la tolerabilidad de los efectos secundarios. Comenzando en la Visita 3 (Semana -2), los pacientes se mantuvieron en una dosis mínima de tramadol ER de 200 mg QD, y la dosis se valoró hacia arriba (es decir, hasta 300 mg QD) basándose en la tolerabilidad de los efectos secundarios. Comenzando en la Visita 4 (Semana -1), los pacientes aumentaron su dosis de tramadol ER hasta 300 mg QD, y mantuvieron esa dosis durante 1 semana. No se permitió ningún ajuste de dosis posterior durante el resto del período de preinclusión. En pacientes con dolor insensible de los ajustes apropiados de la dosis, o con efectos secundarios inaceptables, se les discontinuó el tratamiento y se inició una terapia analgésica alternativa, según sea apropiado. Los pacientes elegibles que reciben tramadol ER 300 mg QD al final del período de preinclusión de 3 semanas entraron en un estudio aleatorizado, bienmascarado, de 12 semanas. En la Visita 5 (Semana 0), los pacientes se asignaron aleatoriamente para recibir tramadol ER 300 mg QD, tramadol ER 200 mg QD, o placebo QD. La dosificación de la medicación del estudio se produjo diariamente a 8:00 A.M. No se permitió ningún ajuste de la dosis en el período bienmascarado. Los pacientes incapaces de tolerar la medicación del estudio o bienmascarado, y aquellos con un control inaceptable del dolor, se excluyeron del estudio. Los pacientes volvieron para las evaluaciones de eficacia y seguridad en la Semana 1 (Visita 6), Semana 2 (Visita 7), Semana 4 (Visita 8), Semana 8 (Visita 9), y Semana 12 (Visita 10), o la Terminación Temprana. La medicación del estudio se discontinuó en la Visita 10, y los pacientes se trataron con analgésicos no opioides hasta que volvieron al ambulatorio después de 1 semana para una visita de medicación después del estudio (Visita 11, Semana 13). A los pacientes se les llamó por teléfono entre la Visita 10 y la Visita 11 para asegurarse de que no estaban tomando analgésicos opioides, incluyendo tramadol. La Visita 11 se programó antes de 1 semana después de la Visita 10, en el caso de que el dolor del paciente no se pudo manejar con analgésicos no opioides, y fue necesaria una intervención con analgésicos opioides o tramadol. En la Visita 11, los pacientes completaron las evaluaciones para la dependencia física y sucesos adversos.

11.7: Número de centros

30 centros.

11.8: Número de sujetos

Se enrolaron aproximadamente 600 pacientes para proporcionar un mínimo de 360 pacientes (120 pacientes por tratamiento).

11.9: Eficacia

En cada visita, a los pacientes se les preguntó que valorasen su intensidad de dolor actual y su intensidad de dolor desde su visita previa, usando una escala analógica visual (VAS), y proporcionaron una evaluación global general de la medicación del estudio. La medida de eficacia primaria fue la puntuación VAS de intensidad de dolor del paciente desde la visita previa. Las medidas secundarias incluyeron la intensidad del dolor actual del paciente, la evaluación global del paciente, el Índice de Discapacidad de Roland, la evaluación de sueño del paciente, y la terminación prematura del estudio debido a ineficacia.

11.10: Seguridad

La seguridad se evaluó en cada visita mediante los signos vitales (ritmo cardíaco, frecuencia respiratoria, tensión arterial supina o sedente o de pie) y un cuestionario de sucesos adversos no dirigido. En el Cribado y en cada visita, incluyendo la Terminación Temprana, los pacientes se evaluaron para determinar la aparición de síncope, ortostasia, mareo, ataques de gota y rubefacción (vasodilatación). Los sucesos adversos se monitorizaron durante el estudio. El examen físico se llevó a cabo en el Cribado (Visita 1) y en la Visita Final (Visita 11), o en la Terminación Temprana. Se llevó a cabo un ensayo de laboratorio clínico en el Cribado (Visita 1), y en la Semana -3 (Visita 2), al Inicio (Semana 0, Visita 5), en la Semana 1 (Visita 6), y en la Semana 12 (Visita 10) o en la Terminación Temprana. En

5 mujeres que puedan potencialmente estar embarazadas, se llevaron a cabo pruebas de embarazo de suero en el Cribado (Visita 1), en la Semana -3 (Visita 2), en el Inicio (Semana 0, Visita 5), en la Semana 1 (Visita 6), en la Semana 4 (Visita 8), en la Semana 8 (Visita 9), y en la Semana 12 (Visita 10) o en la Terminación Temprana. Si los resultados de embarazo del suero del Cribado (Visita 1) no estuvieron disponibles desde el laboratorio central al comienzo del período de preinclusión (Visita 2), entonces el sitio obtuvo localmente una prueba de embarazo de orina. Se llevaron a cabo EKG en el Cribado (Visita 1), en el Inicio (Semana 0, Visita 5) y en la Semana 12 (Visita 10) o en la Terminación Temprana. Se completó el formulario corto de Addiction Research Center Inventory (ARCI) por los pacientes en cada visita después de la Visita de Cribado. Se completó el Physical Dependence Questionnaire por los pacientes al comienzo del período de preinclusión (Visita 2), en la Semana 12 (Visita 10), y en 10 la Semana 13 (Visita 11) o en la Terminación Temprana.

## REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica de liberación modificada en forma de un comprimido para administración oral, adecuada para la dosificación una vez al día, que comprende:

(i) un núcleo que comprende dicha al menos una forma de tramadol seleccionada de entre el grupo constituido por tramadol, sus mezclas racémicas, sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus combinaciones, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y

(ii) un revestimiento de liberación modificada que comprende al menos un polímero formador de película insoluble en agua, permeable en agua, al menos un plastificante, y al menos un polímero soluble en agua, en el que la proporción del al menos un polímero formador de película insoluble en agua, permeable en agua, varía desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 90% del peso seco del revestimiento, la proporción del al menos un plastificante varía desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 30% del peso seco del revestimiento, y la proporción del al menos un polímero soluble en agua varía desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 75% del peso seco del revestimiento; y

en la que la composición proporciona una liberación retrasada de dicha al menos una forma de tramadol.

2. Composición farmacéutica de liberación modificada según la reivindicación 1, en la que la composición, cuando se administra oralmente a un paciente, induce un índice de fluctuación medio menor estadísticamente significativo en el plasma que una composición de liberación inmediata de dicha al menos una forma de tramadol, a la vez que se mantiene la biodisponibilidad sustancialmente equivalente a la de la composición de liberación inmediata.

3. Composición farmacéutica de liberación modificada según la reivindicación 1 ó 2, en la que la composición, cuando se administra oralmente a un paciente, produce una concentración plasmática máxima media ( $C_{max}$ ) de dicha al menos una forma de tramadol que es menor que la producida por una composición farmacéutica de liberación inmediata de dicha al menos una forma de tramadol, y el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) y la concentración plasmática mínima media ( $C_{min}$ ) son sustancialmente equivalentes a los de la composición farmacéutica de liberación inmediata.

4. Composición farmacéutica de liberación modificada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la composición, cuando se administra oralmente a un paciente, produce una concentración plasmática máxima media ( $C_{max}$ ) de dicha al menos una forma de tramadol y un área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo (AUC) en el intervalo de alrededor de -20% a alrededor de +25% de la producida por una composición farmacéutica de liberación inmediata de dicha al menos una forma de tramadol.

5. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha al menos una forma de tramadol es hidrocloreto de tramadol, y la composición farmacéutica de liberación inmediata es el objeto de la Solicitud de Nuevo Fármaco Aprobado por la Food and Drug Administration número N2 0281 de los Estados Unidos.

6. Composición farmacéutica de liberación modificada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende al menos una forma de tramadol seleccionada de entre el grupo constituido por tramadol, sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus combinaciones, en la que la composición presenta un perfil de disolución *in vitro* (medido usando el Método de Cesto de USP a 75 rpm en 900 ml de HCl 0,1 N a 37°C) de manera que, después de 2 horas, se libera de alrededor de 0% hasta alrededor de 30% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, después de 4 horas, se libera de alrededor de 5% a alrededor de 55% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, después de 12 horas, se libera más de alrededor de 50% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, y después de 24 horas, se libera más de alrededor de 80% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol.

7. Composición farmacéutica de liberación modificada según la reivindicación 6, mostrando la composición un perfil de disolución *in vitro* (medido usando el Método de Cesto de USP a 75 rpm en 900 ml de HCl 0,1 N a 37°C) de manera que, después de 2 horas, se libera de aproximadamente 0% a aproximadamente 30% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, después de 4 horas, se libera de aproximadamente 5% a aproximadamente 22% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, después de 6 horas, se libera de aproximadamente 15% a aproximadamente 38% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, después de 8 horas, se libera más de aproximadamente 40% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol.

8. Composición farmacéutica de liberación modificada según la reivindicación 7, en la que la composición presenta un perfil de disolución *in vitro* (medido usando el Método de Cesto de USP a 75 rpm en 900 ml de HCl 0,1 N a 37°C) de manera que, después de 2 horas, se libera de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, después de 4 horas, se libera de aproximadamente 12% a aproximadamente 20% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, después de 6 horas, se libera de aproximadamente 30% a aproximadamente 38% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, después de 8 horas, se libera de

aproximadamente 48% a aproximadamente 56% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, después de 10 horas, se libera de aproximadamente 64% a aproximadamente 72% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol, y después de 12 horas, se libera más de aproximadamente 76% (en peso) de dicha al menos una forma de tramadol.

5 9. Composición farmacéutica de liberación modificada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición farmacéutica, cuando se administra oralmente a un paciente, proporciona una concentración plasmática media ( $C_{max}$ ) de dicha al menos una forma de tramadol de aproximadamente 80 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml.

10 10. Composición farmacéutica de liberación modificada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición farmacéutica, cuando se administra oralmente a un paciente, proporciona un tiempo hasta la concentración plasmática máxima media ( $T_{max}$ ) de dicha al menos una forma de tramadol que está comprendida entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 14 horas.

15 11. Composición farmacéutica de liberación modificada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición farmacéutica, cuando se administra oralmente a un paciente, proporciona una curva de concentración plasmática frente al tiempo con un área bajo la curva que está comprendida entre aproximadamente 100 ng.h/ml y 10000 ng.h/ml.

20 12. Composición farmacéutica de liberación modificada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho al menos un polímero formador de película insoluble en agua, permeable en agua, es etilcelulosa.

25 13. Composición farmacéutica de liberación modificada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho al menos un polímero soluble en agua es polivinilpirrolidona.

14. Composición farmacéutica de liberación modificada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho al menos un plastificante es sebacato de dibutilo.

30 15. Composición farmacéutica de liberación modificada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho al menos un polímero formador de película insoluble en agua, permeable en agua, es etilcelulosa, dicho al menos un polímero soluble en agua es polivinilpirrolidona, y dicho al menos un plastificante es sebacato de dibutilo.

35 16. Composición farmacéutica de liberación modificada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable en el núcleo se selecciona de entre el grupo constituido por al menos un lubricante, al menos un aglutinante, al menos un agente deslizante, y sus combinaciones.

40 17. Composición farmacéutica de liberación modificada según la reivindicación 17, en la que dicho al menos un lubricante es estearil fumarato de sodio, dicho al menos un aglutinante es polialcohol vinílico, y dicho al menos un agente deslizante es dióxido de silicio coloidal.

45 18. Composición farmacéutica de liberación modificada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende:

(i) un núcleo que comprende hidrócloruro de tramadol, polialcohol vinílico, dióxido de silicio coloidal y estearil fumarato de sodio; y

(ii) un revestimiento que comprende etilcelulosa, polivinilpirrolidona y sebacato de dibutilo.

50 19. Composición farmacéutica de liberación modificada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha al menos una forma de tramadol es hidrócloruro de tramadol, y en la que el hidrócloruro de tramadol está presente en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg.

55 20. Composición farmacéutica de liberación modificada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición está en forma de un comprimido.

60 21. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, teniendo la composición una liberación retrasada con lo que se evita sustancialmente la liberación del fármaco en la parte superior del tubo digestivo.

22. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, teniendo la composición una liberación retrasada que da como resultado una concentración plasmática de dicha al menos una forma de tramadol de aproximadamente 0 ng/ml a 1 h.

