

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 799**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/135** (2006.01)

**A61K 31/167** (2006.01)

**A61K 31/196** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2009 E 09786149 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015 EP 2328561**

54 Título: **Administración a velocidad modulada de fármacos desde un comprimido de tres capas que comprende tramadol, diclofenaco, paracetamol**

30 Prioridad:

**19.08.2008 ZA 200807122**

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

**08.03.2016**

73 Titular/es:

**ADCOCK INGRAM INTELLECTUAL PROPERTY  
(PTY) LIMITED (100.0%)  
1 New Road  
Midrand 1685, ZA**

72 Inventor/es:

**HOBBS, KIM MELLSSA;  
PILLAY, VINESS;  
CHOONARA, YAHYA ESSOP y  
PARSONS, BRADLEY RYAN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 562 799 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**

Administración a velocidad modulada de fármacos desde un comprimido de tres capas que comprende tramadol, diclofenaco, paracetamol

**Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica multi-configurada y, más particularmente, a una forma de dosificación farmacéutica de comprimido multi-capa o varias formulaciones multi-unidad para la administración a velocidad modulada de composiciones farmacéuticas individuales o múltiples.

**Antecedentes de la invención**

- 10 Con la gestión del dolor, es necesario desarrollar procedimientos para facilitar tratamientos que promuevan el cumplimiento de las prescripciones y simplifiquen la prescripción sin aumentar los efectos adversos. La poli-farmacia se considera como una barrera para el cumplimiento de la prescripción y pone de relieve una necesidad de desarrollo de combinaciones de dosis fijas que permiten que se reduzca el número de comprimidos tomados diariamente, pero sin pérdida de eficacia o un aumento en la incidencia de efectos secundarios. Los beneficios esperados de las combinaciones de analgésicos incluyen una menor aparición de la acción, una mayor duración de la acción, una mejora de la eficacia, una reducción de la ingesta de opioides y una reducción de las reacciones adversas.

- 15 La combinación de fármacos analgésicos con diferentes mecanismos de modulación del dolor nociceptivo ofrece beneficios que incluyen efectos analgésicos sinérgicos en los que los agentes o componentes individuales de una composición terapéutica actúan de una manera superior a la aditiva, y una menor incidencia de efectos secundarios. Las combinaciones son más eficaces cuando los agentes individuales actúan a través de mecanismos analgésicos únicos y actúan de manera sinérgica mediante la inhibición de múltiples vías del dolor. Esta cobertura multimodal ofrece un alivio más eficaz para un espectro más amplio de dolor. Los opioides se consideran como medicación de primera línea para aliviar el dolor nociceptivo grave, pero no son adecuados para controlar el dolor dinámico, estando asociados también con efectos secundarios significativos. Un alivio del dolor alternativo usando analgésicos no opioides se basaba históricamente en paracetamol suplementado con fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE).

- 20 Se ha demostrado la superioridad analgésica de una combinación de dosis fija de paracetamol y tramadol sobre cualquier componente individual, sin un aumento de los efectos secundarios. La combinación fija permite una reducción en la dosis de tramadol y, de esta manera, una reducción en sus efectos adversos asociados, con un nivel equivalente de analgesia. Los datos demuestran que, en lugar de ser aditivas en su efecto terapéutico, dichas combinaciones son, de hecho, sinérgicas.

- 30 En un estudio reciente, una combinación de codeína/paracetamol/ibuprofeno se comparó con una combinación tramadol/paracetamol para el alivio total del dolor que se produjo y la suma de las diferencias de intensidad del dolor. Durante las evaluaciones de cinco y seis horas de este estudio, la combinación triple, que incluía un opioide y AINE diferente de los propuestos, mostró una superioridad significativa. Se cree que la gran mejora en la duración de la acción observada cuatro a seis horas después de la dosificación es debida al componente anti-inflamatorio.

- 35 Una explicación farmacocinética para esto puede haberse observado en un estudio que mostró que el diclofenaco redujo transitoriamente la excreción glomerular de los metabolitos de codeína activos, disminuyendo la producción de prostaciclina y reduciendo el flujo sanguíneo renal. Esta adición de diclofenaco al paracetamol y a la codeína, prolongó significativamente el tiempo hasta que se requirió medicación analgésica de rescate. No se prevén patologías renales para el uso combinado de tramadol y diclofenaco ya que la combinación parenteral fue tolerada de manera similar, así como diclofenaco o tramadol solos y sin aumentos significativos en los efectos secundarios en comparación con la dosificación de placebo, cuando se usa para el dolor en un estudio reciente.

