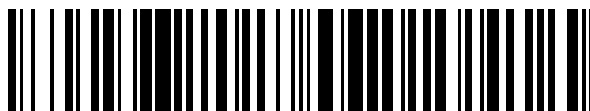


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 809**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2008** **E 08839570 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015** **EP 2203166**

54 Título: **Composición bicapa para la liberación sostenida de acetaminofeno y tramadol**

30 Prioridad:

16.10.2007 US 980203 P

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

24.07.2015

73 Titular/es:

PALADIN LABS INC. (33.3%)
6111 Royalmount Avenue, Suite 102
Montreal, QC H4P 2T4, CA;
PALADIN LABS EUROPE LIMITED (33.3%) y
PALADIN LABS (BARBADOS) INC. (33.3%)

72 Inventor/es:

BICHARA, ALI;
GERVAIS, SONIA;
LE GARREC, DOROTHÉE;
OUAJDI, PATRICIA;
SANT, VINAYAK;
GOSEIN, SHIVA;
LEMAIRE, VINCENT;
TAGA, SAMIR y
SMITH, DAMON

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 541 809 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

Composición bicapa para la liberación sostenida de acetaminofeno y tramadol

5 Referencia a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de y prioridad para la solicitud de patente de Estados Unidos núm. de serie 60/980,203, presentada el 16 de octubre de 2007.

10 Campo de la invención

La invención se refiere generalmente a composiciones que contienen tramadol y acetaminofeno, y más particularmente a una composición bicapa para la liberación controlada de tramadol y acetaminofeno.

15 Antecedentes

El acetaminofeno y tramadol son analgésicos comúnmente usados, y se han empleado solos o en combinación durante una serie de años. Una composición de tableta de liberación inmediata que comprende tramadol y acetaminofeno, y su uso, se describieron, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos núm. 5.336.691, que se concedió nuevamente como patente de Estados Unidos núm. RE39,221. Las composiciones de liberación inmediata han estado comercialmente disponibles bajo el nombre comercial Ultracet[®], que se administran usualmente en adultos cada cuatro a seis horas. Ultracet[®] se ha usado con éxito en el manejo del dolor agudo durante muchos años.

25 Sin embargo, existe un deseo de producir formulaciones de liberación sostenida que contienen tanto tramadol como acetaminofeno para facilitar un mejor manejo del dolor y la conveniencia y calidad de vida del paciente. Se contempla que los productos de liberación sostenida proporcionarán una conveniencia mejorada al paciente, ya que no requerirán recordarse de tomar, y el después de tomar, ya que muchas dosis se repiten en un período de doce horas. Esto cuenta con el beneficio adicional de evitar el dolor a través de la ruptura que puede ocurrir si se olvida o se toma a deshora una dosis repetida de un producto de liberación inmediata. Además, se cree que los productos de liberación sostenida 30 mejorarán la calidad de vida ya que generalmente reducen las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas, proporcionando potencialmente analgesia más consistente.

Generalmente, debido a que el acetaminofeno es un fármaco de baja potencia que requiere administrarse grandes dosis para producir analgesia eficaz y prolongada y porque las regiones distales del tracto gastrointestinal, tales como el colon 35 tienen un área superficial pequeña para la absorción en comparación con el intestino delgado proximal, se cree que es difícil administrar acetaminofeno en una dosis única que alcance concentraciones suficientemente altas en el plasma para alcanzar la analgesia sostenida durante más de ocho horas. Un número de formulaciones de liberación sostenida para la entrega de una combinación de acetaminofeno y tramadol se describieron, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos núm. 7.374.781 y publicación de patente de Estados Unidos núm.US2003/0092724 A1. Ninguna de las formulaciones de liberación sostenida que contienen tramadol ni acetaminofeno, sin embargo, se han aprobado hasta la 40 fecha en los Estados Unidos o Europa.

Como resultado, existe aún una necesidad de composiciones que permitan la entrega de acetaminofeno y tramadol durante períodos de tiempo prolongados, por ejemplo, al menos aproximadamente doce horas, para facilitar el manejo 45 del dolor durante ese período de tiempo.

Resumen de la invención

La invención proporciona una composición bicapa para la entrega de tramadol y acetaminofeno durante al menos doce horas después de la administración. La administración de una composición de este tipo proporciona un rápido inicio de la analgesia, por ejemplo, en una media hora a aproximadamente una hora después de la administración, y una duración de la analgesia de al menos aproximadamente doce horas después de la administración. Se contempla que las composiciones liberan el acetaminofeno y tramadol tal que ambos ingredientes activos son capaces de actuar sinérgicamente entre sí para proporcionar *in vivo* alivio del dolor durante un período de tiempo de doce horas. 50

En un aspecto, la invención proporciona una composición bicapa para la liberación de acetaminofeno y tramadol. La composición bicapa comprende una primera capa que define una porción de liberación rápida que comprende el acetaminofeno. La composición bicapa también comprende una segunda capa adyacente a la primera capa que define una porción de liberación sostenida que comprende acetaminofeno y tramadol como ingredientes activos, y almidón reticulado con alto contenido en amilosa como un excipiente de liberación controlado. Las composiciones tienen cinética 60 de liberación *in vitro* tal que, cuando se prueba en un aparato U.S.P. Tipo III a 20 dips por minuto a 37 °C en una solución de 250 mL de fosfato potásico monobásico pH 6,8 durante una hora, después de lo cual se retira la solución y

reemplaza con 250 mL de fosfato potásico monobásico pH 6,8 nuevo durante once horas, el acetaminofeno y tramadol se liberan con la cinética que se expone en la **TABLA 1**.

TABLA 1

Tiempo (horas)	% liberación de acetaminofeno (en peso)	% de liberación de tramadol (en peso)
1	30-60	≤35
4	60-90	45-65
8	80-90	≤90
12	≥90	≥90

En una modalidad, la primera capa comprende de aproximadamente 70% a aproximadamente 90% p/p de acetaminofeno, mientras que la segunda capa comprende, de aproximadamente 40% a aproximadamente 60% p/p de acetaminofeno y de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de tramadol.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición bicapa para la entrega de tramadol y acetaminofeno. La composición bicapa comprende una primera capa que define una porción de liberación rápida de la composición que comprende acetaminofeno. La composición bicapa comprende una segunda capa que define una porción de liberación sostenida de la composición que comprende acetaminofeno, tramadol, y almidón reticulado con alto contenido en amilosa. La composición bicapa, cuando se administra a un mamífero (por ejemplo, un humano), libera el acetaminofeno y el tramadol de manera que la relación en peso de acetaminofeno: tramadol en el plasma del mamífero es de al menos 6:1 durante al menos 12 horas después de la administración inicial al mamífero.

Las composiciones bicapa de la invención, cuando se administra a un mamífero, por ejemplo, un humano, como una dosis única de bolo puede producir analgesia dentro de aproximadamente una media hora a aproximadamente una hora después de la ingestión que dura por lo menos doce horas después de la ingestión. Como consecuencia, las composiciones de la invención se pueden usar para proporcionar tanto el alivio analgésico rápido y sostenido a un paciente que lo necesita.

Breve descripción de las figuras

La invención se ilustra pero no está limitada por los dibujos adjuntos, en los cuales

FIGURA 1 es una representación esquemática de una composición bicapa ilustrativa de la invención;

FIGURA 2 es un gráfico que ilustra el perfil de disolución *in vitro* de una composición bicapa intacta ilustrativa (composición 1 del Ejemplo 1) que muestra la liberación del acetaminofeno (●) o tramadol (Δ) durante un período de 12 horas usando un aparato U.S.P. tipo III;

FIGURA 3 es un gráfico que ilustra el perfil de disolución *in vitro* de una composición bicapa intacta ilustrativa (composición 2 del Ejemplo 1) que muestra la liberación de acetaminofeno (●) o tramadol (Δ) durante un período de 12 horas usando un aparato U.S.P. tipo III;

FIGURA 4 es un gráfico que muestra la relación del acetaminofeno con el tramadol liberado de la composición 1 del Ejemplo 1 (-Δ-) o la composición 2 del Ejemplo 2 (-●-) como una función de tiempo en un aparato U.S.P. tipo III. La línea de trazos ilustra la relación del acetaminofeno con el tramadol (aproximadamente de 5,7:1 basado en los estudios preclínicos), por encima de la cual, los efectos de los ingredientes activos se creen que sean sinérgicos y, por debajo de la cual, los efectos de los ingredientes activos se creen que sean aditivos.