65



FIGURA 1: Perfiles de disolución *in vitro* de comprimidos de 100 mg de Tramadol HCl ER, formulados según los números de lote 2159, 2162 y 2165

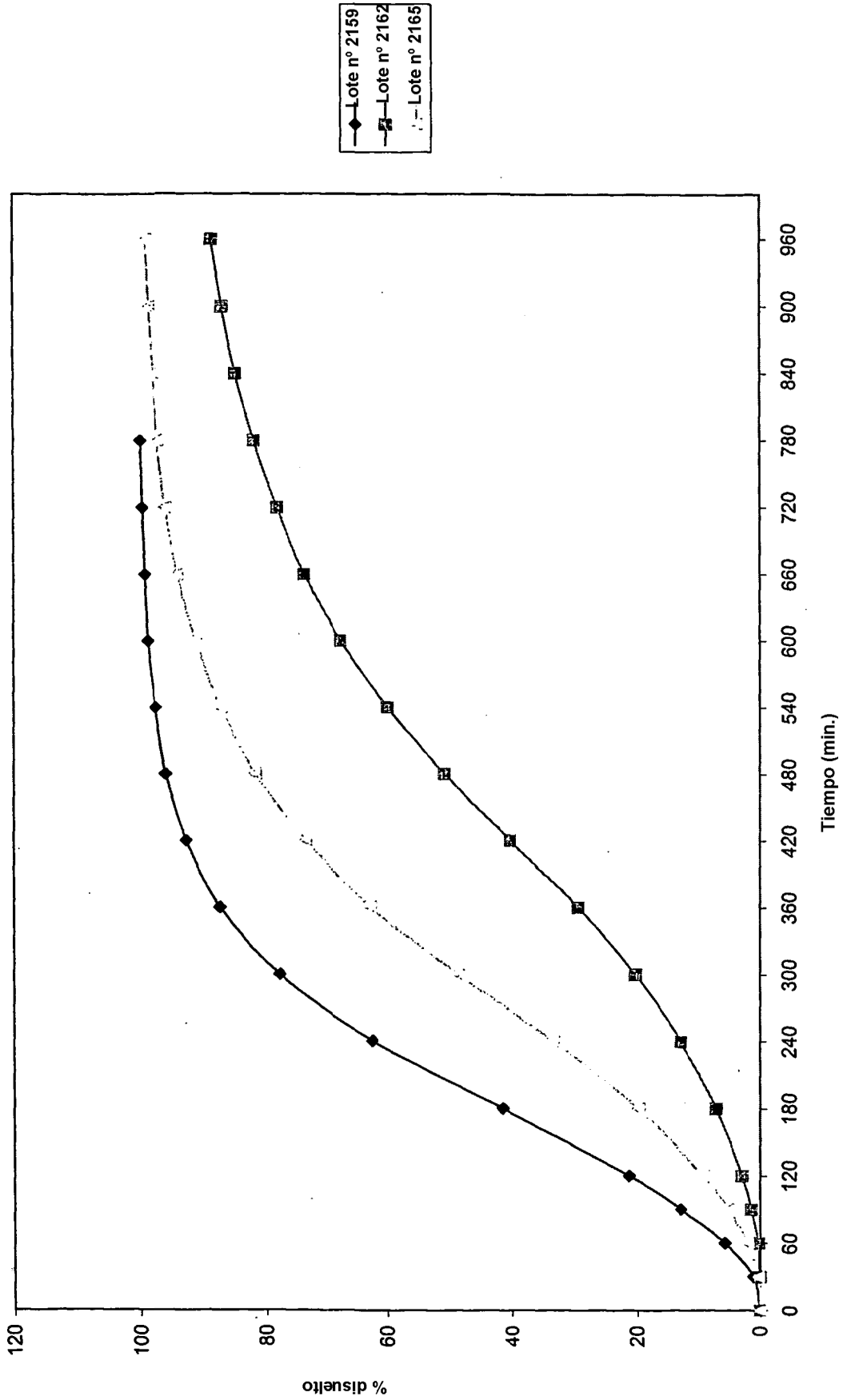


FIGURA 2: Concentraciones plasmáticas medias de tramadol (n=14)

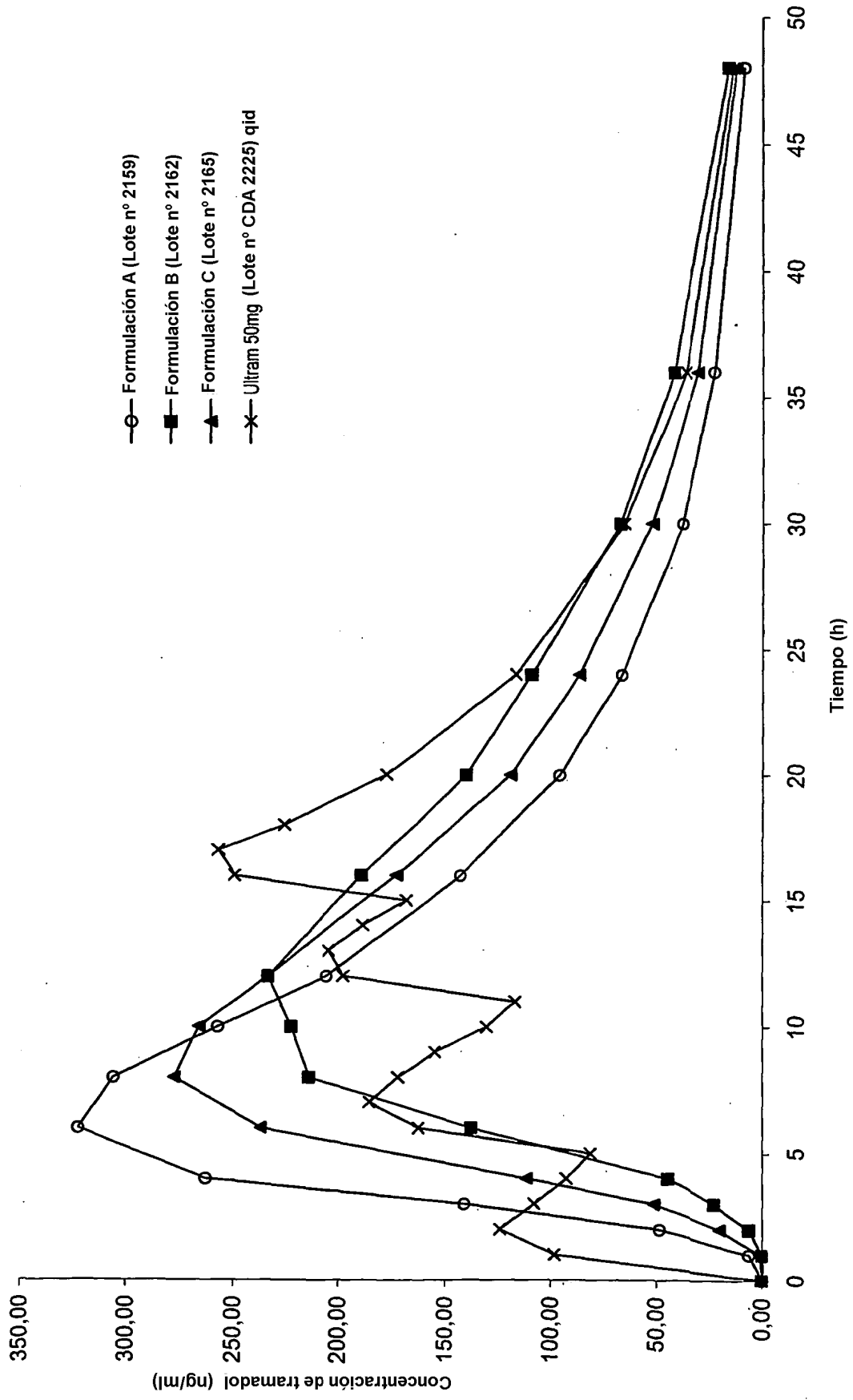


FIGURA 3: Concentraciones medias de O-desmetiltramadol (M1) (N=14)

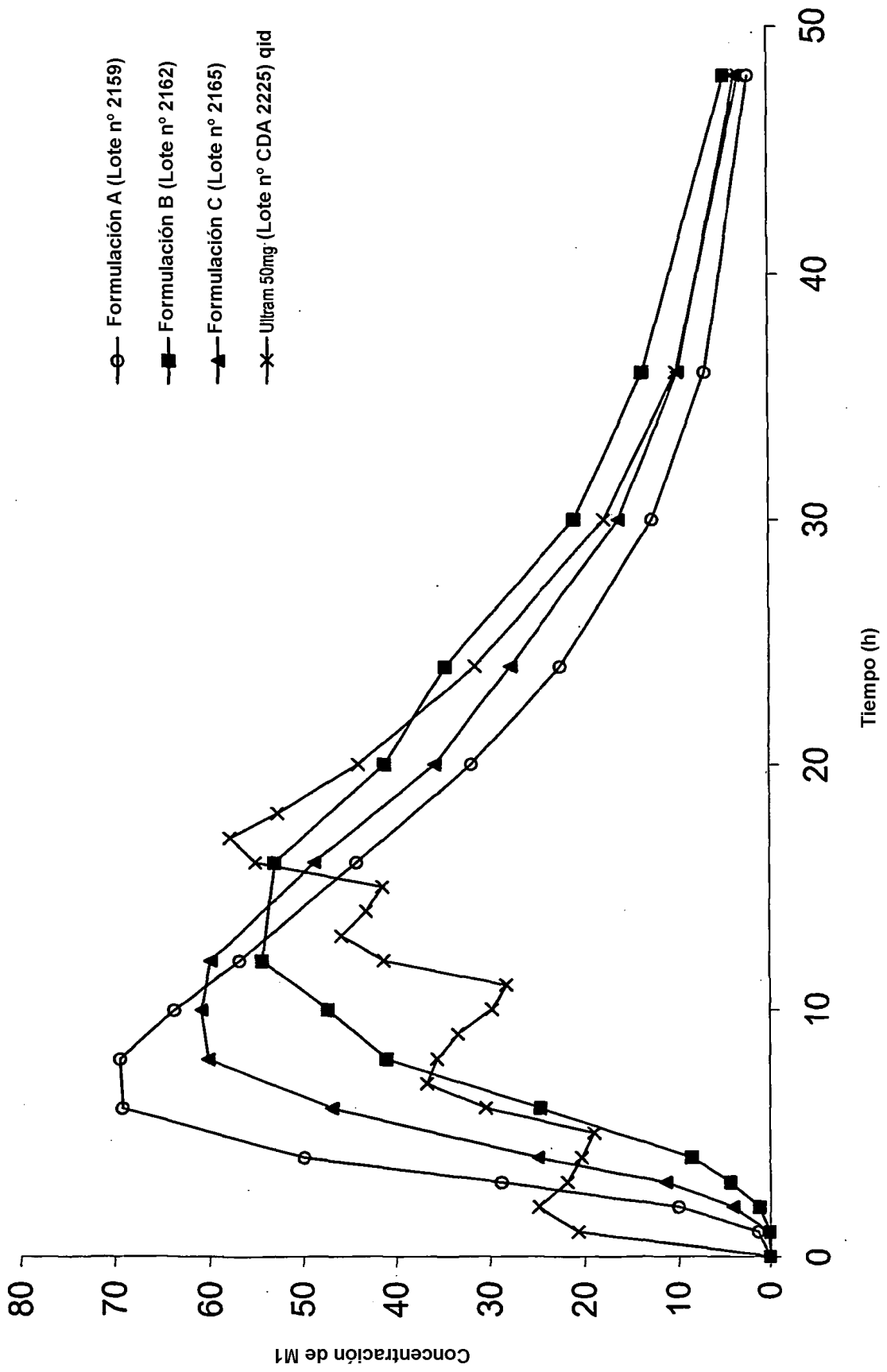


FIGURA 4: Concentraciones medias de tramadol en el día 1 (n=15)

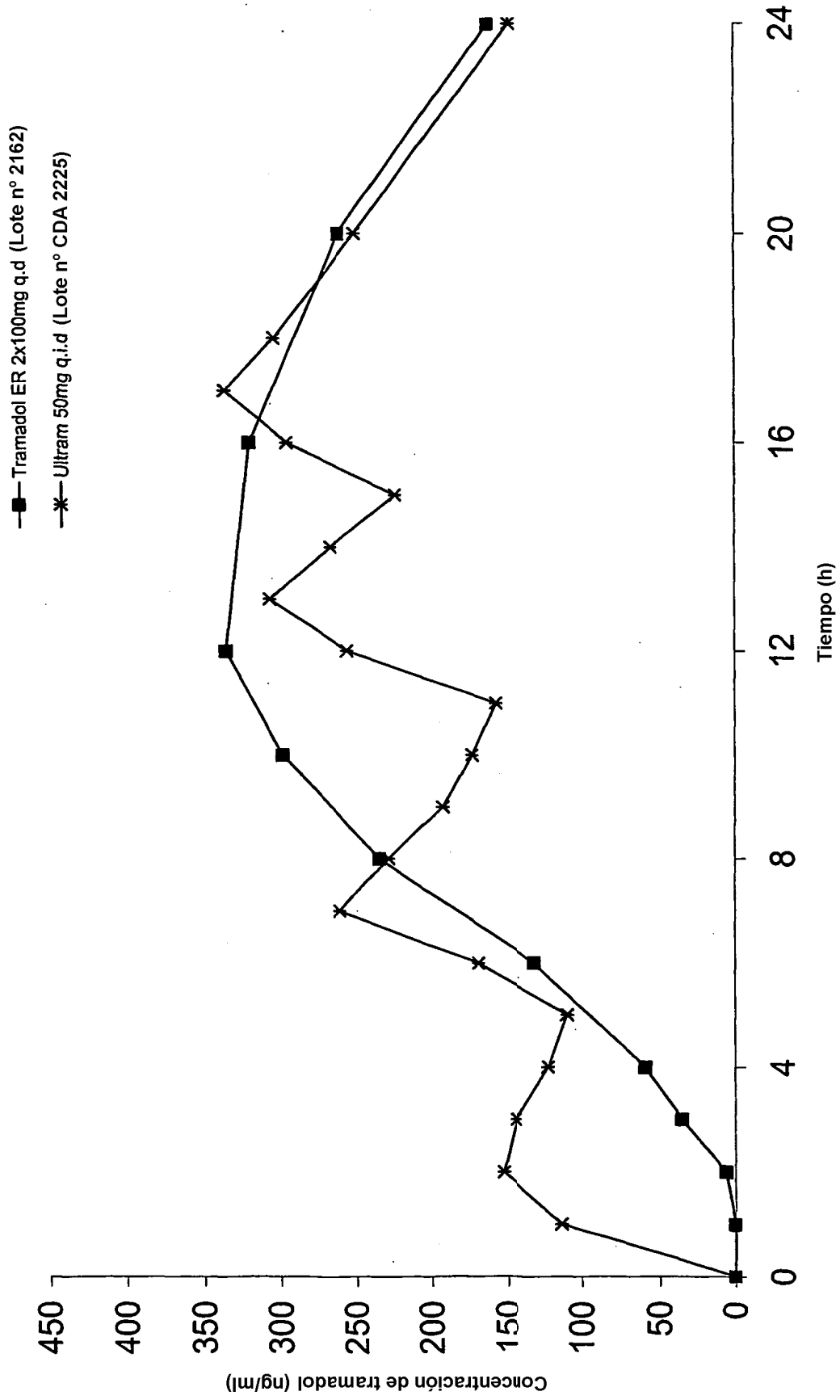


FIGURA 5: Concentración media de tramadol en el estado estacionario en el día 5 (N=15)