- 40 La patente US 5.516.803 describe una composición de tramadol y un AINE. En un estudio con tramadol e ibuprofeno en la constricción abdominal inducida por acetilcolina en ratones, la combinación resultó en una mejora inesperada de la actividad analgésica. A partir de estos resultados se postuló que otros AINE, cuando se combinan con tramadol, mostrarían una actividad sinérgica similar.

- 45 Tal como se indica en la patente US 6.558.701, que describe un comprimido multicapa para la administración de una combinación fija de tramadol y diclofenaco, la Organización Mundial de la Salud recomienda la combinación de analgésicos opioides con los AINEs para el tratamiento del dolor moderado a severo. La invención de una suspensión parenteral de una sal de tramadol y diclofenaco, que se ha demostrado en perros beagle que retarda el metabolismo de tramadol y de esta manera prolonga la analgesia, se describe en la patente US 6.875.447.

- 50 La combinación fija de tramadol y paracetamol en Tramacet™ (Janssen-Cilag Ltd.) ha demostrado que es una ventaja terapéutica y la eficacia de estos dos ingredientes farmacéuticos activos parece beneficiarse de la adición de un AINE

según la investigación citada anteriormente. La patente US 5.516.803 describe la ventaja super-aditiva obtenida mediante la combinación de tramadol y un AINE y otras dos patentes describen ventajas en combinaciones de dosis fijas de tramadol y diclofenaco, en particular. De esta manera, teniendo en cuenta también el perfil de seguridad y de eficacia de la clase AINE, en la que el diclofenaco está asociado clínicamente con el segundo riesgo relativo más bajo, <sup>(11)</sup> y su potencia sustancialmente mayor que diversos otros agentes, en la presente invención se propone una combinación de dosis fija de tramadol, paracetamol y diclofenaco.

Un gran número de receptores, transmisores bioquímicos y procesos fisiológicos están implicados en la respuesta y la sensación de dolor. Muchas modalidades farmacológicas tienen como objetivo un sitio específico para intentar reducir el síntoma del dolor y, por lo tanto, no proporcionan un alivio del dolor satisfactoriamente adecuado.

El dolor nociceptivo es un dolor que tiene una fuente conocida u obvia, tal como un trauma o artritis. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor define el dolor neuropático como dolor que ha sido iniciado o causado por una lesión primaria o una disfunción en el sistema nervioso, y puede ser central o periférico. Las señales de dolor debidas a estímulos nocivos, tales como /agresiones inflamatorias, son convertidas en impulsos eléctricos en los nociceptores tisulares que se encuentran dentro de los ganglios de la raíz dorsal. Las señales de dolor nociceptivo y neuropático utilizan las mismas vías del dolor. La intensidad, la calidad y la ubicación del dolor son transportadas a la corteza sensorial desde el tálamo somatosensorial.

Durante un dolor persistente, las interneuronas en el asta dorsal liberan opioides endógenos con el fin de reducir el dolor percibido. Se cree que los opioides administrados exógenamente imitan los efectos de la encefalina y la dinorfina de los receptores  $\mu$ -opioides en el cerebro y la médula espinal. Actúan periféricamente sobre el tejido lesionado para reducir la inflamación, sobre el cuerno dorsal de impedir la transmisión de señales nociceptivas y a nivel supraespinal, donde activan las vías inhibitorias del procesamiento nociceptivo espinal. Los opioides son potentes analgésicos que se utilizan como un tratamiento adyuvante, además de paracetamol o AINEs.

Tramadol [solubilidad en agua del 30%; pKa 9,41; vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) 6 horas] es un receptor  $\mu$ - y  $\kappa$ - opioide débil agonista de los receptores y actúa sobre los receptores de monoamina del sistema nervioso autónomo previniendo la recaptación de noradrenalina y desplazando el 5-HT almacenado. La sinergia de su actividad opioide y monoaminérgica resulta en su actividad analgésica en el dolor moderado a severo. Está asociado clínicamente con menos efectos adversos y un menor potencial adictivo, que se cree que es debido a su mecanismo de acción binaria, que los opioides tradicionales y es eficaz para diversos tipos de dolor post-operatorio. Con el fin de reducir la aparición de efectos adversos asociados con los analgésicos opioides, frecuentemente se combinan con agentes no opioides para reducir la cantidad de opioide necesaria para resultar en una analgesia equivalente. De esta manera, el tramadol se prescribe comúnmente en formulaciones de dosis bajas en combinación con paracetamol o fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINEs). La adición de un AINE al tramadol puede resultar también en una anti-nocicepción sinérgica.