FIGURAS 5A-5C son gráficos que ilustran *in vivo* las concentraciones plasmáticas medias (+ desviación estándar) de tramadol (**FIGURA 5A**), O-desmetiltramadol (M1) (**FIGURA 5B**), y acetaminofeno (APAP) (**FIGURA 5C**) después de una dosis única, de dos tabletas de composición I (cada tableta contiene 75 mg de tramadol y 650 mg de acetaminofeno) en condiciones de ayuno;

FIGURAS 6A-6C son gráficos que ilustran *in vivo* las concentraciones plasmáticas medias (± desviación estándar) de tramadol (**FIGURA 6A**), O-desmetiltramadol (M1) (**FIGURA 6B**), y acetaminofeno (APAP) (**FIGURA 6C**) después de (i) una dosis única, de dos tabletas de composición 1 (cada tableta contiene 75 mg de tramadol y 650 mg de acetaminofeno) en condiciones de ayuno (●) o (ii) una dosis doble de dos tabletas de tabletas Ultracet® (cada tableta contiene 37,5 mg de tramadol HCl y 325 mg de acetaminofeno) cada dosis de 6 horas (▲), en condiciones de ayuno;

FIGURAS 7A-7C son gráficos que ilustran *in vivo* las concentraciones plasmáticas medias (± desviación estándar) de tramadol (**FIGURA 7A**), O-desmetiltramadol (M1) (**FIGURA 7B**), y acetaminofeno (APAP)

(FIGURA 7C) después de una dosis única, de dos tabletas de composición 2 (cada tableta contiene 75 mg de tramadol y 650 mg de acetaminofeno) en condiciones de ayuno;

FIGURAS 8A-8C son gráficos que ilustran *in vivo* las concentraciones plasmáticas medias (+ desviación estándar) de tramadol (FIGURA 8A), O-desmetiltramadol (M1) (FIGURA 8B), y acetaminofeno (APAP) (FIGURA 8C) después de (i) una dosis única, de dos tabletas de composición 2 (cada tableta contiene 75 mg de tramadol y 650 mg de acetaminofeno) en condiciones de ayuno (●) o (ii) una dosis doble de dos tabletas de tabletas Ultracet® (cada tableta contiene 37,5 mg de tramadol HCl y 325 mg de acetaminofeno) cada dosis de 6 horas (▲), en condiciones de ayuno;

FIGURA 9 es un gráfico que ilustra la relación en peso de acetaminofeno: tramadol en el plasma seguida la administración de la composición 1 (-◆-) o composición 2 (-■-) como una función del tiempo después de la administración; y

FIGURAS 10A-10B son gráficos que ilustran la liberación de acetaminofeno (FIGURA 10A) o tramadol (FIGURA 10B) de composición 2 del Ejemplo 1 usando un aparato tipo III donde la cinética de liberación del ingrediente activo de las tabletas intactas se denotan por -●- y la cinética de liberación del ingrediente activo de medias tabletas creadas rompiendo las tabletas intactas a la mitad se denotan por -▲-.

Descripción detallada

La invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que es posible producir una formulación que permite la liberación independiente de tramadol y acetaminofeno a partir de una forma de dosificación única durante un período de tiempo de doce horas para producir analgesia durante todo el periodo de doce horas. Particularmente, la formulación se diseña para proporcionar una concentración plasmática terapéuticamente eficaz de acetaminofeno a partir de una media hora a aproximadamente una hora después de la administración, después de que la liberación simultánea tanto de tramadol como del acetaminofeno residual proporcionan concentraciones plasmáticas suficientes de cada agente activo para lograr la sinergia analgésica y, por lo tanto, analgesia eficaz continuada durante al menos doce horas. Así, después de una liberación rápida inicial de suficiente acetaminofeno para provocar la aparición de analgesia, las composiciones de liberación de acetaminofeno y tramadol juntas, pero en diferentes tasas tal que ambas sean capaces de lograr tasas de absorción intestinal y posteriores niveles plasmáticos adecuados para la sinergia *in vivo* y proporcionar de ese modo analgesia durante un período de tiempo de doce horas. Hasta donde los inventores están conscientes, no ha sido posible producir hasta ahora una formulación en la que una forma de dosificación única que contiene acetaminofeno y tramadol logra la cinética de liberación y absorción adecuada para facilitar la rápida, pero aún sostenida analgesia durante doce horas como la forma de dosificación que atraviesa el estómago, tracto gastrointestinal superior y tracto gastrointestinal inferior de un sujeto.

La FIGURA 1 proporciona una ilustración esquemática de una formulación ilustrativa de la invención. Particularmente, como se muestra en la FIGURA 1, la composición bicapa 10 comprende una capa de liberación rápida 20 y una capa de liberación sostenida 30. La capa de liberación rápida 20 comprende acetaminofeno 40. La capa de liberación sostenida 30 comprende tanto acetaminofeno 40 como tramadol 50 en un excipiente de liberación controlada, por ejemplo, almidón reticulado con alto contenido en amilosa. Se entiende, sin embargo, que para ciertas formulaciones, la capa de liberación rápida 20 incluir también una cierta cantidad de tramadol 50.

En un aspecto, la composición bicapa comprende una primera capa que define una porción de liberación rápida que comprende acetaminofeno. La composición bicapa comprende también una segunda capa adyacente a la primera capa que define una porción de liberación sostenida que comprende acetaminofeno y tramadol como ingredientes activos, y almidón reticulado con alto contenido en amilosa como un excipiente de liberación controlada. Las composiciones tienen cinética de liberación *in vitro* tal que, cuando se prueba en un aparato U.S.P. tipo III a 20 dips por minuto a 37 °C en una solución de 250 mL de fosfato potásico monobásico pH 6,8 durante una hora, después de que se retira la solución inicial de fosfato potásico y reemplaza con una solución nueva de 250 mL de fosfato potásico monobásico pH 6,8 durante otras once horas, el acetaminofeno y tramadol se liberan con la cinética que se expone en la TABLA 1.

Las composiciones bicapa de la invención contienen una primera capa que define una porción de liberación rápida (por ejemplo, a través de una matriz de liberación inmediata) en la que al menos 50% (opcionalmente al menos 60% o 70%) en peso del acetaminofeno en la porción de liberación rápida se libera dentro de los 30 minutos cuando medido en un aparato U.S.P. tipo III bajo las condiciones indicadas anteriormente. Además, las composiciones de bicapa contiene una segunda capa que define una porción de liberación sostenida (por ejemplo, a través de una matriz de liberación controlada) en la que no más del 50% (opcionalmente no más del 40% o 30%) en peso de acetaminofeno en la porción de liberación sostenida se libera dentro de los 30 minutos cuando medido en un aparato U.S.P. tipo III bajo las condiciones indicadas anteriormente. Se entiende que la cinética de liberación se puede medir en una tableta bicapa intacta, por ejemplo, mediante la deconvolución de los perfiles de liberación discutidos, por ejemplo, en el Ejemplo 1 o midiendo la liberación del acetaminofeno marcado (por ejemplo, radiomarcado o marcado con fluorescencia). Alternativamente, la cinética de liberación de cada capa se puede medir por separado. Por ejemplo, la cinética de liberación se puede medir a partir de una composición que contiene la misma formulación que la porción de liberación

rápida y después en un experimento separado a partir de una composición que contiene la misma formulación que la porción de liberación sostenida.

Además, cuando se administra como un bolo único a un mamífero, por ejemplo, un humano, la composición bicapa puede lograr (i) una concentración plasmática terapéuticamente eficaz de acetaminofeno que comienza aproximadamente en media hora después de la administración inicial y (ii) concentraciones plasmáticas combinadas terapéuticamente eficaces de tramadol y acetaminofeno, durante al menos aproximadamente doce horas después de la administración inicial.

El término "efecto terapéutico" se reconoce en la técnica y se refiere a un efecto local o sistémico en animales, particularmente mamíferos, y más particularmente en humanos causado por una sustancia farmacológicamente activa. La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de tal una sustancia que produce un efecto local o sistémico deseado en una relación razonable beneficio/riesgo aplicable a cualquier tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz de dicha sustancia variará dependiendo del sujeto y la condición de la enfermedad que se trata, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la condición de la enfermedad, la forma de administración y similares, que pueden determinarse fácilmente por el experto en la técnica. Por ejemplo, ciertas composiciones de la presente invención pueden administrarse en cantidades suficientes para alcanzar concentraciones plasmáticas suficientes para producir relaciones razonables beneficio/riesgo aplicables a tal tratamiento.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición bicapa para la entrega de tramadol y acetaminofeno. La composición bicapa comprende una primera capa que define una porción de liberación rápida de la composición que comprende acetaminofeno. La composición bicapa comprende una segunda capa que define una porción de liberación sostenida de la composición que comprende acetaminofeno, tramadol, y almidón reticulado con alto contenido en amilosa. La composición bicapa, cuando se administra a un mamífero (por ejemplo, un humano), libera el acetaminofeno y el tramadol tal que la relación en peso de acetaminofeno: tramadol en el plasma del mamífero es mayor que 5,7:1, preferentemente al menos 6:1 durante al menos 12 horas después de la administración inicial al mamífero.

Se entiende que bajo ciertas condiciones, las propiedades analgésicas del acetaminofeno y tramadol pueden ser aditivas (por ejemplo, cuando la relación en peso de acetaminofeno para tramadol es menos que 5,7:1) mientras que bajo ciertas circunstancias las propiedades analgésicas del acetaminofeno y tramadol pueden ser sinérgicas (por ejemplo, basado en los datos preclínicos, donde la relación en peso de acetaminofeno para tramadol es mayor que 5,7:1). Las composiciones de la invención, como se discute en el Ejemplo 2 y como se ilustra en la **FIGURA 4**, liberan tramadol y acetaminofeno durante 12 horas para que sean capaces de interactuar sinérgicamente entre sí para proporcionar analgesia durante el período de doce horas. Por ejemplo, las composiciones de la invención liberan acetaminofeno y tramadol tal que la relación de liberación está en el intervalo de aproximadamente 25:1 a aproximadamente 8:1. Además, como se discute en el Ejemplo 4 y como se muestra en la **FIGURA 9**, las concentraciones plasmáticas de acetaminofeno y tramadol son tales que la relación en peso de acetaminofeno: tramadol es mayor que aproximadamente 6:1 durante al menos 12 horas.

Las composiciones bicapa de la invención liberan acetaminofeno y tramadol por lo que durante un período de tiempo de doce horas, las relaciones en peso de acetaminofeno para tramadol liberado es de al menos 6:1, es al menos 7:1, es al menos 8:1, es al menos 9:1, o es al menos 10:1. Se entiende que en ciertas modalidades, la relación en peso del acetaminofeno para tramadol liberado se encuentra en el intervalo de aproximadamente 25:1 cuando medido dentro de aproximadamente 30 minutos a 1 hora y, después, cae gradualmente a aproximadamente 8:1 más de 12 horas cuando se mide *in vitro* en un aparato U.S.P. tipo III. Se entiende que en ciertas modalidades, la relación en peso de acetaminofeno para tramadol en plasma se encuentra en el intervalo de aproximadamente 200:1 dentro de aproximadamente 30 minutos a 1 hora después de la administración y después disminuye a aproximadamente de 6:1 a 10:1 más de 12 horas. Como resultado, se contempla que la cantidad de acetaminofeno liberado de la composición bicapa es suficiente para que el acetaminofeno y tramadol actúen sinérgicamente entre sí durante un período prolongado de tiempo para que la composición bicapa pueda proporcionar un alivio rápido del dolor que se cree sea sostenible durante 12 horas.