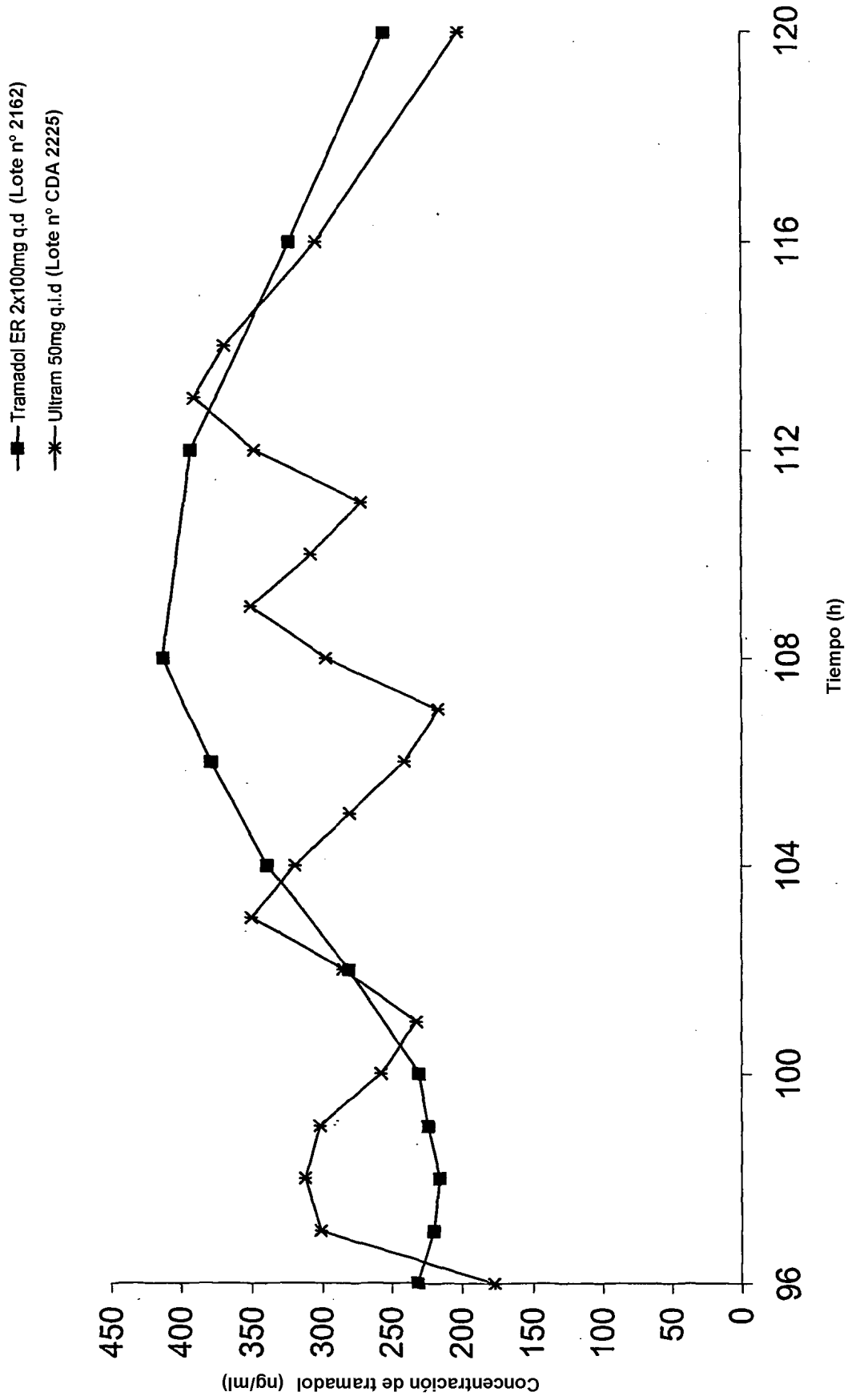


FIGURA 6: Concentración media de M1 en el día 5 (N=15)

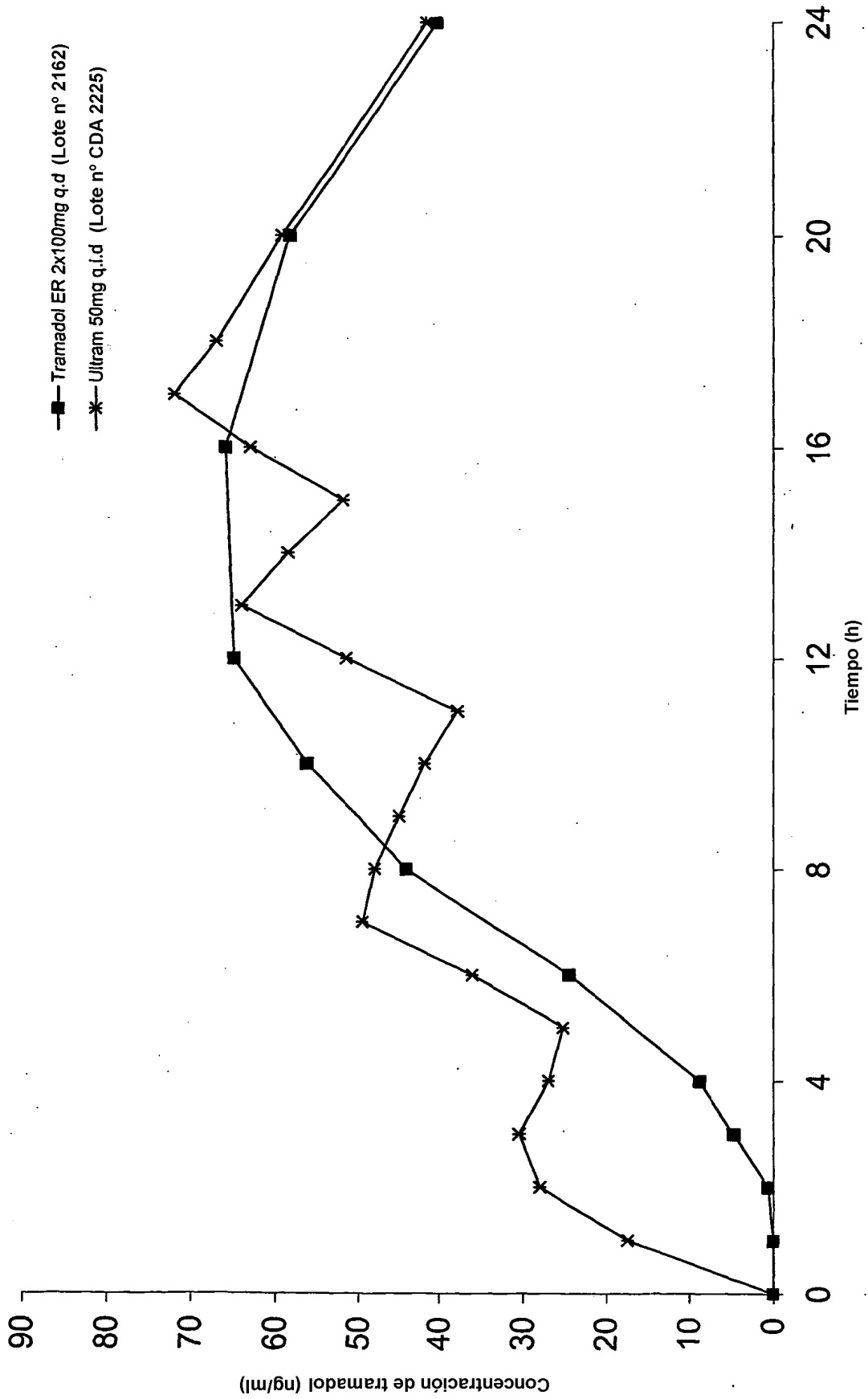


FIGURA 7: Concentración media de M1 en el estado estacionario en el día 5 (N=15)

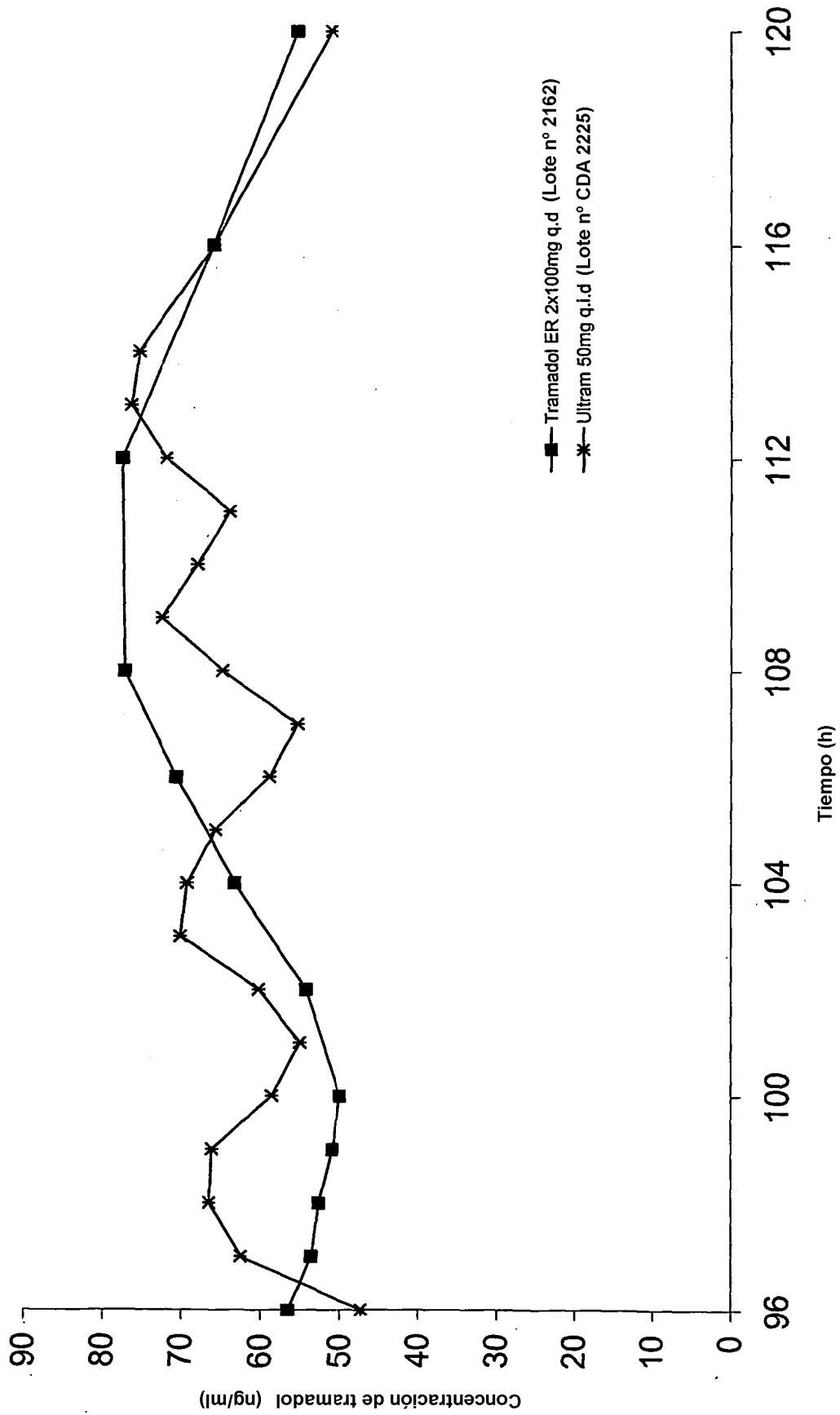


FIGURA 8: Concentración media de dosis única de tramadol (N=15)