Paracetamol [solubilidad en agua 1,4% a 20°C; pKa 9,5; vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) de 1 a 3 horas], un derivado de para-aminofenol, tiene efectos anti-nociceptivos centrales que implican vías descendentes inhibitorias de serotonina y serotoninérgicas. Se utiliza por sus propiedades analgésicas y antipiréticas en dolor leve a moderado y fiebre, y como un complemento a los opioides en la gestión del dolor severo. Es un agente conocido por su excelente eficacia antipirética y su perfil de seguridad. La dependencia y la tolerancia no se consideran una limitación en el uso de analgésicos no opioides, pero no hay un límite máximo de eficacia, por encima del cual un aumento de la dosis no proporciona un efecto terapéutico adicional. En condiciones reumáticas, la débil actividad anti-inflamatoria de paracetamol limita su contribución a la gestión del dolor, requiriendo normalmente los efectos anti-inflamatorios de los AINE. Se ha demostrado que la adición de un AINE al paracetamol mejora el tratamiento del dolor post-operatorio.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (tales como diclofenaco, un derivado del ácido fenilacético) son antipiréticos y analgésicos con efectos centrales y periféricos. Actúan inhibiendo las enzimas ciclooxigenasa (COX) y sintetizando prostaglandina  $E_2$  en tejido traumatizado e inflamado, aumentando de esta manera el umbral de activación de los nociceptores. Ejercen efectos anti-inflamatorios debido a su carácter ácido y unión extensa a proteínas. La fuga capilar de proteínas plasmáticas y el pH ácido en el espacio extracelular de tejido inflamado, permite que los AINEs se concentren en el tejido lesionado y ejerzan sus efectos. Debido a que un trauma quirúrgico inicia reacciones inflamatorias periféricas que resultan en dolor, los AINEs son una opción post-operatoria eficaz. Diclofenaco [solubilidad en agua 0,187% a pH 6,8; pKa 4,0; vida media en plasma terminal ( $t_{1/2}$ ) de 1 a 2 horas] es un agente analgésico, antipirético y antiinflamatorio que se usa ampliamente en el tratamiento sintomático a largo plazo de la artritis reumatoide y la osteoartritis y para el tratamiento a corto plazo de lesiones musculoesqueléticas agudas, dolor postoperatorio y dismenorrea.

La administración de AINEs con opioides para reducir el consumo de opioides postoperatorios ha demostrado que permite un retorno más rápido de la función intestinal postoperatoria y reduce la incidencia de espasmos de la vejiga. En la gestión del dolor visceral grave, la analgesia parece ser menos susceptible a la terapia de NSAID pero una combinación con opioides puede conseguir buenos resultados. La combinación fija de tramadol y paracetamol en Tramacet™

(Janssen-Cilag Ltd.) ha demostrado que es una ventaja terapéutica y la eficacia de estos dos ingredientes farmacéuticos activos parece beneficiarse de la adición de un AINE según la investigación citada anteriormente. La patente US 5.516.803 describe la ventaja súper aditiva obtenida combinando tramadol y un AINE y otras dos patentes describen ventajas en combinaciones de dosis fijas de tramadol y diclofenaco, en particular. De esta manera, teniendo en cuenta también el perfil de seguridad y de eficacia de la clase NSAID, donde diclofenaco está asociado clínicamente con el segundo riesgo relativo más bajo, y su potencia sustancialmente mayor que diversos otros agentes, se propone una forma de dosificación farmacéutica oral específica de sitio, de velocidad modulada, que comprende una combinación de dosis fija de tramadol, paracetamol y diclofenaco.

El acrónimo "API", cuando se usa en la presente memoria descriptiva, pretende hacer referencia a un ingrediente farmacéutico activo y a su sinónimo, un ingrediente farmacéuticamente activo.

El documento WO 2008/015221 se refiere a un comprimido de desintegración oral que comprende al menos dos capas discretas, una de las cuales comprende al menos un agente activo que promueve la oxidación de opioides y la otra de las cuales contiene gránulos que incluyen un núcleo inerte que está revestido con al menos un opioide y al menos un aglutinante, en el que dicho revestimiento opioide se reviste con una capa inferior que comprende un compuesto soluble en los fluidos gástricos, en el que dicha capa inferior es revestida con un revestimiento enmascarador del sabor.

El documento WO 2004/054571 se refiere a una preparación farmacéutica oral, adecuada para la dosificación cada 24 horas, que comprende un sustrato, cuyo sustrato que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de tramadol o una sal del mismo y una cantidad farmacéuticamente eficaz de topiramato y en el que dicho sustrato puede ser revestido con un revestimiento de liberación controlada.