Como se muestra en el Ejemplo 5, las composiciones de bicapas de la invención se pueden romper o de cualquier otra forma dividir en subunidades, en donde cada subunidad tiene sustancialmente las mismas propiedades de liberación que la forma de dosificación sólida intacta o sin romper de la que se derivó. Formas de dosificación se pueden cortar a la mitad, por ejemplo, dividir en dos piezas sustancialmente iguales, o pueden dividirse en otras secciones fraccionadas, por ejemplo, tercios o cuartos. Formas de dosificación se pueden dividir además en secciones desiguales, por ejemplo, un-tercio/dos-tercios.

Los perfiles de disolución *In vitro* de las composiciones de bicapa intactas y separadas como se describe en la presente se pueden comparar usando factores de ajuste u otras comparaciones matemáticas. Tales factores de ajuste se conocen por aquellos con experiencia en la materia y se usan para predecir la bioequivalencia de diferentes formas de

dosificación. El factor de ajuste f_1 representa el error relativo entre dos curvas, o en otras palabras, la diferencia relativa media en todos los puntos medidos. El factor de ajuste f_1 se refiere a veces como el factor de diferencia. La diferencia relativa media para cada punto de muestra debe estar entre aproximadamente 0 a aproximadamente 15% de bioequivalencia. En algunas modalidades, las composiciones y/o formulaciones pueden tener factores de diferencia entre una forma de dosificación intacta y subunidades de la forma de dosificación intacta de menos de aproximadamente 15%, menos de aproximadamente 10%, o menos de aproximadamente 7%. El factor de ajuste f_2 es una transformación logarítmica de la media de las diferencias cuadradas entre dos curvas. El factor de ajuste f_2 se refiere a veces como el factor de diferencia. El factor de similitud debe estar entre aproximadamente 50 y aproximadamente 100 para la bioequivalencia, por ejemplo, entre las formas de subunidades y formas de dosificación intacta. En algunas modalidades, las composiciones y/o formulaciones pueden tener factores de similitud entre una forma de dosificación intacta y las subunidades derivadas de la forma de dosificación intacta de al menos 50, al menos 55, al menos 60, al menos 65, al menos 70, al menos 75, al menos 80, y al menos 85.

Las dosificaciones sostenidas específicas se pueden adaptar usando las formas de dosificación mediante ruptura de las formas de dosificación descritas en la presente en dosis sustancialmente similares, pero más pequeñas que tienen perfiles de liberación sustancialmente similares. Por ejemplo, dosis más pequeñas pueden ser útiles para los pacientes más ligeros en peso y/o para uso pediátrico. Alternativamente, una dosificación puede proporcionarse, pero en una forma más pequeña que puede ser más aceptable a un paciente. Por ejemplo, un paciente puede ser capaz de dividir una dosis en componentes más fáciles de tragar mientras que todavía mantiene las propiedades de liberación de la forma de dosificación. La capacidad de alterar la dosificación en un paciente en base al paciente con una forma de dosificación puede ser conveniente también para, por ejemplo, un médico o un farmacéutico.

En algunas modalidades, las formas de dosificación, por ejemplo, tabletas, pueden marcarse. Preferentemente, las tabletas marcadas o tabletas sin marcar se rompen con ruptura de alta precisión garantizando de ese modo perfiles de liberación coincidentes o proporcionales de cada sub-división resultante. La ruptura con precisión se puede determinar por ejemplo, mediante la evaluación de la uniformidad de masa de partes separadas, por ejemplo, cortadas a la mitad de la misma tableta. La uniformidad de masa de una tableta puede determinarse en términos de desviación estándar relativa (RSD) a partir de la masa media de secciones de la tableta usando el límite de uniformidad de la prueba U.S.P. (RSD por debajo del 6%). La marca puede tener diferentes profundidades, por ejemplo, de aproximadamente 0% (por ejemplo, sin marcar) a aproximadamente 50% de profundidad de la tableta. Cada tableta puede tener una, dos, o múltiples marcas, y/o marca en uno o ambos lados de la tableta.

En ciertas modalidades, el acetaminofeno puede dividirse entre las capas primera y segunda como se describe en la **TABLA 2**.

TABLA 2

Porcentaje del total de acetaminofeno de la composición bicapa ubicado en la primera capa	Porcentaje del total de acetaminofeno de la composición bicapa ubicado en la segunda capa
10%	90%
15%	85%
20%	90%
25%	75%
30%	70%
35%	65%
40%	60%
45%	55%
50%	50%
55%	45%
60%	40%
65%	35%
70%	30%

El tramadol está en la segunda capa como se describe en la **TABLA 3**.

TABLA 3

Porcentaje del total de Tramadol de la composición bicapa ubicado en la primera capa	Porcentaje del total de Tramadol de la composición bicapa ubicado en la segunda capa
0%	100%

En una modalidad, la primera capa (la porción de liberación rápida) comprende aproximadamente 30-40% del contenido total de acetaminofeno de la composición bicapa, y la segunda capa (la porción de liberación sostenida) comprende el 60-70% del contenido total de acetaminofeno de la composición bicapa y 100% del tramadol de la composición bicapa. En una modalidad, la primera capa comprende aproximadamente 40% del contenido total de acetaminofeno de la composición bicapa, y la segunda capa comprende el 60% del contenido total de acetaminofeno de la composición bicapa y 100% del tramadol de la composición bicapa. En una modalidad, la primera capa comprende aproximadamente 30% del contenido total de acetaminofeno de la composición bicapa, y la segunda capa comprende el 70% del contenido total de acetaminofeno de la composición bicapa y 100% del tramadol de la composición bicapa.

Bajo ciertas circunstancias, la primera capa comprende de aproximadamente 70% a aproximadamente 90% p/p de acetaminofeno. La segunda capa comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 60% p/p de acetaminofeno y de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de tramadol.

El almidón reticulado con alto contenido en amilosa actúa como un excipiente de liberación controlada. En ciertas modalidades, la segunda capa comprende de aproximadamente 5% p/p a aproximadamente 30% p/p de almidón reticulado con alto contenido en amilosa, y con mayor preferencia de aproximadamente 10% p/p a aproximadamente 20% p/p de almidón reticulado con alto contenido en amilosa. En ciertas modalidades, la segunda capa comprende aproximadamente 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, o 25% p/p de almidón reticulado con alto contenido en amilosa.

En una modalidad, el almidón reticulado con alto contenido en amilosa se entrecruza con oxiclورو de fósforo y/o comprende cadenas laterales de hidroxipropilo. Un excipiente adecuado se desarrolló por y está comercialmente disponible de Labopharm, Inc., Laval, Canadá, bajo el nombre comercial CONTRAMID®. La síntesis del excipiente CONTRAMID® se describe, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos núm. 6.607.748. Las composiciones contempladas en la presente descripción pueden incluir almidón reticulado con alto contenido en amilosa junto con uno o más excipientes de liberación controlada adicionales, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa.

La reticulación del almidón representa un método poderoso para el almidón modificador. Generalmente, los gránulos de almidón se reticulan para aumentar la resistencia de la pasta al corte o calor. Tales almidones químicamente reticulados proporcionan una textura suave deseable y poseen estabilidad de la viscosidad a lo largo de las operaciones de procesamiento y vida útil normal. En algunas modalidades, el almidón reticulado con alto contenido en amilosa como se contempla en la presente descripción puede gelatinizarse después de la reticulación. En una modalidad preferida, el almidón reticulado con alto contenido en amilosa puede incluir modificación química adicional (por ejemplo, hidroxipropilación) antes de la gelatinización.

La reticulación de almidón con alto contenido en amilosa se puede realizar de acuerdo con procedimientos descritos en la técnica. Por ejemplo, la reticulación de la amilosa se puede llevar a cabo de la manera descrita en Mateescu [BIOCHEMIE 60: 535-537 (1978)] poniendo a reaccionar amilosa con epiclorhidrina en un medio alcalino. De la misma manera, el almidón puede reticularse también con un reactivo seleccionado del grupo que consiste de epiclorhidrina, anhídrido de ácido adípico, trimetafosfato de sodio y oxiclورو de fósforo u otros agentes de reticulación que incluyen, pero no se limitan a, 2,3-dibromopropanol, anhídridos lineales mixtos de ácidos acético y di- o tribásicos carboxílicos, vinil sulfona, diepóxidos, cloruro cianúrico, hexahidro -1,3,5-trisacriloil-s-triazina, diisocianato de hexametileno, 2,4-diisocianato de tolueno, N, N-metilenbisacrilamida, N, N'-bis (hidroximetil) etilenurea, anhídridos mixtos de ácido carbónico-carboxílico, imidazolidas de ácidos carbónico y carboxílico polibásicos, sales de imidazolio de ácidos carboxílicos polibásicos y derivados de guanidina de ácidos polimboxílicos. Las condiciones de reacción empleadas variarán con el tipo y cantidad del agente de reticulación que se usa, así como la concentración de base, cantidad y tipo de almidón.

Se contempla que los almidones que contienen más de aproximadamente 40% p/p de amilosa se pueden usar para formar almidón reticulado con alto contenido en amilosa, por ejemplo, almidón de chícharo y almidón de chícharo arrugado, almidón de frijol, híbridos o almidón de tapioca o papa genéticamente modificada, o cualquier otro almidón de raíz, tubérculo o cereal. Preferentemente, el almidón con alto contenido en amilosa que contiene aproximadamente 70%

p/p de amilosa se usa como material de base. Por ejemplo, se puede usar el almidón con alto contenido en amilosa, Cerestar AmyloGel 03003 (Cerestar Estados Unidos Inc.). En ciertas formulaciones, el excipiente comprende almidón reticulado con alto contenido en amilosa que comprende aproximadamente entre 65% y aproximadamente 75% p/p de amilosa reticulada con oxiclورو de fósforo.