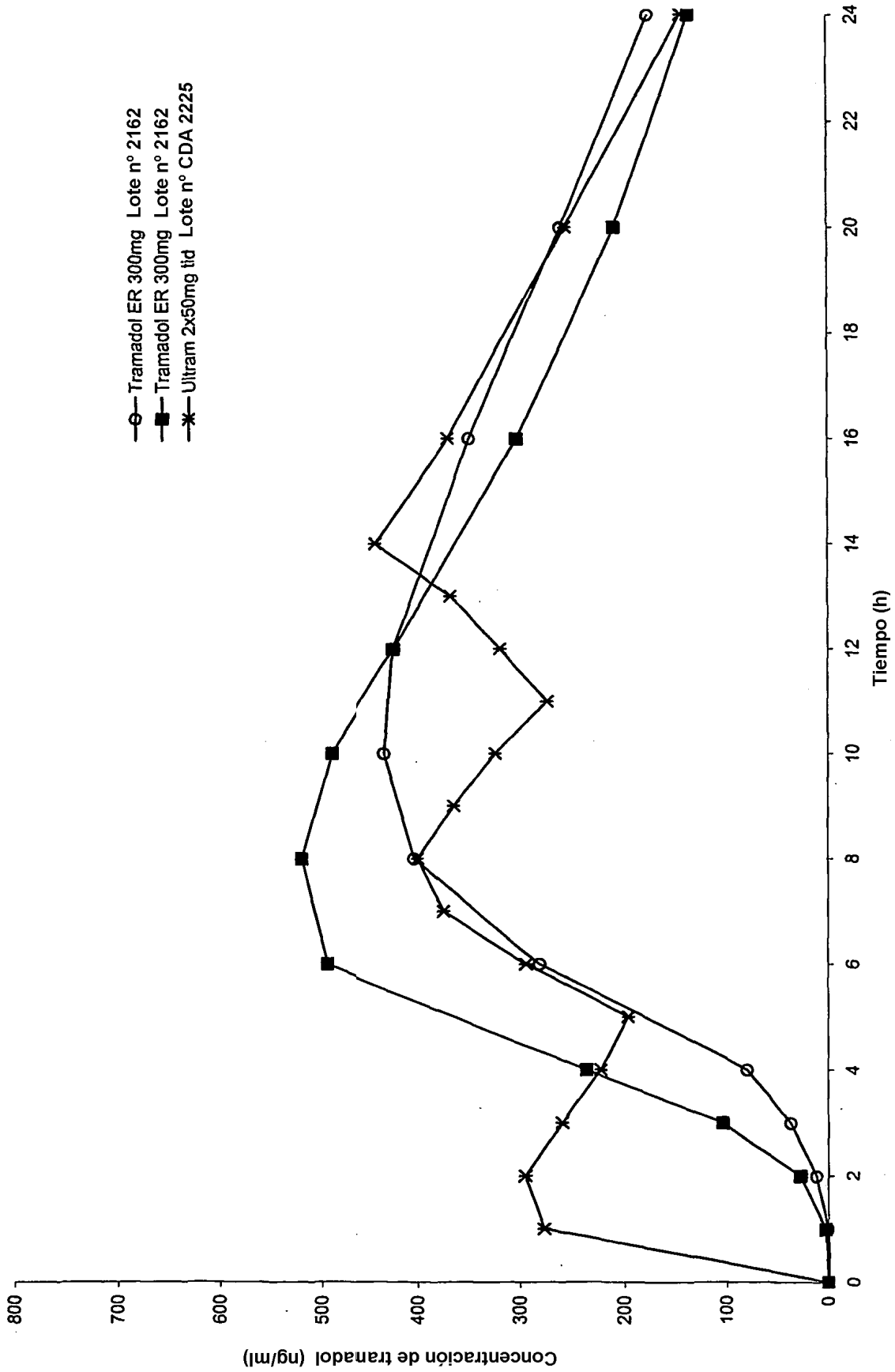




FIGURA 9: Concentración media de tramadol en el estado estacionario (N=15)

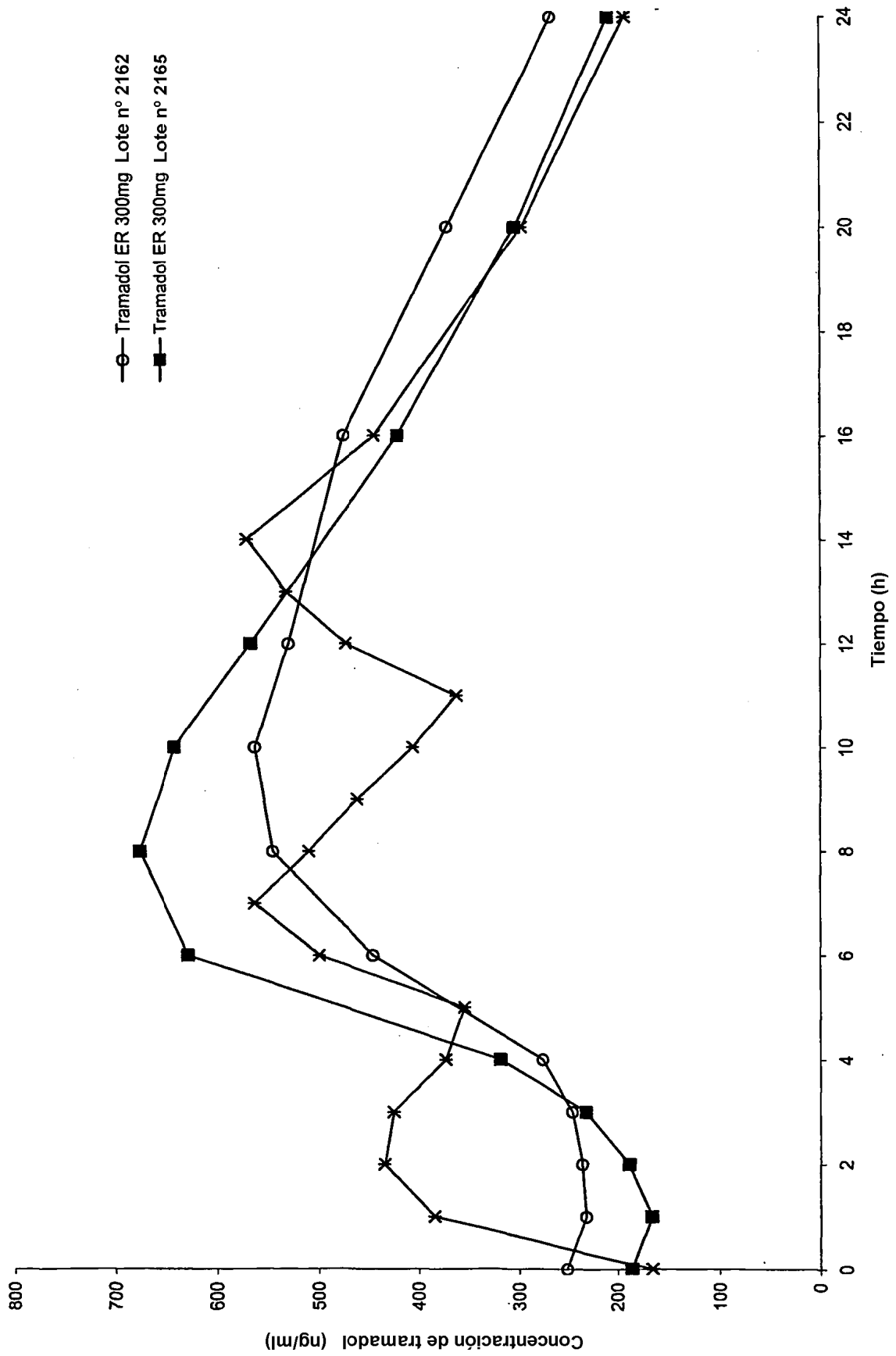


FIGURA 10: Concentración media de una sola dosis de M1 (N=15)

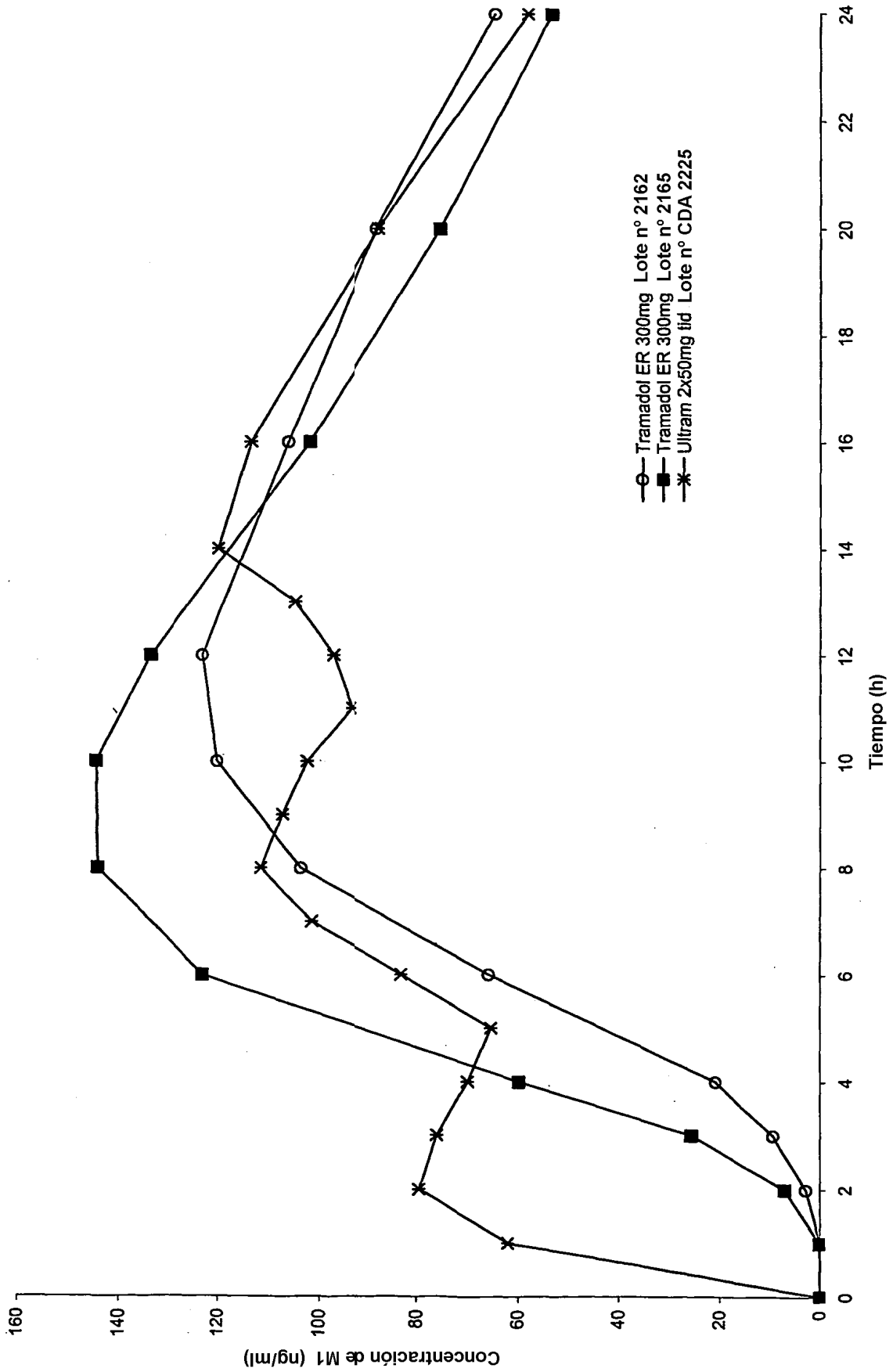


FIGURA 11: Concentración media en estado estacionario de M1 (N=15)