El documento WO 08/097066 se refiere a un comprimido de triple capa de liberación sostenida oral que consiste en una capa de liberación inmediata interior que contiene un ingrediente farmacéuticamente activo y dos capas exteriores que contienen polímeros hinchables.

El documento WO 2005/030181 se refiere a una dosificación de liberación sostenida que comprende un componente de liberación inmediata y un componente de liberación sostenida.

## 25 **Objeto de la invención**

Un objeto de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación farmacéutica de multi-configurada y, más particularmente, proporcionar una forma de dosificación farmacéutica de comprimido multicapa o varias formulaciones de multi-unidad adecuadas para la administración a velocidad modulada de composiciones farmacéuticas individuales o múltiples.

## 30 **Sumario de la invención**

Según la presente invención, se proporciona un comprimido de tres capas, ingerible por vía oral, para la administración de al menos un ingrediente farmacéutico activo (API) o sus sales farmacéuticamente activas y sus isómeros, al tracto gastrointestinal, en el que cada capa incluye una API, o sus sales farmacéuticamente activas y sus isómeros, y la API son tramadol, paracetamol y diclofenaco y en el que cada API está integrada en una plataforma formada a partir de al menos un polímero y, cuando sea apropiado, excipientes, que durante el uso inhibe la liberación de una API en una región del tracto gastrointestinal distinta de la ubicación de absorción deseada y, de esta manera, facilita la liberación del API de una manera de velocidad controlada cuando en la ubicación de absorción deseada y el polímero o polímeros proporcionan, durante el uso, una cinética de liberación de primer orden de cada API o sus sales farmacéuticamente activas y sus isómeros desde una o ambas capas exteriores del comprimido y en el que el comprimido tiene una capa intermedia de material polimérico con modulación de velocidad y al menos un agente de reticulación para proporcionar, durante el uso, una liberación de orden cero de la API o sus sales e isómeros farmacéuticamente activos.

Se prevé además para la integración de cada API, preferiblemente mezclando o combinando, en una plataforma formada a partir de al menos uno y preferiblemente una matriz de polímeros y, cuando se apropiado, excipientes que, durante el uso, inhiben la liberación de un API en una región del tracto gastrointestinal distinta de la ubicación de absorción deseada y facilitan la liberación del API de una manera con velocidad controlada cuando está en la ubicación de absorción deseada.

Se prevé además que el API o cada API, o sus sales e isómeros farmacéuticamente activos, sean mezclados con uno o más excipientes que tienen una interacción química conocida tal como reticulación, velocidad de disolución dependiente del pH, erosionabilidad y/o capacidad de hinchamiento de manera que, durante el uso, el API o cada API, o sus sales e isómeros farmacéuticamente activos, pueden ser liberados durante un período de tiempo deseado, preferiblemente de una manera de velocidad controlada que puede ser rápida alternativamente lenta.

Se prevé además que el polímero o los polímeros usados en la forma de dosificación farmacéutica sean uno o más de

entre: un polímero o unos polímeros hidrófilos estándar, un polímero o unos polímeros hidrófilos hinchables y/o erosionables, un polímero o unos polímeros hidrófobos estándar, un polímero o unos polímeros hidrófobos hinchables y/o erosionables y, preferiblemente, uno o más polímeros seleccionados de entre el grupo que consiste en: hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), óxido de polietileno (PEO), alcohol polivinílico (PVA), alginato de sodio, pectina, etilcelulosa (EC), ácidos poli (láctico) co-glicólicos (PLGA), ácidos polilácticos (PLA), polimetacrilatos, policaprolactonas, poliésteres y poliamidas, y que el polímero o los polímeros sean mezclados con un co-polímero o sean usados solos en la forma de dosificación farmacéutica.

También se prevé que el polímero o polímeros impartan, al API, o las sales e isómeros farmacéuticamente activos del mismo, durante el uso, un perfil de liberación de fármaco por fases y, de esta manera, una liberación controlada en el tiempo del API o de cada API, preferiblemente tramadol y paracetamol o sus sales e isómeros farmacéuticamente activos, que es liberado en primer lugar y que es absorbido en las regiones operativamente superiores del tracto gastrointestinal y cinética de liberación de orden cero para un API, preferiblemente diclofenaco, o sus sales e isómeros farmacéuticamente activos, que se libera en segundo lugar y que es absorbido en una porción inferior del tracto gastrointestinal.

Se prevé además que el polímero o los polímeros proporcionen, durante el uso, una cinética de liberación de primer orden de uno o más APIs, preferiblemente tramadol y paracetamol, o sus sales e isómeros farmacéuticamente activos, desde una primera capa externa o una forma de dosificación en forma de comprimido que tiene tres capas y una cinética de liberación de orden cero de una API, preferiblemente de tramadol y paracetamol, o sus sales e isómeros farmacéuticamente activos, desde una segunda capa externa de la forma de dosificación en forma de comprimido.