En ciertas otras modalidades, la segunda capa comprende opcionalmente hidroxipropilmetilcelulosa para mejorar las propiedades de liberación sostenida de la segunda capa. En ciertas modalidades, la segunda capa comprende de aproximadamente 5% p/p a aproximadamente 20% p/p de hidroxipropilmetilcelulosa. En ciertas modalidades, la segunda capa comprende 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% o 15% p/p de hidroxipropilmetilcelulosa.

En ciertas modalidades, la primera capa opcionalmente comprende además uno o más de un agente de granulación, uno de carga, un desintegrante, un lubricante, y un deslizante. Además, en ciertas modalidades, la segunda capa comprende además opcionalmente uno o más de un agente de granulación, un agente de carga, aglutinante, un lubricante, y un deslizante.

Agentes de granulación ilustrativos para uso en la primera capa y/o la segunda capa se pueden seleccionar del grupo que consiste de copovidona y almidón. El almidón, sin embargo, se prefiere. Agentes de carga ilustrativos para uso en la primera capa y/o la segunda capa se pueden seleccionar del grupo que consiste de lactosa secada por aspersión, almidón pregelatinizado, dextrina, maltosa y celulosa microcristalina. Sin embargo, se prefiere la celulosa microcristalina. Lubricantes ilustrativos para uso en la primera capa y/o la segunda capa se pueden seleccionar del grupo que consiste de estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados o similares. Sin embargo, se prefiere el estearil fumarato de sodio. Agentes de deslizamiento ilustrativos para uso en la primera capa y/o la segunda capa se pueden seleccionar de entre el grupo que consiste de dióxido de silicio coloidal, talco o similares. Sin embargo, se prefiere el dióxido de silicio coloidal. Los desintegrantes ilustrativos, para su uso en la primera capa, se pueden seleccionar del grupo que consiste de crospovidona, almidón glicolato de sodio, alginato de sodio y croscarmelosa de sodio. Sin embargo, se prefiere la croscarmelosa de sodio. Aglutinantes ilustrativos para uso en la segunda capa se pueden seleccionar del grupo que consiste de óxido de polietileno, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, policarbófilo y copovidona. Sin embargo, se prefiere la copovidona. Se entiende que otros aditivos bien conocidos por aquellos con experiencia en la materia pueden incluirse de hecho en la composición bicapa de acuerdo con la invención sin apartarse del alcance y espíritu de la presente invención.

En una modalidad, las capas primera y segunda tienen las siguientes composiciones. La primera capa (capa de liberación rápida) comprende de aproximadamente 70% a aproximadamente 90% p/p de acetaminofeno, de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de almidón, de aproximadamente 1 a aproximadamente 4% p/p de celulosa microcristalina, de aproximadamente 1% a aproximadamente 3% p/p de croscarmelosa de sodio, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2% p/p de estearil fumarato de sodio, y de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1% p/p de dióxido de silicio coloidal. La segunda capa (capa de liberación sostenida) comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 60% p/p de acetaminofeno, de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de tramadol, de aproximadamente 5% a aproximadamente 10% p/p de almidón, de aproximadamente 1% a aproximadamente 6% p/p de celulosa microcristalina, de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% p/p de almidón reticulado con alto contenido en amilosa, de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de hidroxipropilmetilcelulosa, de aproximadamente 0% a aproximadamente 5% p/p de copovidona, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2% p/p de estearil fumarato de sodio, y de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1% p/p de dióxido de silicio coloidal.

Se entiende que las composiciones bicapa de la invención pueden tener una variedad de moldes y formas, por ejemplo, tabletas, pastillas u ovoide, y pueden estar recubiertas o sin recubrir. Sin embargo se prefieren las tabletas.

Un protocolo ilustrativo de formulación para la producción de las tabletas bicapa de la invención es como sigue. La composición de la primera capa (capa de liberación rápida) se forma mezclando COMPAP[®]-L (de Mallinckrodt Chemical Inc.) (una mezcla de acetaminofeno y almidón), dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina y estearil fumarato de sodio. La composición de la segunda capa (capa de liberación sostenida) se forma mezclando COMPAP[®]-L, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, Contramid[®] (Labopharm Inc., Laval, Canadá), tramadol HCl, plasdona S-630, hidroxipropilmetilcelulosa, y estearil fumarato de sodio. La tableta bicapa se produce usando una prensa de tableta bicapa Piccola[™] (SMI Inc., NJ, Estados Unidos), usando las composiciones de las capas primera y segunda. Las tabletas bicapa tienen una dureza preferida en el intervalo de 190 a 250 Newtons.

Se entiende que las composiciones se pueden usar para el tratamiento de un mamífero, por ejemplo, un humano, en necesidad de analgesia. Las composiciones se pueden usar, por ejemplo, en el manejo del dolor agudo. El método comprende administrar una de las composiciones descritas en la presente descripción, que contiene una cantidad eficaz de tramadol y acetaminofeno. Cuando se administra al mamífero, por ejemplo, un humano, como una dosis de bolo única que puede incluir, por ejemplo, una tableta o múltiples tabletas, la composición bicapa alcanza (i) una

concentración plasmática eficaz de acetaminofeno dentro de aproximadamente media hora después de la administración inicial y que dura al menos aproximadamente doce horas después de la administración inicial, y (ii) una concentración plasmática eficaz de tramadol durante al menos aproximadamente doce horas después de administración inicial.

La invención se ilustrará ahora por medio de los siguientes ejemplos que se conceden solamente con el propósito de ilustración y sin ninguna intención de limitar el alcance de la presente invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

En este ejemplo, dos composiciones bicapa, referidas como composición 1 y composición 2, se crearon y sus propiedades de liberación *in vitro* caracterizadas en un aparato U.S.P. tipo III como se describe en U.S.P. 30 a 20 dips por minuto, a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, en 250 mL de fosfato potásico monobásico pH 6,8 durante una hora, seguido de unas once horas adicionales después que se retiró la solución inicial de fosfato potásico y reemplazó con 250 mL de fosfato potásico monobásico fresco pH 6,8.

Una primera composición bicapa ilustrativa, referida a la composición 1, se preparó con los componentes descritos en la **TABLA 4**. La **TABLA 4A** describe la formulación de la capa de liberación rápida, la **TABLA 4B** describe la formulación de la capa de liberación sostenida, y la **TABLA 4C** describe la cantidad de cada componente como un porcentaje de la tableta intacta.

TABLA 4A-Capa de liberación rápida de la composición 1

Ingredientes	Capa (mg)	Capa %
Acetaminofeno	260,0	84,3
Almidón	28,89	9,4
Celulosa microcristalina	7,24	23
Croscamelosa de sodio	6,14	2,0
Estearil fumarato de sodio	4,62	1,5
Dióxido de silicio coloidal	1,54	0,5
PD&C Amarillo 6	0,12	0,0
Total	308,55	100

TABLA 4B - Capa de liberación sostenida de la composición 1

Ingredientes	Capa (mg)	Capa %
Acetaminofeno	390,0	53,5
Almidón	43,33	5,9
Tramadol HCl	75,0	10,3
Celulosa microcristalina	17,29	2,4
CONTRAMID®	145,0	19,9
Hidroxipropilmetilcelulosa	43,5	6,0
Estearil fumarato de sodio	10,95	1,5
Dióxido de silicio coloidal	3,63	0,5
Total	728,7	100

TABLA 4C - Porcentaje de cada componente en la tableta intacta

Ingredientes	Tableta (mg)	Tableta %
Acetaminofeno	650,0	62,7
Tramadol HCl	75,0	7,2
Almidón	72,22	7,0
Celulosa microcristalina	24,53	2,4
Croscarmelosa de sodio	6,14	0,6
Estearil fumarato de sodio	15,57	1,5
Dióxido de silicio coloidal	5,17	0,5
FD&C amarillo 6	0,12	0,0
CONTRAMID®	145,0	14,0
Hidroxipropilmetilcelulosa	43,5	4,2
Total	1037.25	100

La composición 1 se preparó como sigue mezclando los componentes para cada capa y produciendo después la tableta bicapa usando una prensa de tableta bicapa Piccola™ (SMI Inc., Nueva Jersey, Estados Unidos). La tableta bicapa resultante tuvo una dureza en el intervalo de 190 a 250 Newtons.

Después de la fabricación, se midieron los perfiles de liberación *in vitro* de acetaminofeno y tramadol usando el U.S.P. (aparato tipo III) en las condiciones indicadas anteriormente. Los resultados se resumen en la FIGURA 2. La liberación del acetaminofeno se muestra mediante círculos rellenos y la liberación de tramadol se muestra con triángulos abiertos. De acuerdo con la FIGURA 2, al menos 50% del acetaminofeno se liberó dentro de la primera hora, mientras que el resto del acetaminofeno se liberó durante las once horas restantes. Durante aproximadamente los primeros treinta minutos, el acetaminofeno se liberó con cinética de liberación de ráfaga y, después de eso, con la cinética de liberación de orden casi cero. El tramadol se liberó durante todo el período de doce horas con cinética de liberación primer de orden.

Una segunda composición bicapa ilustrativa, referida a la composición 2, se preparó con los componentes descritos en la TABLA 5. La TABLA 5A describe la formulación de la capa de liberación rápida, la TABLA 5B describe la formulación de la capa de liberación sostenida, y la TABLA 5C describe la cantidad de cada componente como un porcentaje de la tableta intacta.