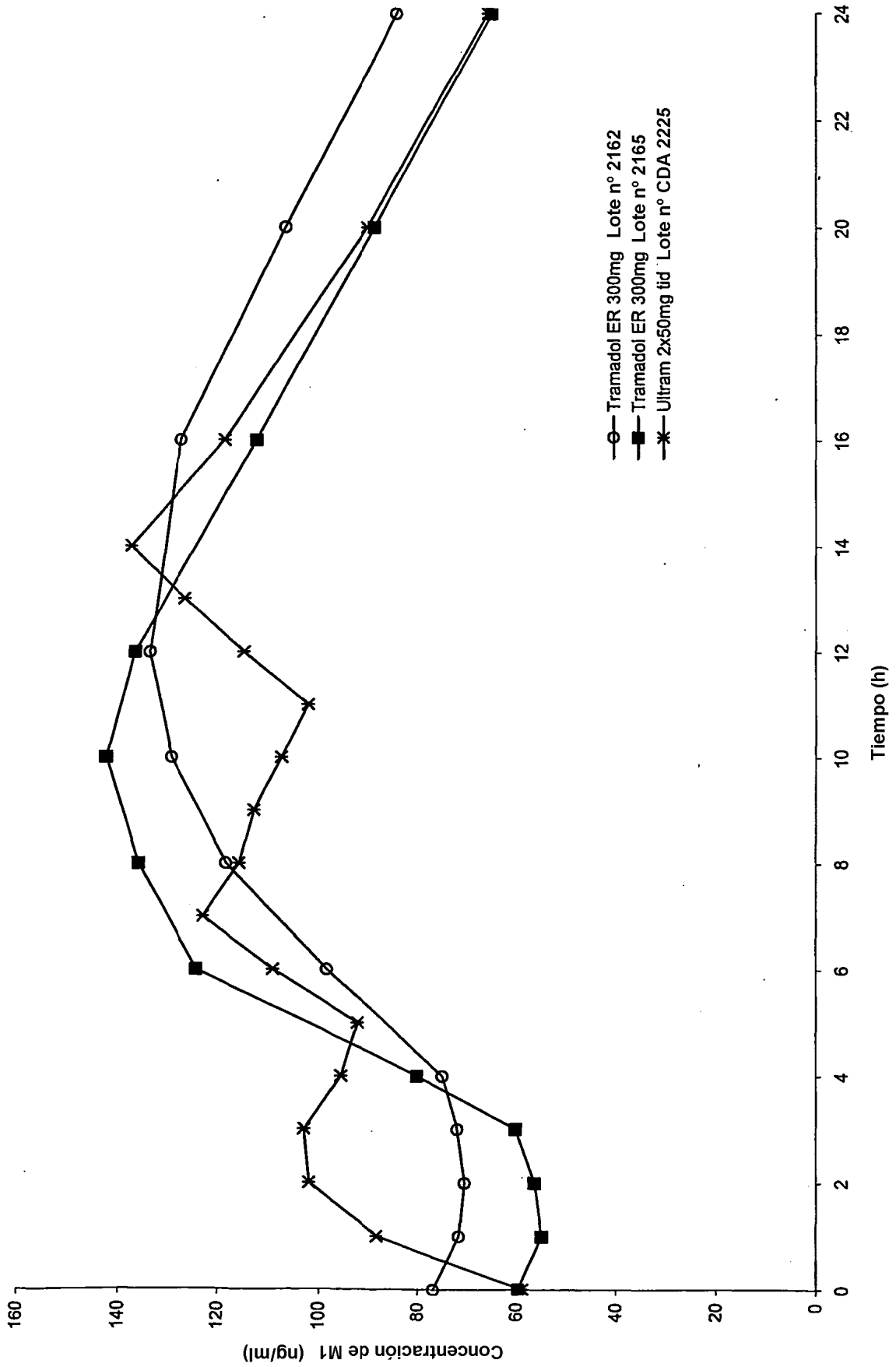


FIGURA 12: Perfiles de disolución *in vitro* de comprimidos de 100 mg de tramadol HCl ER formulados según los lotes n° 1 a 4

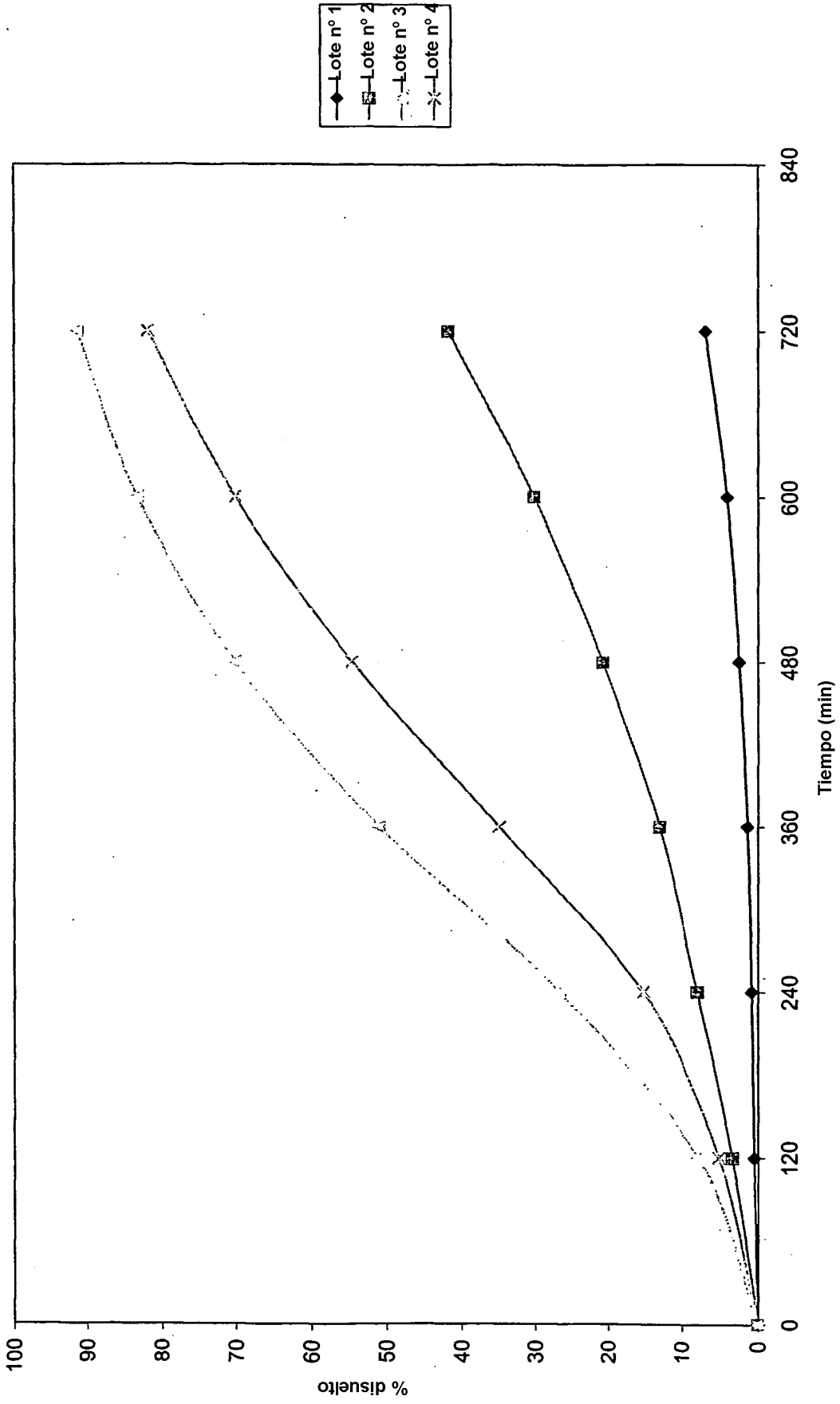


FIGURA 13: Perfil de disolución *in vitro* de un comprimido de 200 mg de tramadol HCl ER

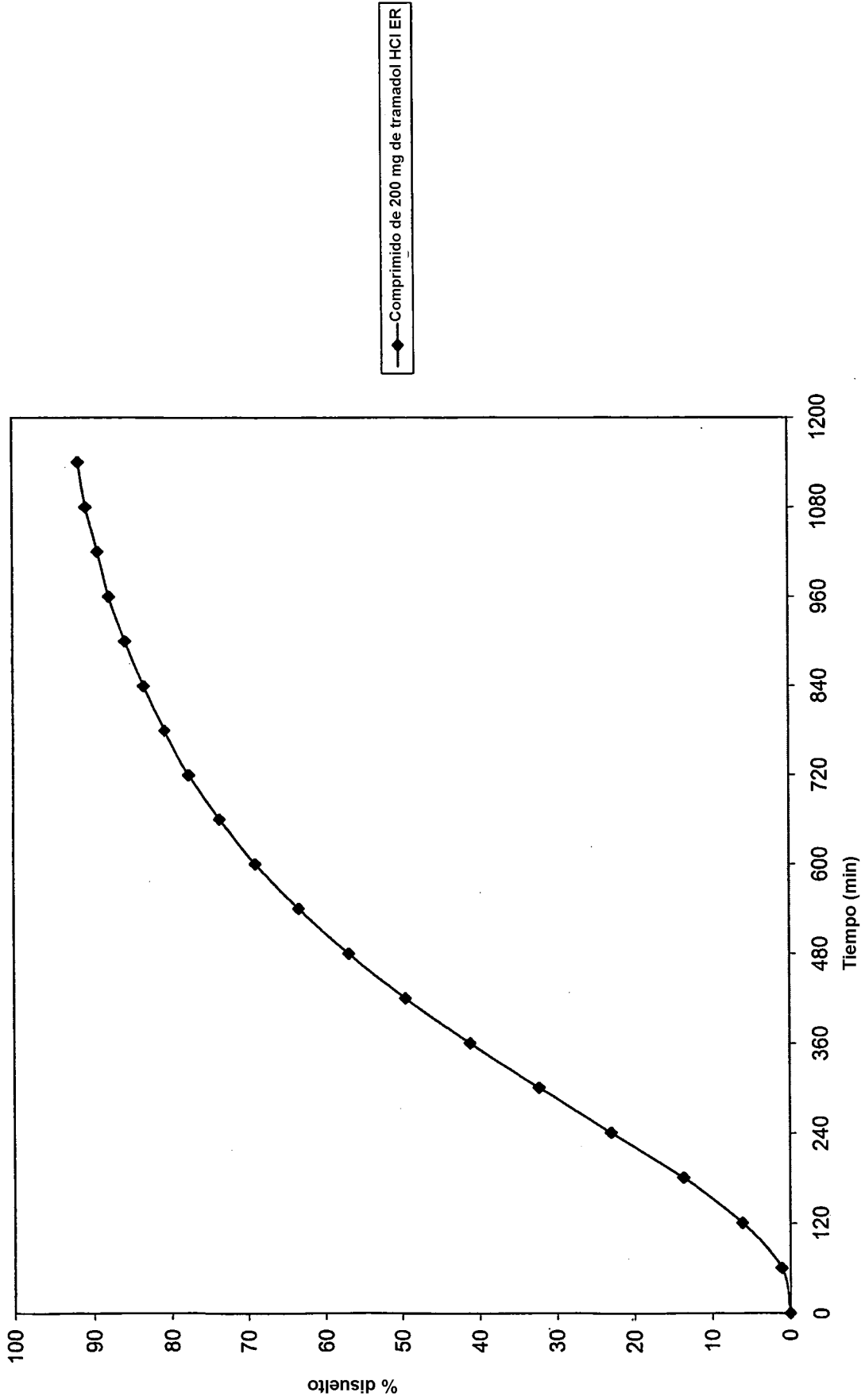
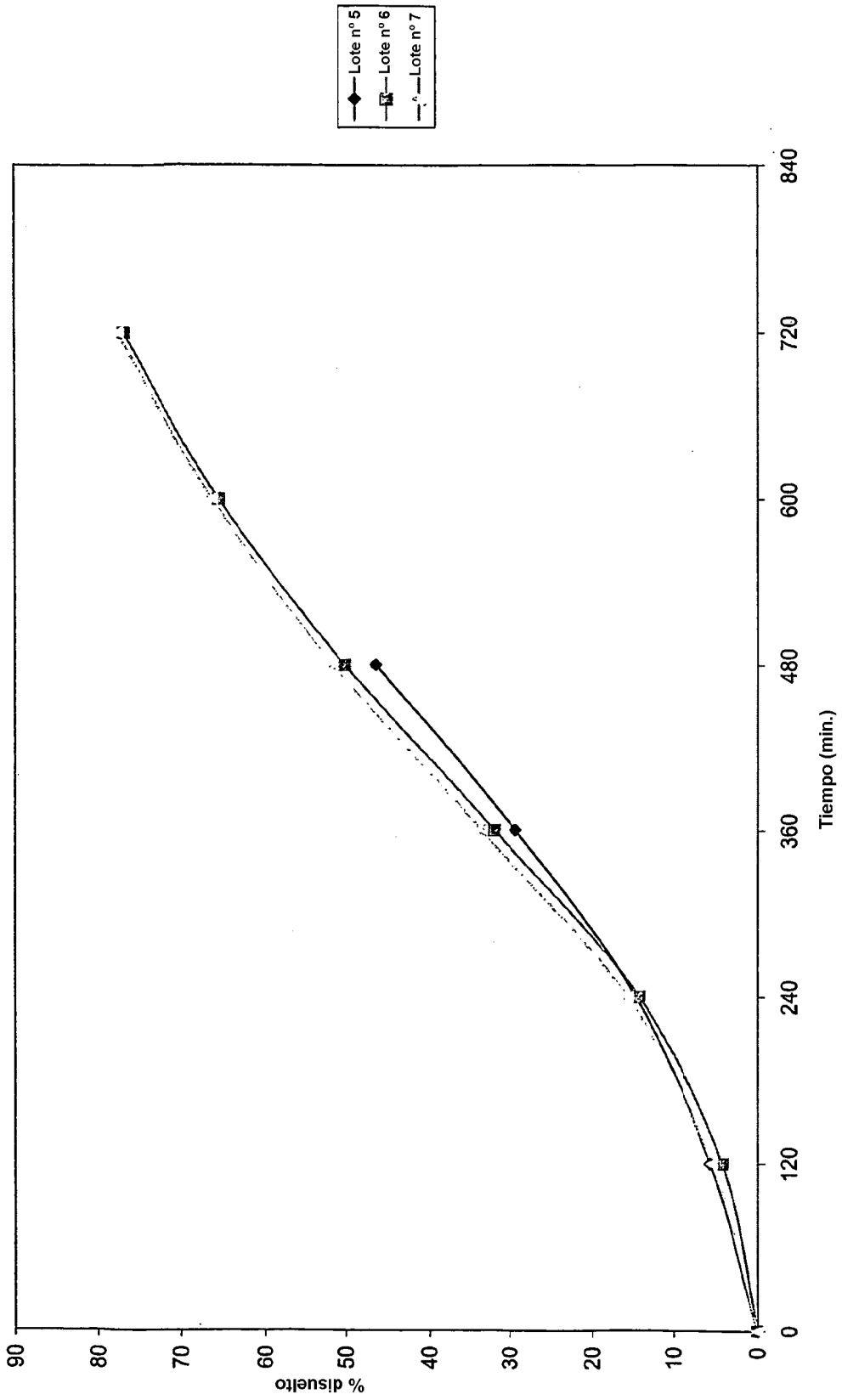


FIGURA 14: Perfiles de disolución *in vitro* de comprimidos de 200 mg de tramadol HCl ER formulados según los lotes nº 5 a 7



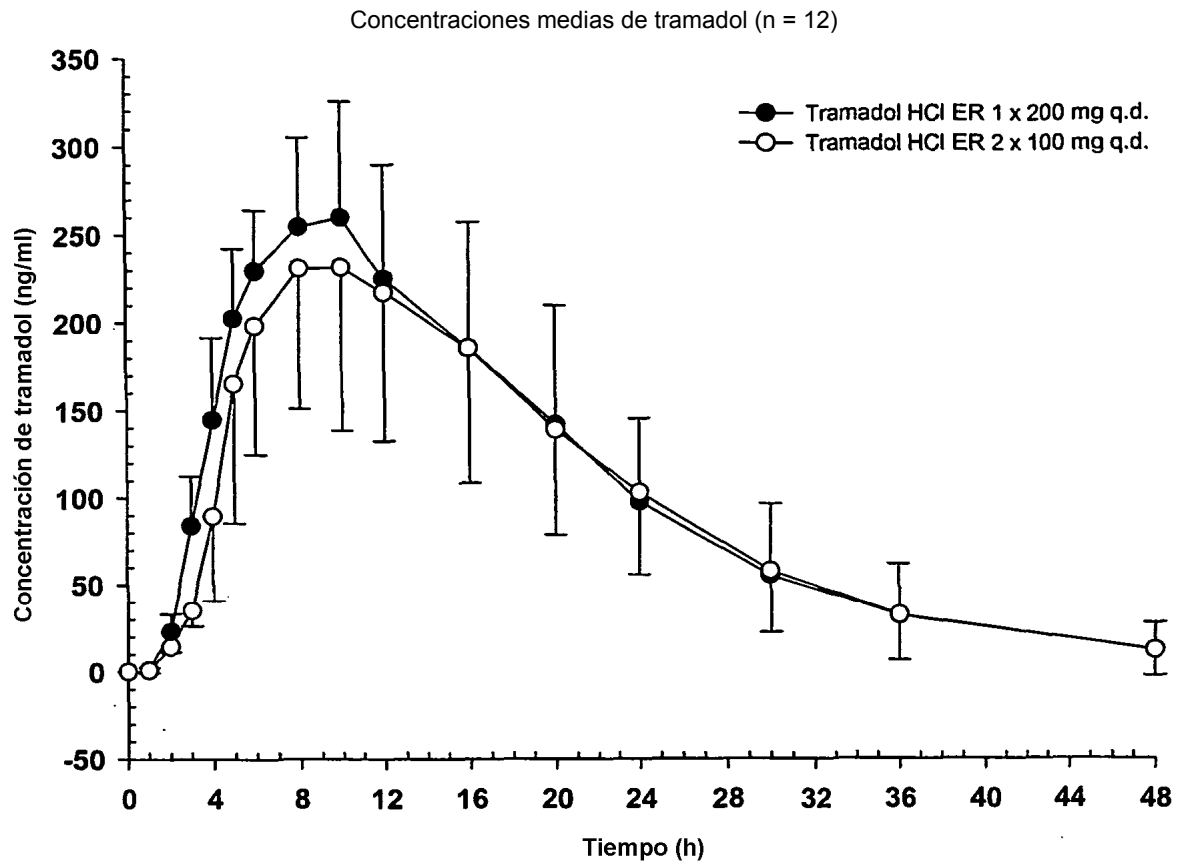


Figura 15

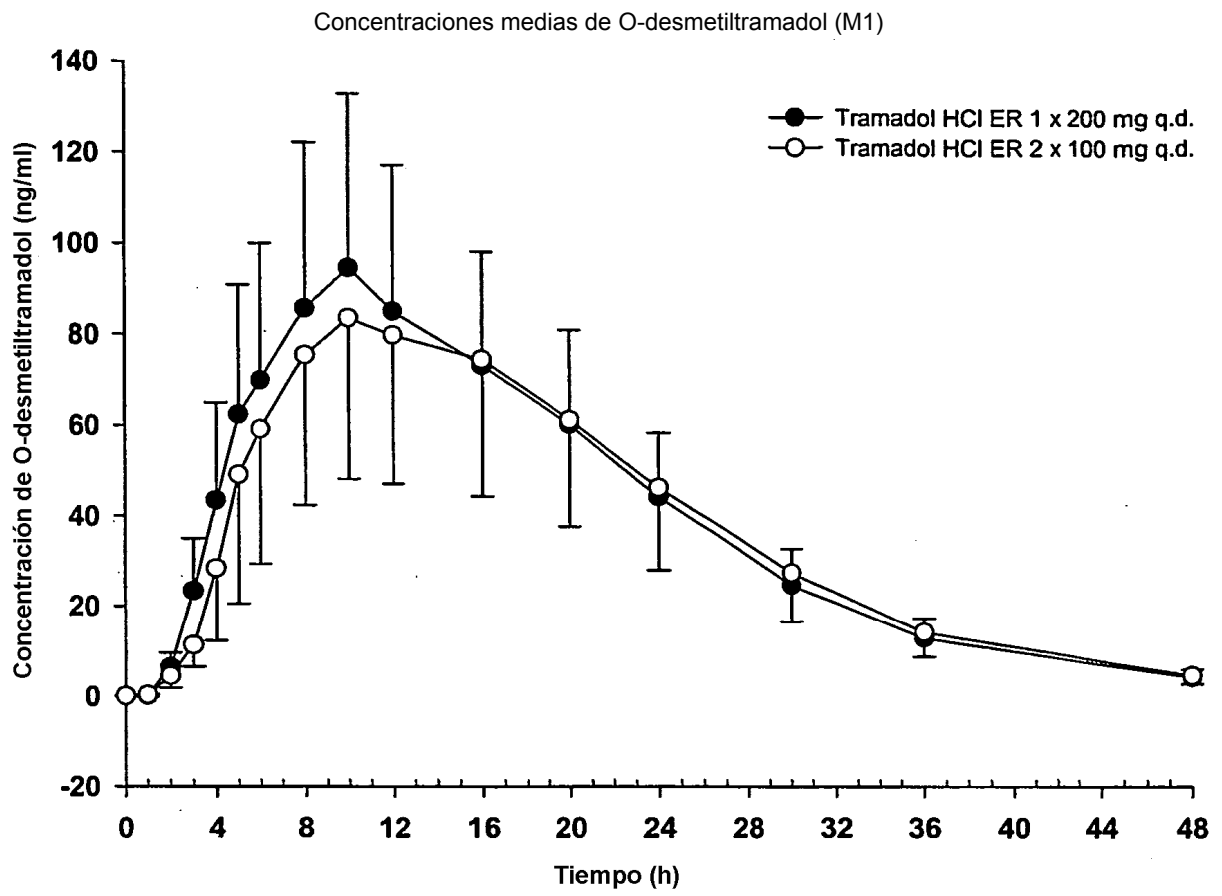


Figura 16



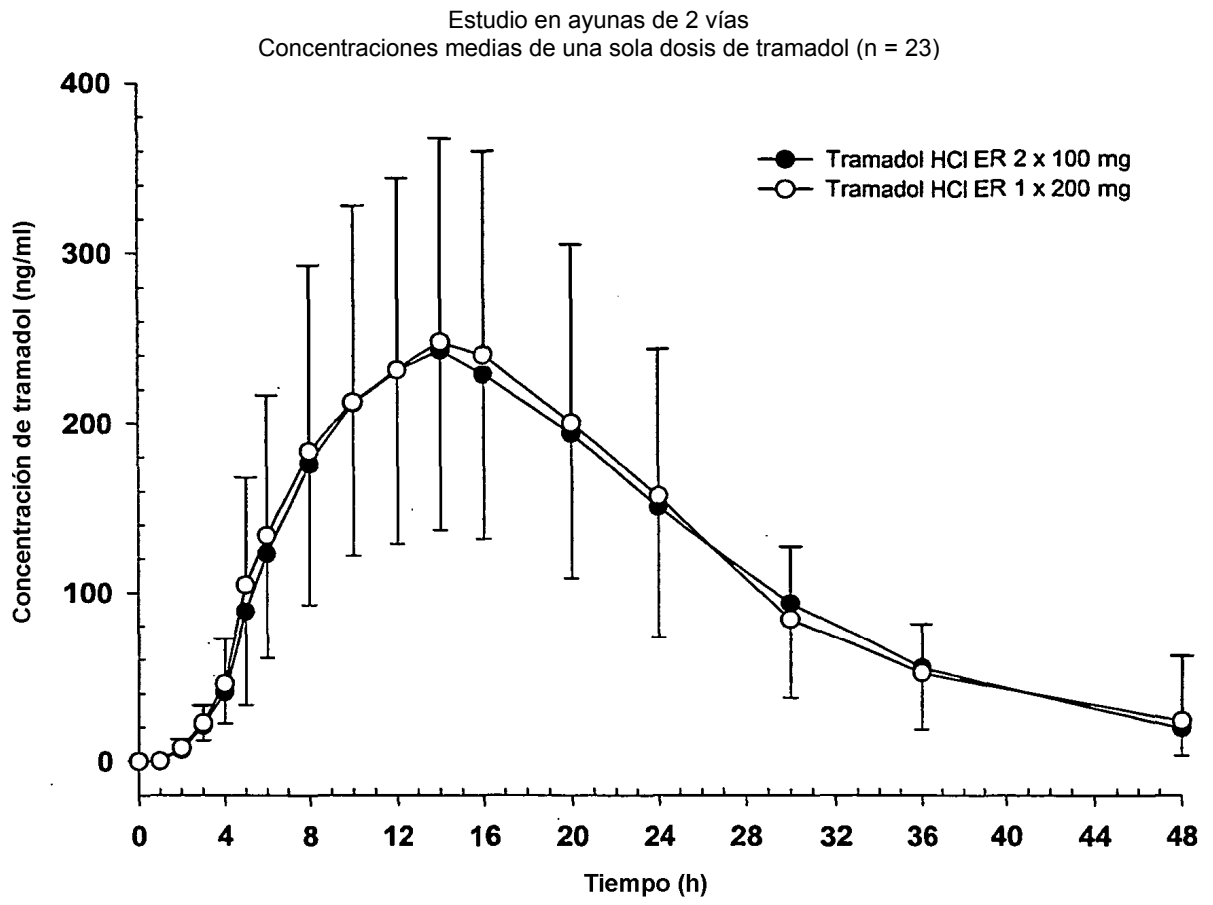


Figura 17

Estudio en ayunas de 2 vías  
Concentraciones medias de una sola dosis de O-desmetiltramadol (n = 23)