TABLA 5A - Capa de liberación rápida de la composición 2

Ingredientes	Capa(mg)	Capa %
Acetaminofeno	195,0	84,4
Almidón	21,66	9,4
Celulosa microcristalina	6,16	2,7
Croscarmelosa de sodio	4,62	2,0
Estearil fumarato de sodio	2,31	1,0
Dióxido de silicio coloidal	1,16	0,5
FD&C amarillo 6	0,09	0,0
Total	231,0	100

TABLA 5B - Capa de liberación sostenida de la composición 2

Ingredientes	Capa (mg)	Capa %
Acetaminofeno	455	54,2
Almidón	50,55	6,0
Tramadol HCl	75,0	8,9
Celulosa microcristalina	36,85	4,4
CONTRAMID®	84,0	10,0
Hidroxipropilmetilcelulosa	92,4	11,0
Copovidona	33,6	4,0
Estearil fumarato de sodio	8,4	1,0
Dióxido de silicio coloidal	4,2	0,5
Total	840,0	100

TABLA 5C - Porcentaje de cada componente en la tableta intacta

Ingredientes	Tableta (mg)	Tableta %
Acetaminofeno	650,0	60,7
Tramadol HCl	75,0	7,0
Almidón	72,21	6,7
Celulosa microcristalina	43,01	4,0
Croscarmelosa de sodio	4,62	0,4
Estearil fumarato de sodio	10,71	10
Dióxido de silicio coloidal	5,36	0,5
FD&C amarillo 6	0,09	0,01
CONTRAMID®	84,0	7,8
Hidroxipropilmetilcelulosa	92,4	8,6
Copovidona	33,6	3,1
Total	1071	100

La composición 2 se fabricó como se describe para la composición 1. Los perfiles de liberación *in vitro* para acetaminofeno y tramadol se midieron como se discutió anteriormente para la composición 1 y los resultados se resumen en la **FIGURA 3**. La liberación del acetaminofeno se muestra mediante círculos rellenos y la liberación del tramadol se muestra mediante triángulos abiertos. De acuerdo con la **FIGURA 3**, al menos 40% del acetaminofeno se liberó dentro de la primera hora, mientras que el resto del acetaminofeno se liberó durante las once horas restantes. Usando esta composición, el acetaminofeno se liberó con cinética de liberación en ráfaga dentro de aproximadamente los primeros treinta minutos, seguido por la cinética de liberación de orden casi cero para el resto del tiempo. El tramadol se liberó durante todo el período de doce horas con cinética de liberación primer de orden .

Ejemplo 2

Este ejemplo muestra la liberación relativa de acetaminofeno y tramadol a partir de las composiciones de bicapa como una función del tiempo. Particularmente, se estudiaron las cinéticas de liberación relativa *in vitro* de la composición 2 del Ejemplo 1 para determinar si ambos ingredientes activos se liberan de una manera que pudieran ser capaces de actuar sinérgicamente entre sí.

Se entiende que, basado en los estudios preclínicos, en relaciones de peso de acetaminofeno para tramadol de menos de 5,7:1, se cree que el alivio terapéutico proporcionado por cada ingrediente activo sea aditivo. Sin embargo, en relaciones de peso de acetaminofeno para tramadol mayores que 5,7:1, se cree que el alivio terapéutico proporcionado por cada ingrediente activo sea sinérgico.

La **FIGURA 4** muestra la relación del acetaminofeno y tramadol liberado a partir de la composición 2 durante un período de 12 horas de tiempo. Dentro de los primeros 30 minutos, la relación de acetaminofeno para tramadol liberado fue de aproximadamente 25:1. Después de 12 horas, la relación se redujo a aproximadamente 8:1.

Las cinéticas de liberación muestran que el acetaminofeno se libera rápidamente lo que sugiere que es capaz de proporcionar analgesia rápida cuando se administra a un mamífero. Adicionalmente, las cinéticas de liberación tanto del acetaminofeno como el tramadol sugieren que, incluso después de administrar una dosis única, son capaces de proporcionar alivio sostenido durante todo el período total de doce horas.

Ejemplo 3

Este ejemplo describe los niveles de concentraciones plasmáticas *in vivo* de tramadol, O-desmetiltramadol (M1), y acetaminofeno (APAP) después de la administración de la composición 1 a una serie de individuos. Los resultados se muestran en la **FIGURA 5**.

Particularmente, un estudio abierto, aleatorizado cruzado de tres vías se llevó a cabo en 17 sujetos machos y hembras sanos. Las concentraciones medias ($\pm$ desviación estándar) de tramadol, (ver, **FIGURA 5A**), M1 (ver, **FIGURA 5B**), y APAP (ver, **FIGURA 5C**) se midieron en el tiempo en el plasma obtenido de 17 individuos después de una dosis única, de dos tabletas de la composición 1 (cada tableta contiene 75 mg de tramadol HCl y 650 mg de acetaminofeno) en condiciones de ayuno. Los estudios *in vivo*, como se muestra en la **FIGURA 4**, muestran que el acetaminofeno tiene una $T_{\text{máx}}$ de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente una hora. Posteriormente, la concentración plasmática del acetaminofeno disminuye gradualmente después durante las próximas veinte tres horas. El Tramadol y M1 tienen una $T_{\text{máx}}$ de aproximadamente cuatro a seis horas. Posteriormente, las concentraciones plasmáticas de tramadol y M1 disminuyen gradualmente en las próximas treinta a treinta y dos horas.

La **FIGURA 6** superpone las concentraciones plasmáticas del tramadol (ver, **FIGURA 6A**), M1 (ver, **FIGURA 6B**) y APAP (ver, **FIGURA 6C**) después de la administración de cualquiera de (i) una dosis única, de dos tabletas de la composición 1 (cada tableta contiene 75 mg de tramadol HCl y 650 mg de acetaminofeno) (círculos rellenos) o (ii) dos dosis de dos tabletas de tabletas Ultracet[®] (cada tableta contiene 37,5 mg de tramadol y 325 mg de acetaminofeno) administrado con 6 horas de diferencia (triángulos rellenos), en condiciones de ayuno. Los mismos datos que muestran las concentraciones plasmáticas logradas usando la composición 1 se representa gráficamente en las **FIGURAS 5 y 6**. Los resultados demuestran que es posible lograr concentraciones plasmáticas terapéuticamente eficaces de tramadol y acetaminofeno durante un período de doce horas usando una dosis única de la composición 1 en comparación con dos dosis separadas de las tabletas Ultracet[®] administradas con 6 horas de diferencia.

Ejemplo 4

Este ejemplo describe niveles plasmáticos *in vivo* de tramadol, M1, y APAP después de una única administración de la composición 2 a una serie de individuos. Los resultados se muestran en la **Figura 7**.

Las concentraciones medias ($\pm$ desviación estándar) de tramadol (ver, **FIGURA 7A**), M1 (ver, **FIGURA 7B**), y APAP (ver, **FIGURA 7C**) se midieron en el tiempo en el plasma obtenido de 17 individuos después de una dosis única, de dos tabletas de la composición 2 (cada tableta contiene 75 mg de tramadol HCl y 650 mg de acetaminofeno) en condiciones de ayuno. Los estudios *in vivo*, como se muestra en la **FIGURA 7**, muestran que el acetaminofeno tiene una $T_{\text{máx}}$ de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente una hora. Posteriormente, la concentración plasmática del acetaminofeno disminuye gradualmente después durante las próximas veinte tres horas. Tramadol y M1 tienen una $T_{\text{máx}}$ de aproximadamente cuatro a seis horas. Posteriormente, las concentraciones plasmáticas de tramadol y M1 disminuyen gradualmente en las próximas treinta a treinta y dos horas.

La **FIGURA 8** superpone las concentraciones plasmáticas del tramadol (ver, **FIGURA 8A**), M1 (ver, **FIGURA 8B**) y APAP (ver, **FIGURA 8C**) después de la administración de cualquiera de (i) una dosis única, de dos tabletas de la composición 2 (cada tableta contiene 75 mg de tramadol HCl y 650 mg de acetaminofeno) (círculos rellenos) o (ii) dos dosis de dos tabletas de tabletas Ultracet[®] (cada tableta contiene 37,5 mg de tramadol y 325 mg de acetaminofeno) administrado con 6 horas de diferencia (triángulos rellenos), en condiciones de ayuno. Los mismos datos que muestran las concentraciones plasmáticas logradas usando la composición 2 se representa gráficamente en las **FIGURAS 7 y 8**.

Estos resultados, similares a los del Ejemplo 2, demuestran que es posible lograr concentraciones plasmáticas terapéuticamente eficaces de tramadol y acetaminofeno durante un período de doce horas usando una dosis única de la composición 2 en comparación con dos dosis separadas de tabletas Ultracet[®] administradas con seis horas de diferencia.

La **FIGURA 9** muestra la relación en peso de acetaminofeno: tramadol en el plasma de los individuos que reciben la composición 1 (ver Ejemplo 3) y la composición 2 (este Ejemplo). El pico de relaciones en aproximadamente 200:1 después de 30 minutos a 1 hora después de la administración, cuyas relaciones disminuyen después durante las próximas cinco a seis horas. La relación en peso del acetaminofeno para tramadol en el plasma es mayor que aproximadamente 6:1 durante al menos doce horas después de la administración. Parece que tanto la composición 1 como la composición 2, que tienen diferentes perfiles de liberación *in vitro* (ver **FIGURA 3**), proporcionan todavía perfiles de concentración plasmática muy similares durante veinte horas después la administración.

Ejemplo 5

Este ejemplo muestra que incluso cuando la composición bicapa de la invención se subdivide en subunidades más pequeñas, las subunidades resultantes tienen la misma cinética de liberación que las tabletas intactas de la que se derivaron.

Tres tabletas bicapa de la composición 2 del Ejemplo 1 se cortaron por la mitad para producir dos subunidades iguales, con cada subunidad que tiene tanto la primera capa (capa de liberación rápida) y la segunda capa (la capa de liberación controlada). Las cinéticas de liberación de fármaco se midieron en el aparato U.S.P. tipo III como se describe en el Ejemplo 1 y las cinéticas de liberación se compararon con las obtenidas a partir de las tabletas intactas. Los resultados se muestran en la **FIGURA 10**, donde la **FIGURA 10A** muestra la cinética de liberación de acetaminofeno y la **FIGURA 10B** muestra la liberación del tramadol. El % de liberación por cada media tableta se normalizó en peso con respecto a la tableta intacta.