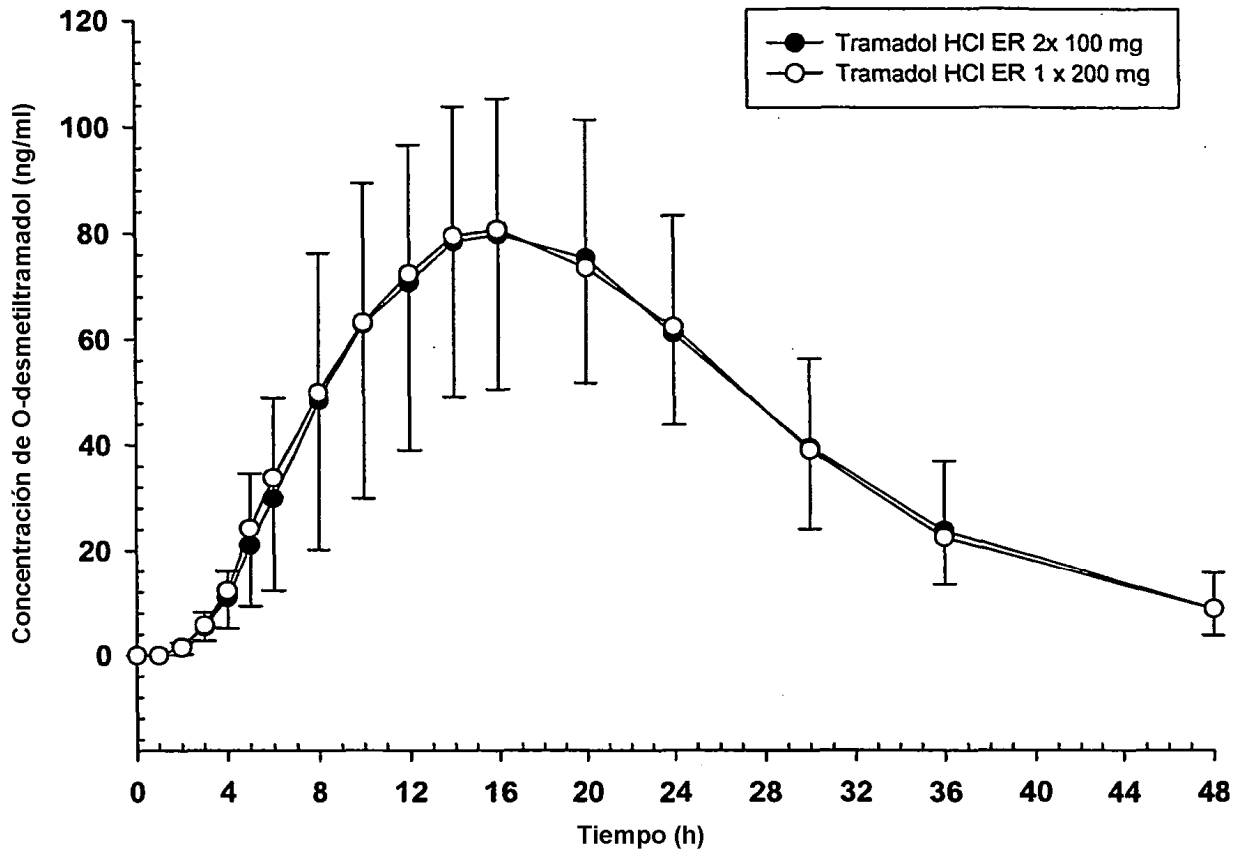


Figura 18

Estudio en ayunas de 2 vías  
 Concentraciones medias de una sola dosis de O,N-didesmetiltramadol (n = 23)