Los resultados demuestran que la cinética de liberación del acetaminofeno (**FIGURA 10A**) fue esencialmente la misma tanto para las tabletas intactas como para las mitades de las tabletas. Del mismo modo, las cinéticas de liberación de tramadol (**FIGURA 10B**) fueron esencialmente las mismas tanto para la tableta intacta como para la mitad de la tableta. Los factores de similitud para estas curvas fueron al menos 50. La diferencia de factores entre la forma de dosificación intacta y las subunidades de la forma de dosificación intacta fue menos que aproximadamente 15%. Estos resultados muestran que es posible cortar a la mitad las composiciones bicapa de la invención en formas de dosificación más pequeñas sin afectar la cinética de liberación de cualquier ingrediente activo.

Equivalentes

Aunque la presente invención se ilustró con medios de sus modalidades preferidas, se entiende que la invención pretende cubrir aspectos amplios de la misma sin apartarse del espíritu y alcance de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Reivindicaciones

1. Una composición bicapa para la entrega de tramadol y acetaminofeno, la composición bicapa que comprende:

a. una primera capa que define una porción de liberación rápida de la composición y que comprende acetaminofeno; y

b. una segunda capa que define una porción de liberación sostenida de la composición y que comprende acetaminofeno, 100% de la tramadol de la composición bicapa, y almidón reticulado de alto en amilosa,

en donde, cuando se prueba en un aparato U.S.P. tipo III a 20 dips por minuto a 37 °C en una solución de 250 mL de fosfato potásico monobásico pH 6,8 durante una hora, después de lo cual se retira la solución y reemplaza con 250 mL de fosfato potásico monobásico pH 6,8 nuevo durante once horas, el acetaminofeno y tramadol se liberan con la siguiente cinética

Tiempo (horas)	% de liberación de Acetaminofeno (en peso)	% de liberación de Tramadol (en peso)
1	30-60	≤35
4	60-90	45-65
8	80-90	≤90
12	≤90	≥90

; o

la composición bicapa comprende:

a. una primera capa que define una porción de liberación rápida de la composición y que comprende de aproximadamente 70% a aproximadamente 90% p/p de acetaminofeno, de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de almidón, de aproximadamente 1% a aproximadamente 4% w / celulosa microcristalina w, de aproximadamente 1% a aproximadamente 3% p/p croscarmelosa de sodio, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2% p/p estearil fumarato de sodio, y de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1% p/p de dióxido de silicio coloidal; y

b. una segunda capa adyacente a la primera capa y que define una porción de liberación sostenida de la composición y que comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 60% p/p acetaminofeno, de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de tramadol, de aproximadamente 5% a aproximadamente el 25% p/p de almidón reticulado con alto contenido en amilosa, de aproximadamente 5% a aproximadamente 10% p/p de almidón, de aproximadamente 1% a aproximadamente 6% p/p de celulosa microcristalina, de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p hidroxipropilmetilcelulosa, de aproximadamente 0% a aproximadamente 5% p/p de copovidona, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2% p/p de estearil fumarato de sodio, y de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1% p/p de dióxido de silicona coloidal,

en donde la segunda capa comprende 100% de la tramadol de la composición bicapa.

2. La composición de la reivindicación 1 en donde una única administración en bolo de la composición bicapa logra (i) una concentración plasmática eficaz de acetaminofeno dentro de aproximadamente media hora después de la administración inicial y duradera al menos aproximadamente doce horas después de la administración inicial, y (ii) una concentración plasmática eficaz de tramadol durante al menos aproximadamente doce horas después de la administración inicial.
3. La composición de la reivindicación 1 o 2, en donde la segunda capa comprende hidroxipropilmetilcelulosa.
4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 -3, en donde la primera capa comprende uno o más de un agente de granulación, una carga, un desintegrante, un lubricante, y un deslizante, y/o la segunda capa comprende uno o más de un agente de granulación, una carga, un aglutinante, un lubricante, y un deslizante.

5. La composición de la reivindicación 4, en donde el agente de granulación se selecciona del grupo que consiste de copovidona y almidón.
- 5 6. La composición de la reivindicación 4 o 5, en donde la carga se selecciona se selecciona del grupo que consiste de lactosa, almidón pregelatinizado, dextrina, maltosa y celulosa microcristalina.
- 10 7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde el lubricante se selecciona del grupo que consiste de estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, y aceite vegetal halogenado.
- 15 8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en donde el deslizante se selecciona del grupo que consiste de talco y dióxido de silicio coloidal.
- 20 9. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, en donde el desintegrante se selecciona del grupo que consiste de crospovidona, glicolato de almidón sódico, alginato de sodio y croscarmelosa de sodio.
- 25 10. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, en donde el aglutinante se selecciona del grupo que consiste de óxido de polietileno, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, poliacarbófilo y copovidona.
- 30 11. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la segunda capa comprende de aproximadamente 5% p/p hasta aproximadamente 30% p/p de almidón reticulado con alto contenido de amilosa.
- 35 12. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la primera capa comprende de aproximadamente 70% a aproximadamente 90% p/p de acetaminofeno, y la segunda capa comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 60% p/p de acetaminofeno y de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de tramadol.
- 40 13. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde una superficie accesible al solvente de la composición bicapa define una marca que permite que se fracture la composición a lo largo de la puntuación de la marca para producir dos subunidades.
14. La composición de la reivindicación 13, en donde al menos una de las subunidades tiene sustancialmente la misma cinética de liberación tanto para el acetaminofeno como el tramadol como la composición intacta de la que se deriva.
15. La composición de la reivindicación 14, en donde los perfiles de disolución de al menos una de las subunidades y la composición de la que se derivó tienen un factor de similitud de al menos 50%.
16. Una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para su uso en proporcionar analgesia en un mamífero durante al menos doce horas.