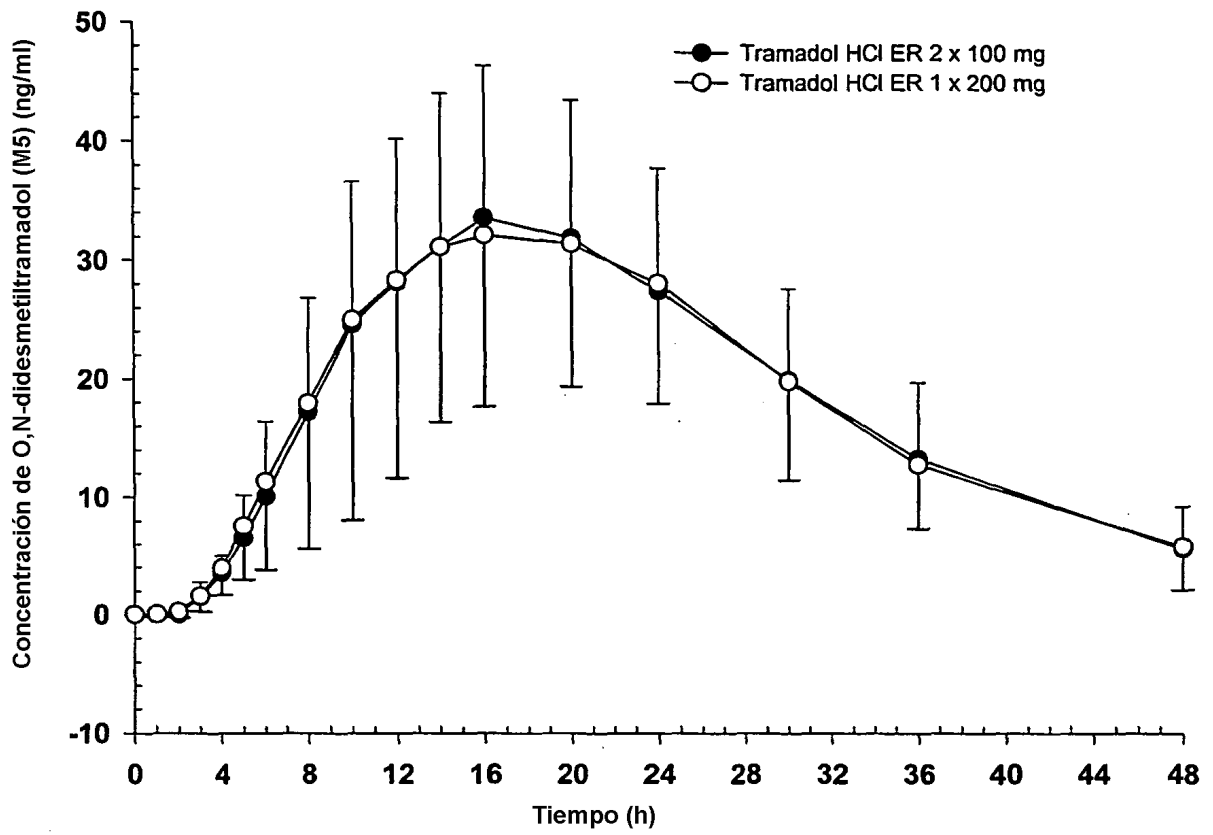


Figura 19

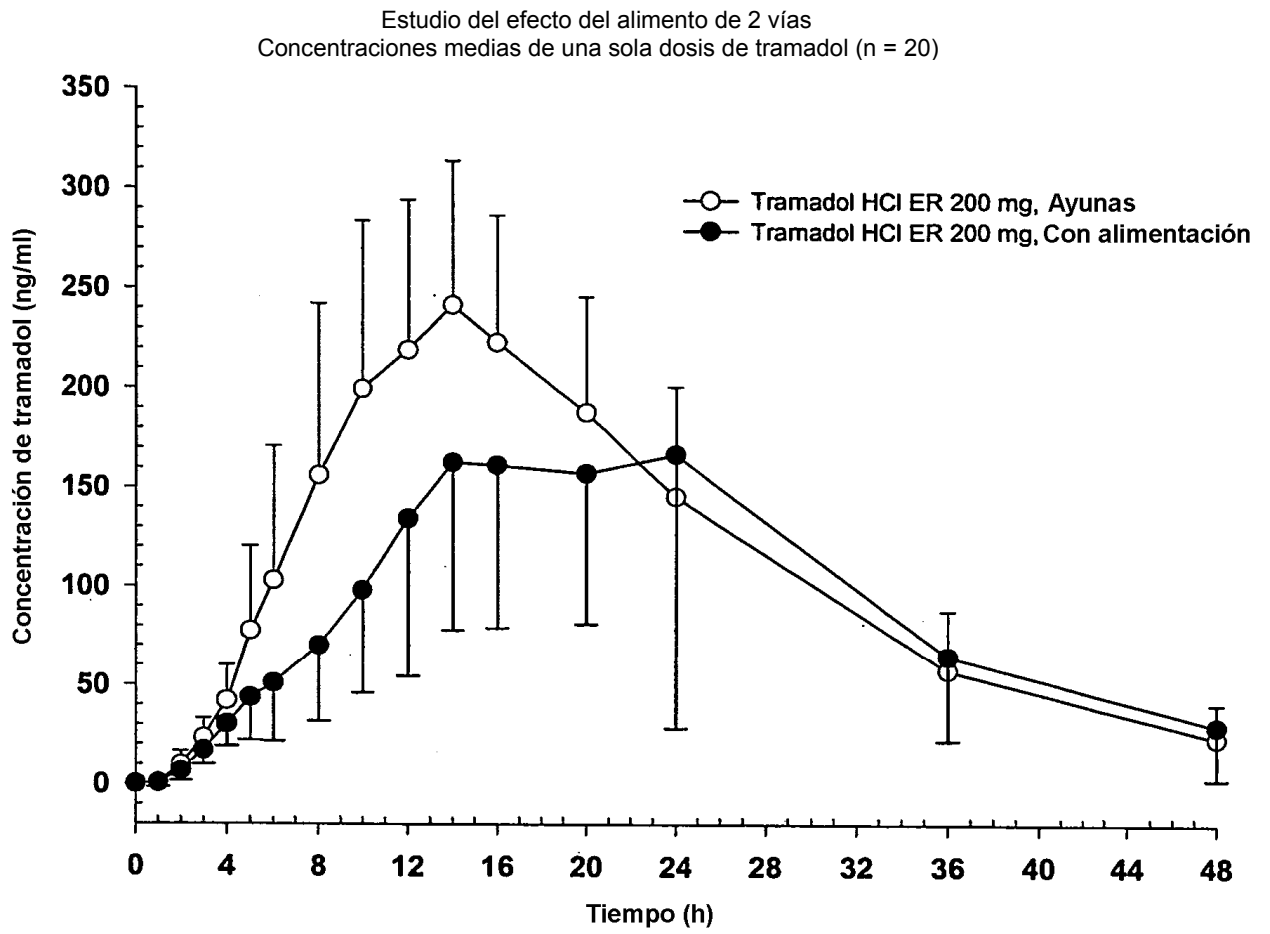


Figura 20

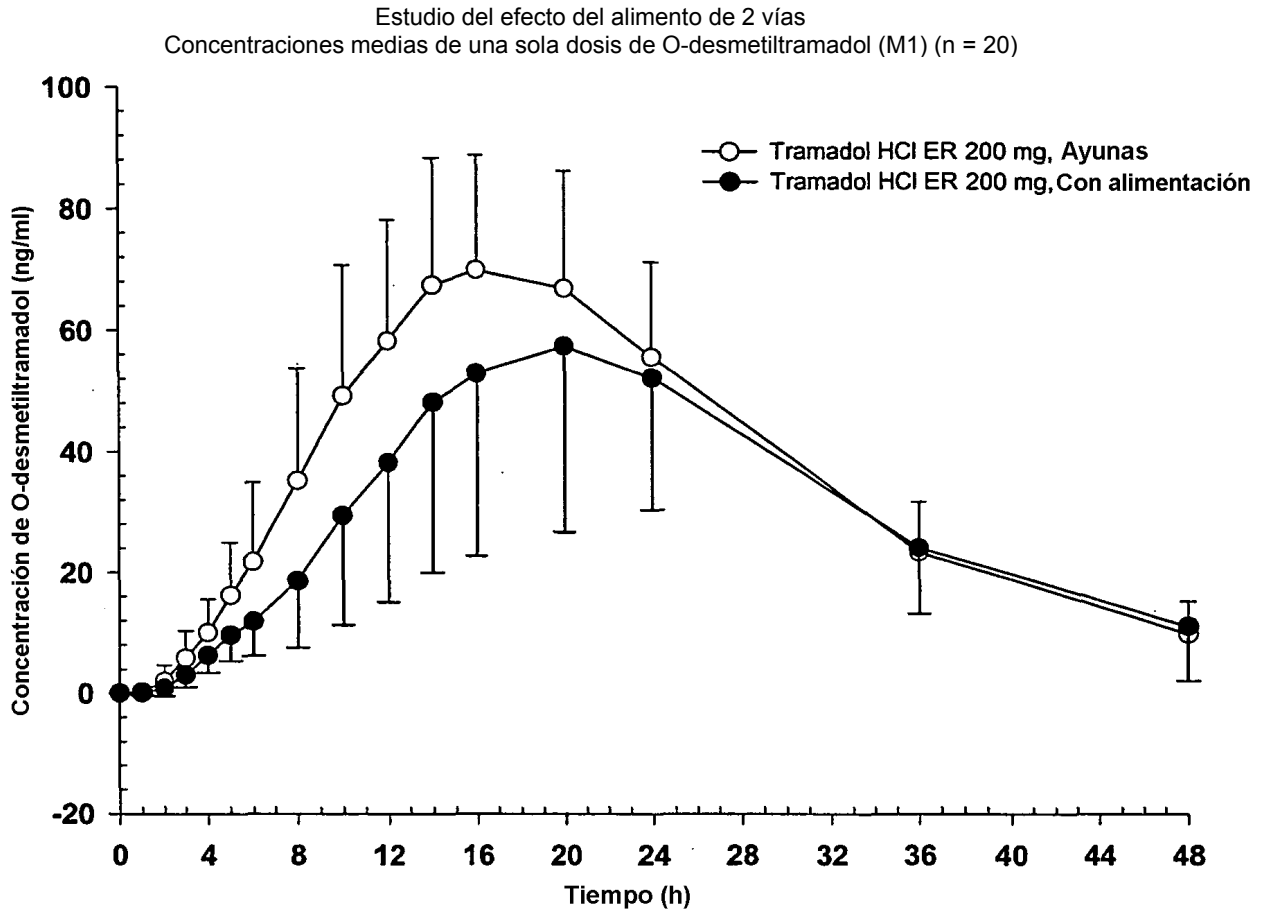


Figura 21

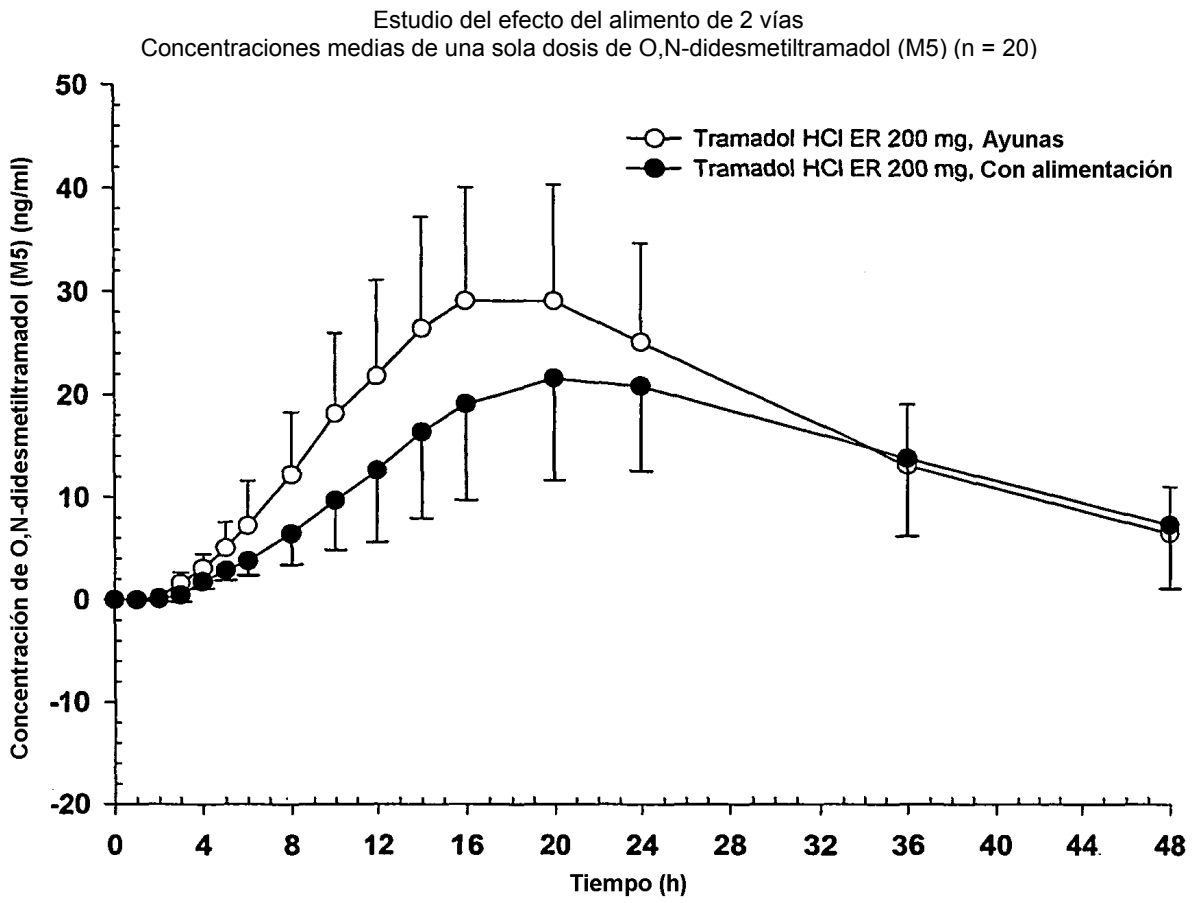


Figura 22

Cambio de las medias de LS desde el valor inicial hasta el promedio de las Semanas 1-12 en la puntuación VAS de intensidad de dolor por artritis (Variable primaria)

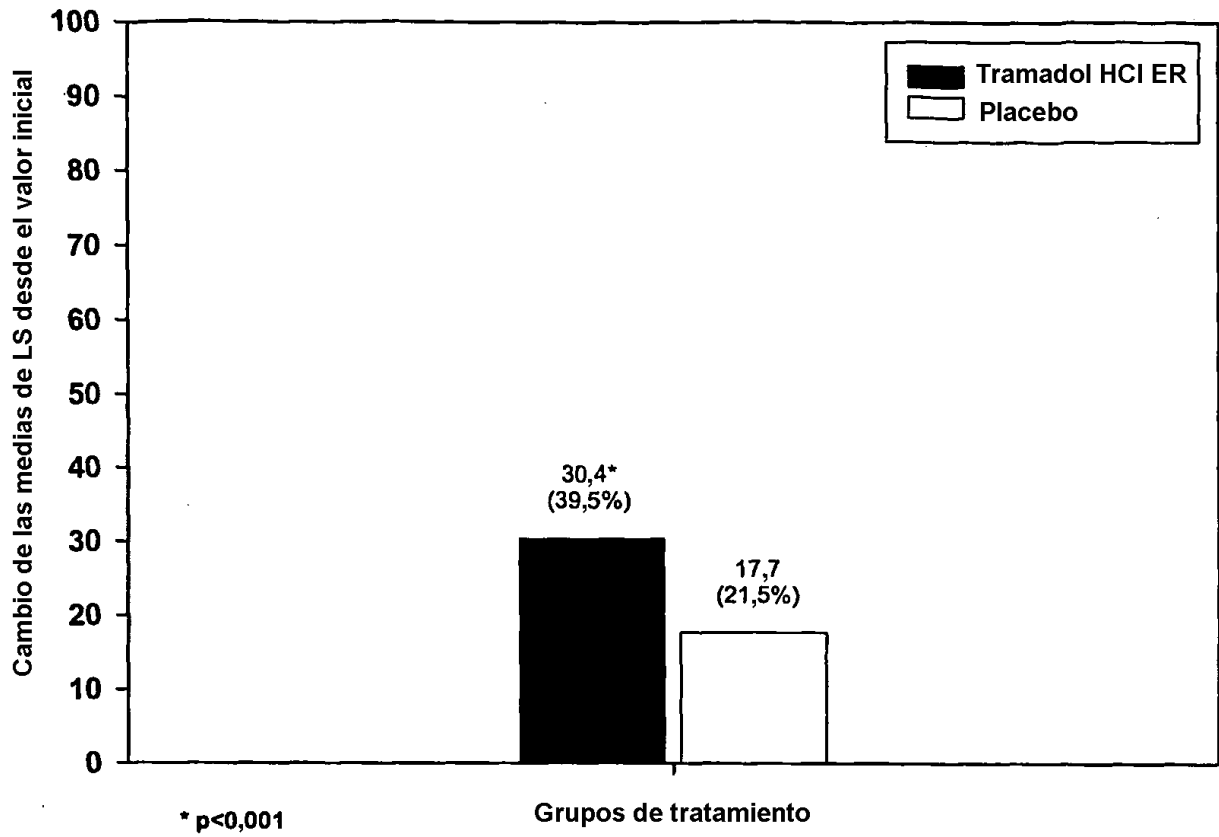
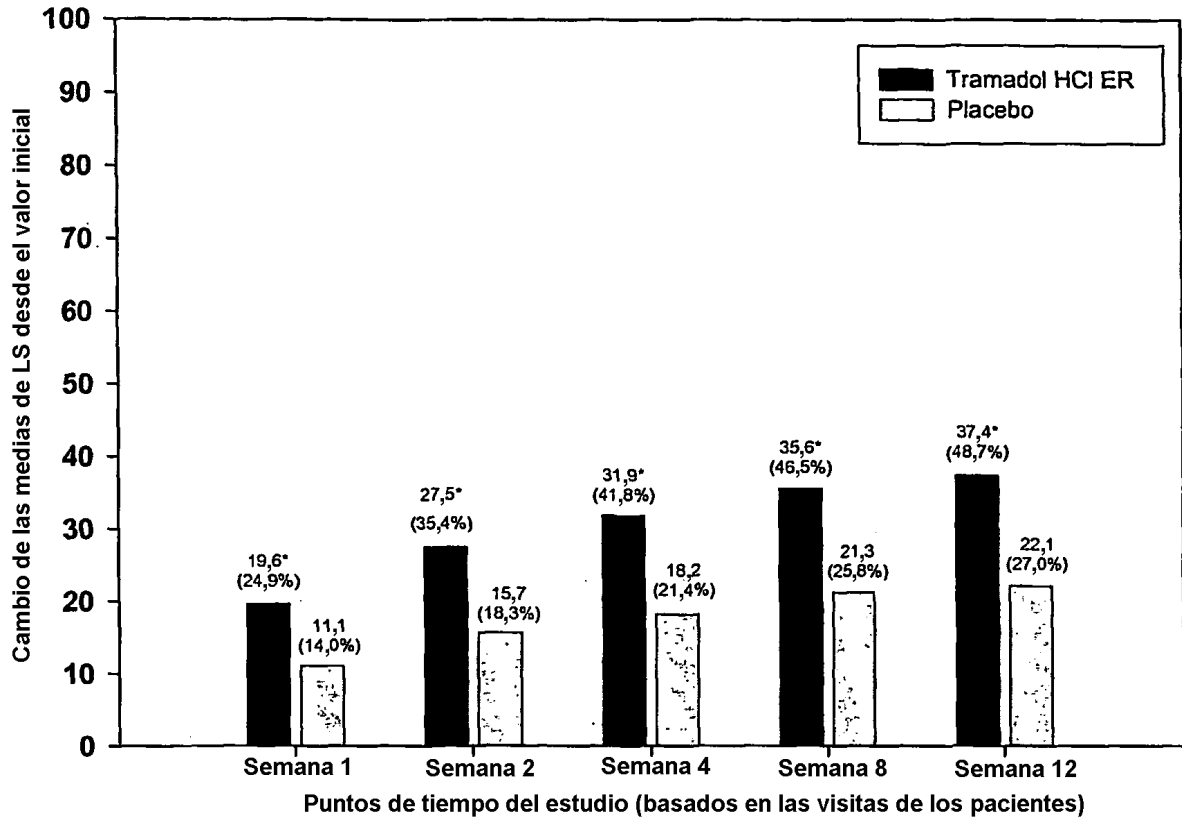


Figura 23

Cambio de las medias de LS desde el valor inicial hasta los diferentes puntos de tiempo del estudio en las puntuaciones VAS de intensidad de dolor por artritis (Variable primaria)



\* p ≤ 0,003

Figura 24



Comparación del tramadol ER y placebo (variables secundarias)

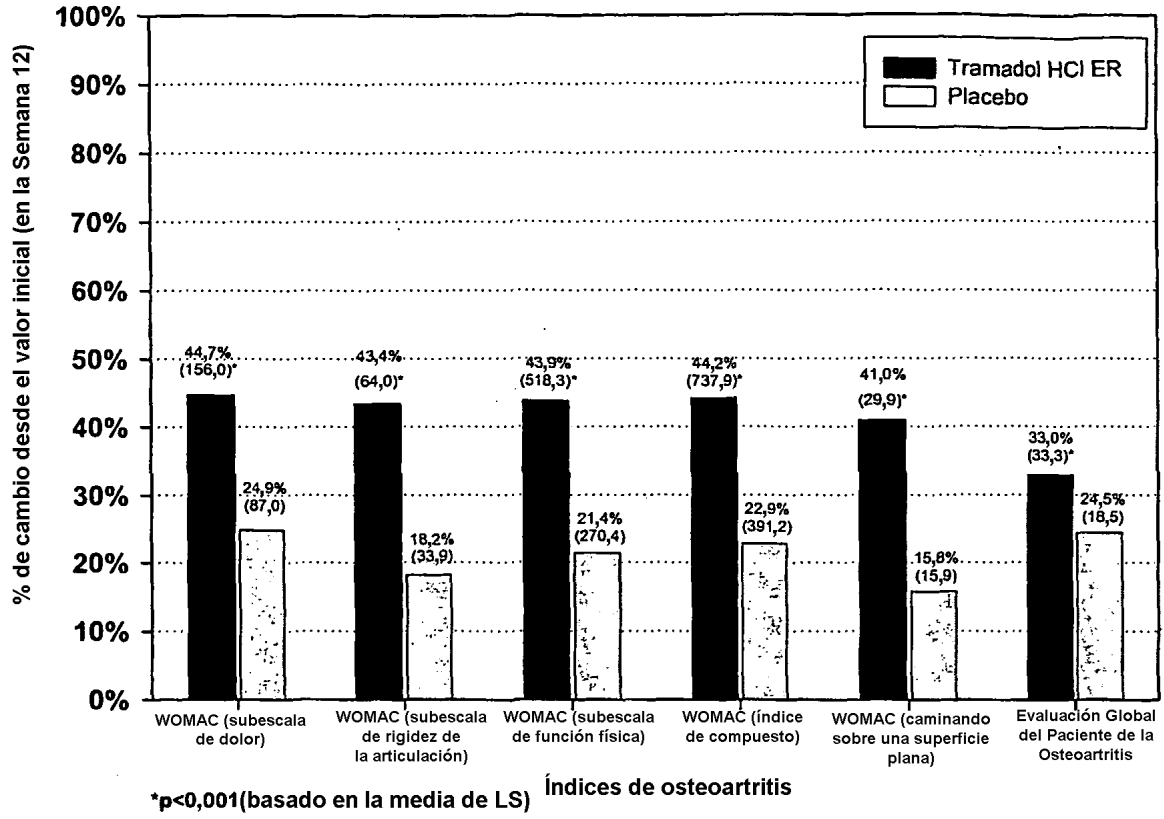


Figura 25