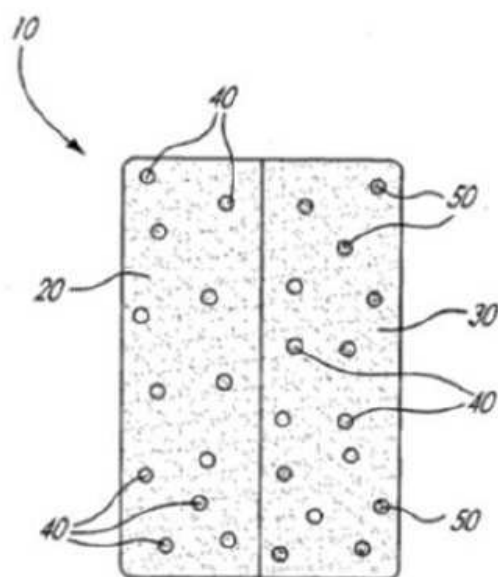


Figura. 1

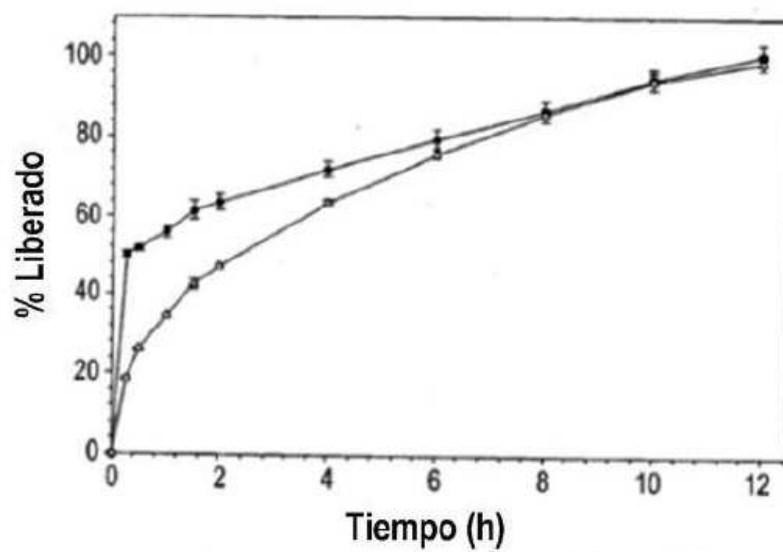


Figura. 2

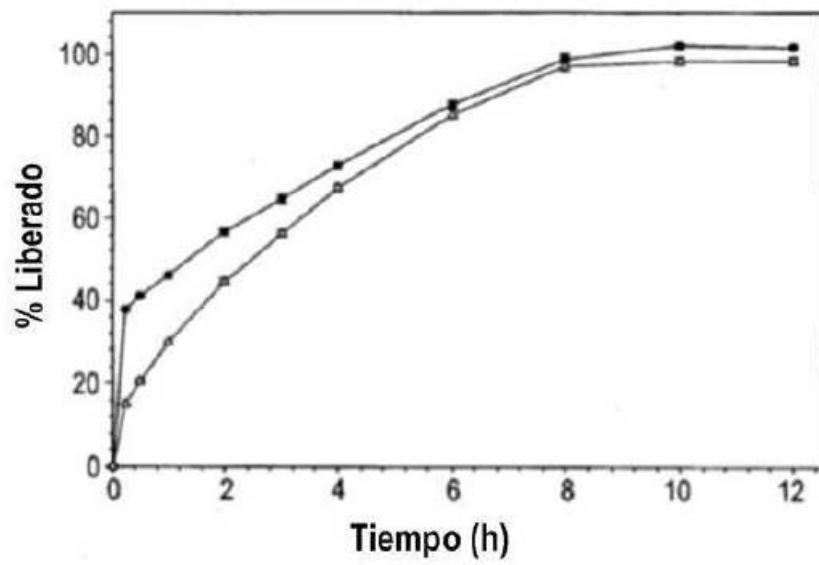


Figura. 3

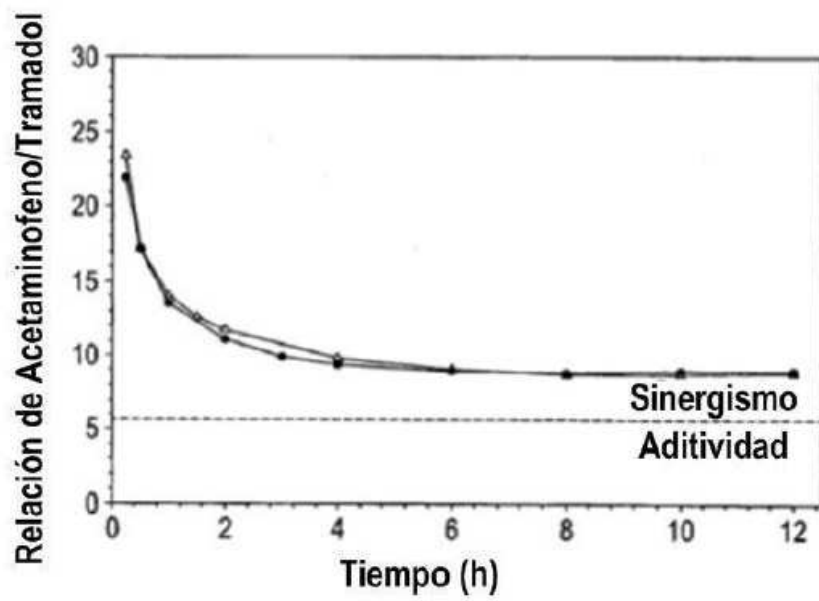
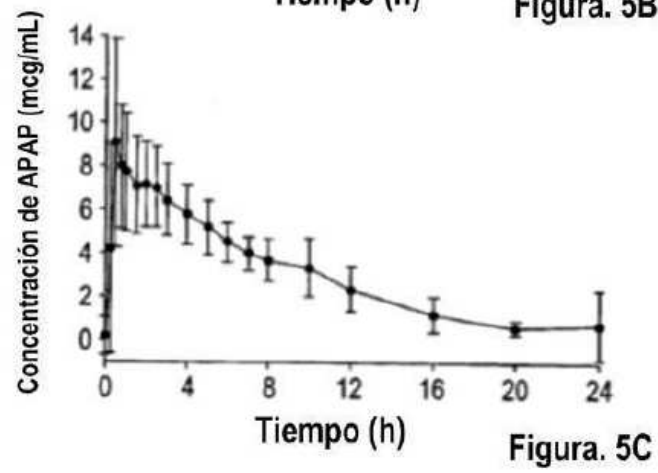
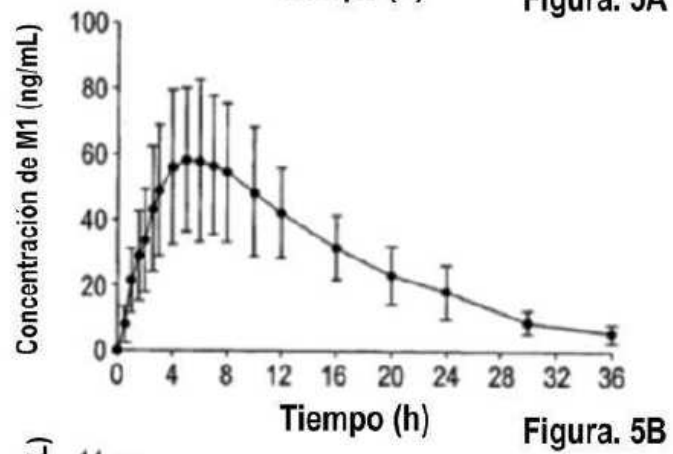
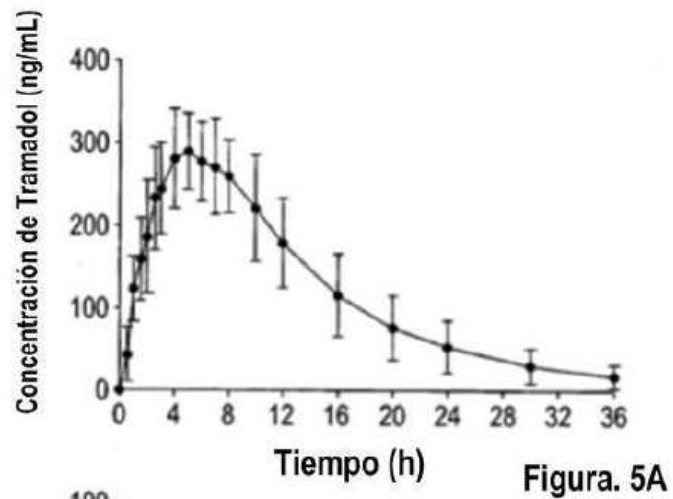
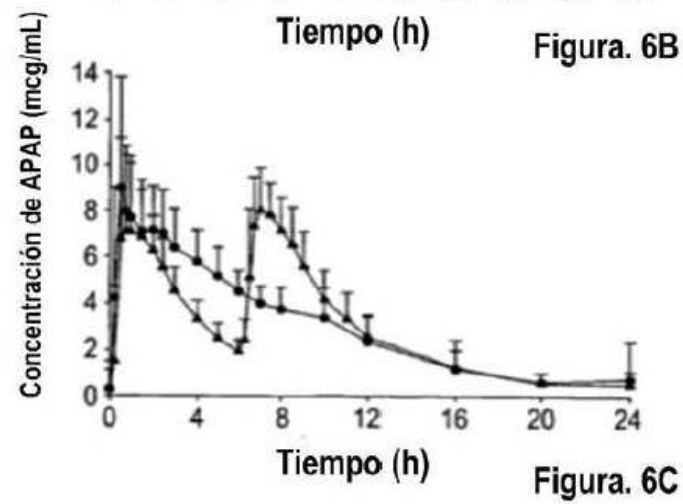
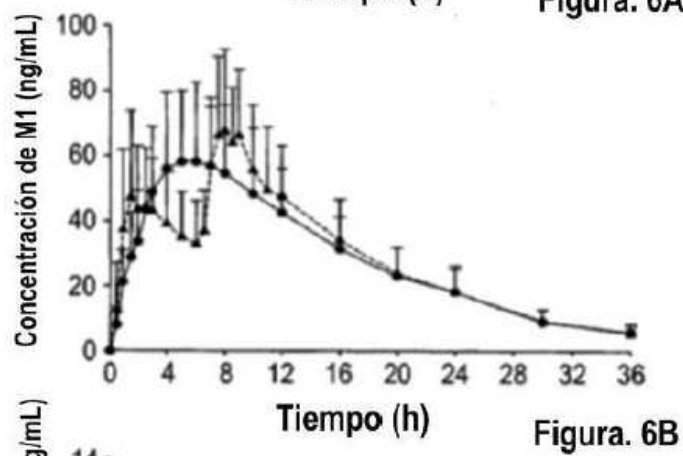
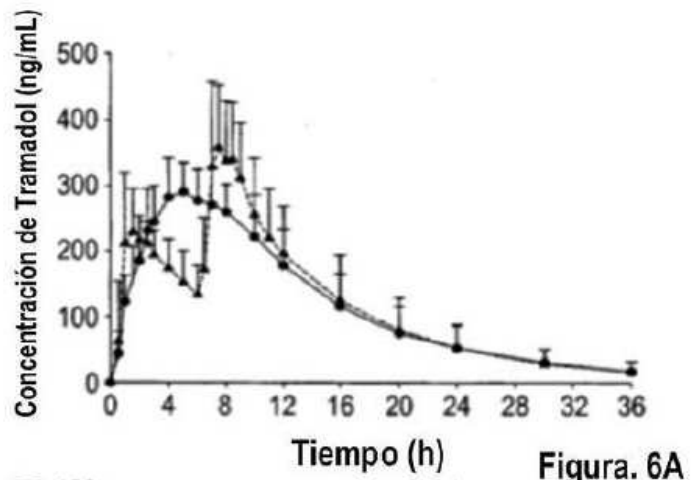
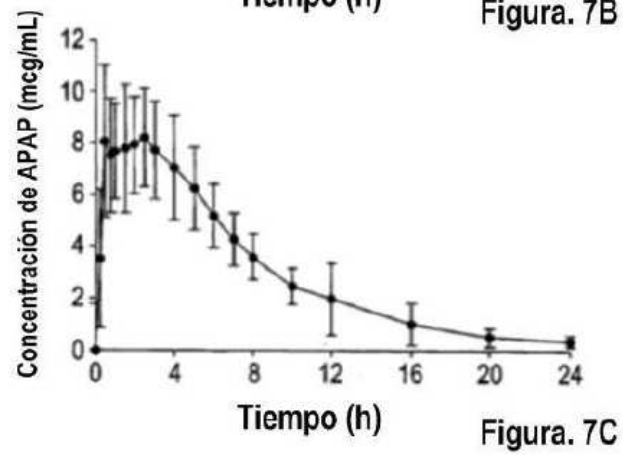
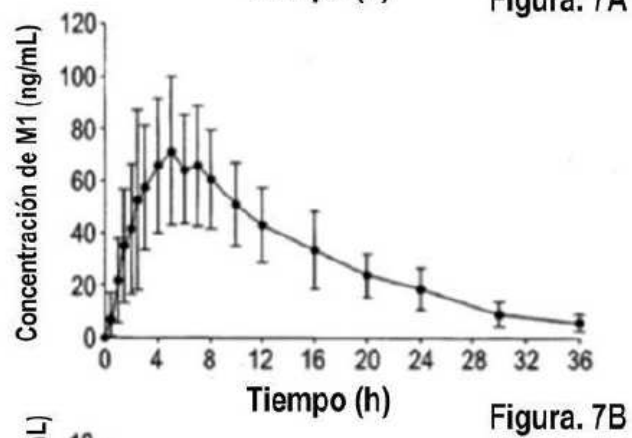
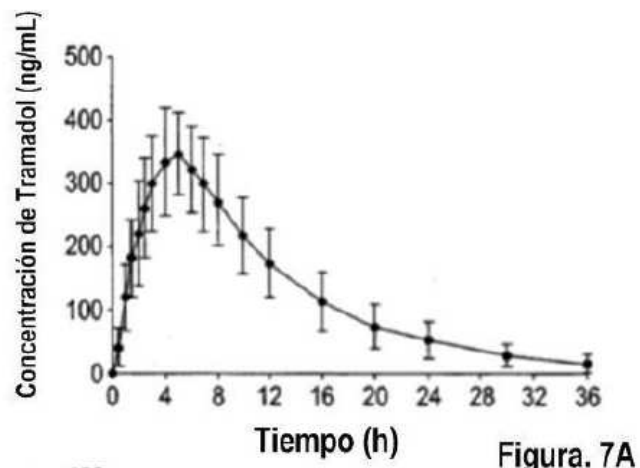
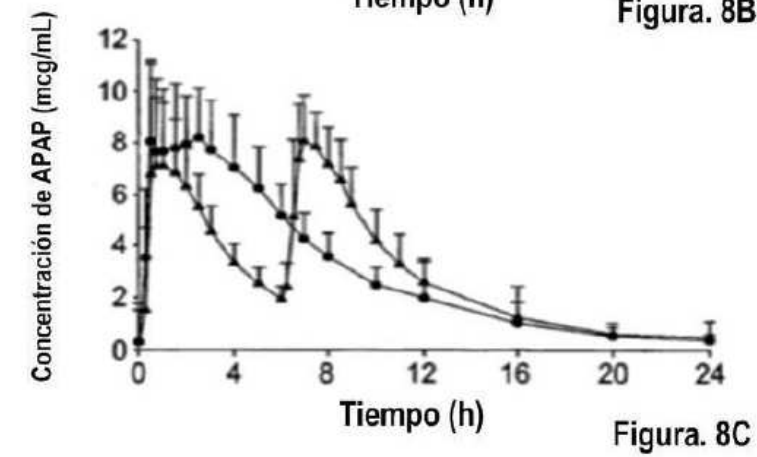
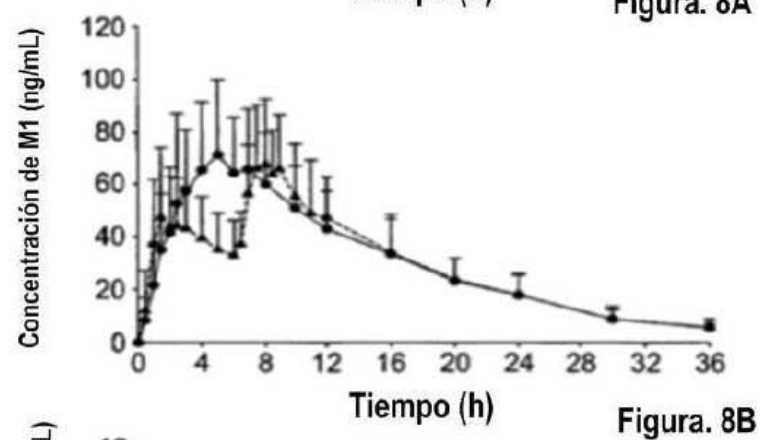
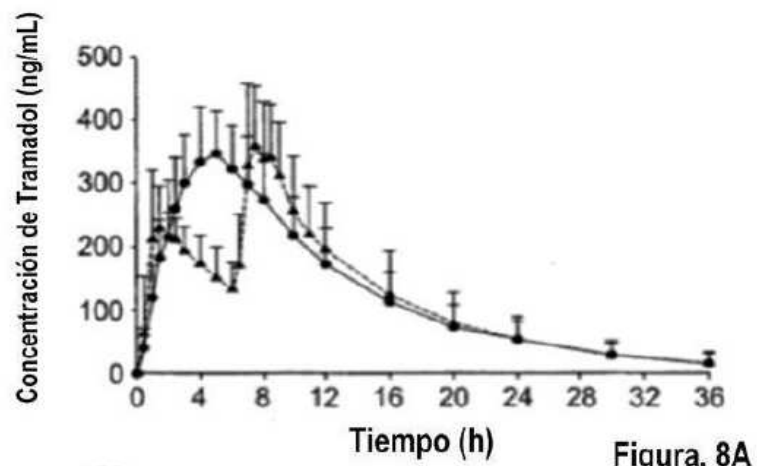


Figura. 4









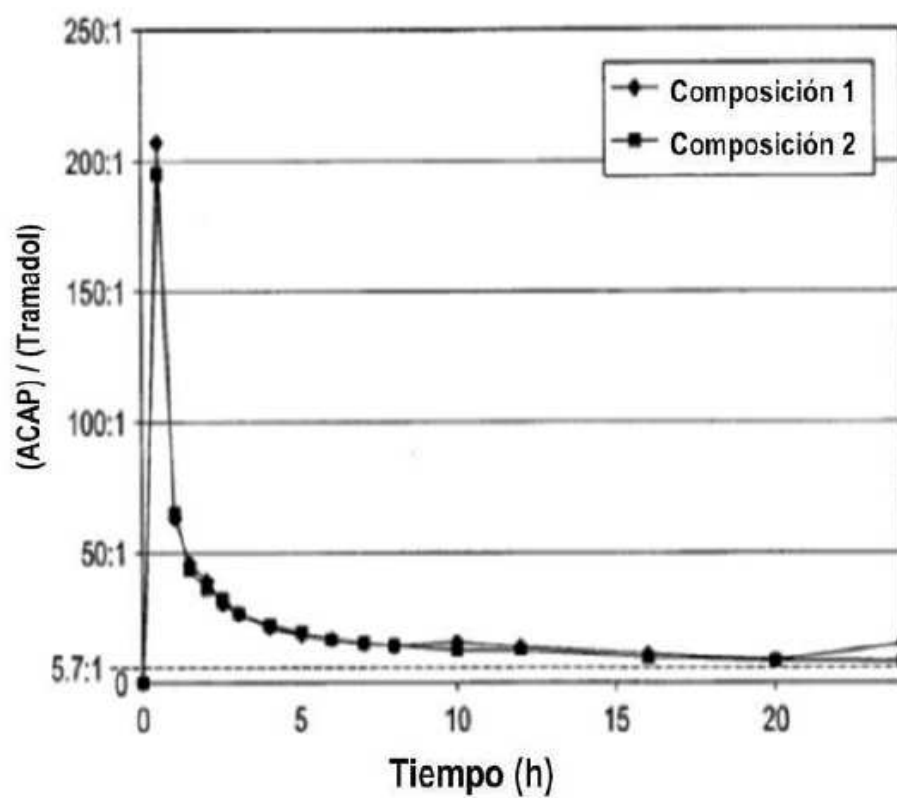


Figura. 9

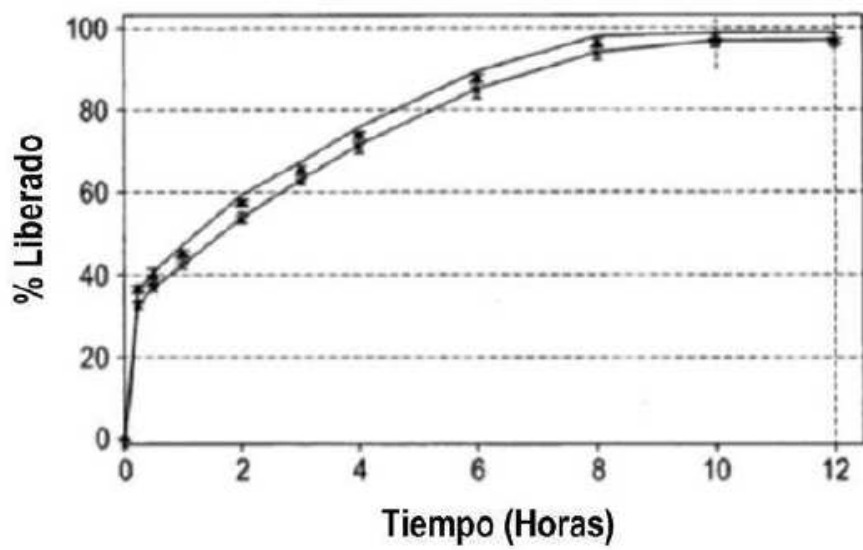


Figura. 10A

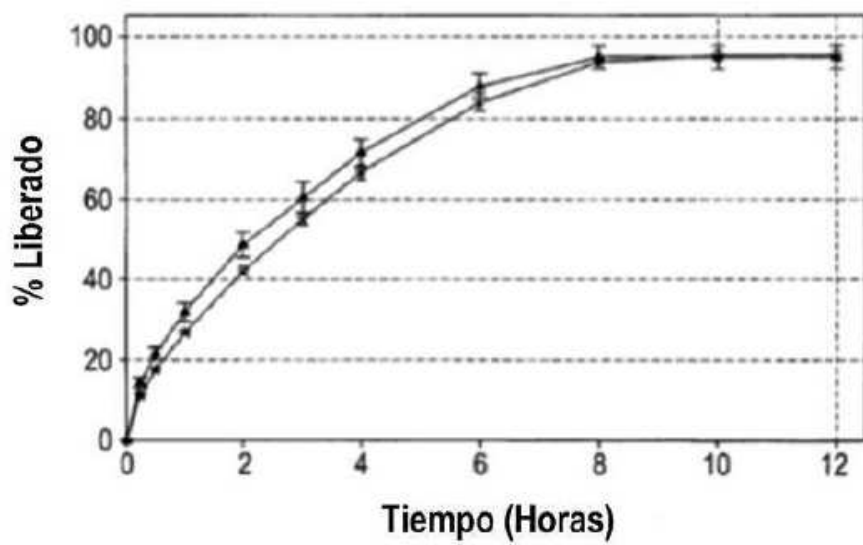


Figura. 10B