Se prevé además que el polímero o los polímeros proporcionen, durante el uso, una cinética de liberación de primer orden del API o de cada API, preferiblemente de tramadol y paracetamol, o sus sales e isómeros farmacéuticamente activos, desde una o ambas capas exteriores de la forma de dosificación en forma de comprimido que tiene tres capas.

Se prevé también que la composición o las composiciones farmacéuticamente activas sean de entre una combinación de analgésicos, preferiblemente paracetamol, tramadol y diclofenaco, y que cada una o una combinación de al menos dos de las composiciones farmacéuticamente activas sean incorporados en al menos una capa similar a un comprimido que se mezcla con diversas permutaciones poliméricas y excipientes farmacéuticos que son capaces de controlar la liberación de dicha composición o composiciones farmacéuticamente activas o, de manera alternativa, tienen las mismas permutaciones poliméricas alternantes y excipientes farmacéuticos en cada capa. Por ejemplo, en el caso de paracetamol y tramadol, dicha composición o dichas composiciones farmacéuticamente activas pueden demostrar o no una actividad terapéutica sinérgica.

La invención se extiende a un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica tal como se ha descrito anteriormente que comprende mezclar un polímero en diversas concentraciones, un excipiente farmacéutico, preferiblemente un agente de reticulación deseado y un lubricante, tal como, por ejemplo, estearato de magnesio, y al menos un API o las sales e isómeros farmacéuticamente activos del mismo, para formar al menos una capa de entre un número, preferiblemente tres, de capas en la forma de dosificación farmacéutica, de manera que la capa o cada capa esté dimensionada y configurada de manera que, durante el uso se libere un API desde la misma durante un período de tiempo deseado y, preferiblemente, de una manera de velocidad controlada que puede ser rápida alternativamente lenta como resultado de variaciones en los materiales poliméricos empleados, los excipientes farmacéuticos, las interacciones químicas, tales como reticulación, que pueden crearse in situ y/o las longitudes de los caminos de difusión creados.

Se prevé también que la forma de dosificación farmacéutica tenga al menos una capa exterior y, además de esta, una capa intermedia o interior de material polimérico modulador de velocidad, seleccionado preferiblemente de entre el grupo que consiste en óxido de polietileno y alginatos, y al menos un reactivo de reticulación, preferiblemente, gluconato de zinc, para proporcionar, durante el uso, una cinética de liberación de orden cero de un API, preferiblemente diclofenaco, o sus sales e isómeros farmacéuticamente activos.

Se prevé también que las capas exteriores de la forma de dosificación incluyan un material polimérico modulador de velocidad, preferiblemente un material polimérico de entre el grupo que consiste en hidroxietilcelulosa, glicolato sódico de almidón, almidón pregelatinizado, celulosa en polvo, almidón de maíz y estearato de magnesio, para proporcionar, durante el uso, una cinética de liberación de primer orden de uno o más APIs, preferiblemente tramadol y paracetamol, o sus sales e isómeros farmacéuticamente activos.

Se prevé además que la forma de dosificación sea comprimida y que el polímero o cada polímero sea seleccionado para proporcionar, durante el uso, perfiles de administración seleccionados del API o de cada API desde cada capa comprimida, preferiblemente de una manera de orden cero desde una capa central, y una liberación por fases desde dos capas exteriores de tipo comprimido si dicha forma de dosificación farmacéutica comprende un total de tres capas proporcionando de esta manera, durante el uso, niveles sanguíneos terapéuticos similares a los producidos por múltiples dosis individuales más pequeñas.

Se prevé también que el API o los APIs sean una combinación de analgésicos, preferiblemente paracetamol, tramadol y diclofenaco, y que cada uno o una combinación de al menos dos de los APIs sean incorporados en al menos una capa de tipo comprimido que es mezclada con diversas permutaciones poliméricas y excipientes farmacéuticos que son capaces de controlar la liberación de dicha composición o composiciones farmacéuticamente activas o, de manera alternativa, tienen las mismas permutaciones poliméricas alternantes y excipientes farmacéuticos en cada capa. Dicha composición o dichas composiciones farmacéuticamente activas pueden demostrar o no una actividad terapéutica sinérgica.

#### Descripción de las realizaciones preferidas

Ahora se describirán las características anteriores y adicionales de la invención y se ejemplificarán a continuación con referencia a los ejemplos no limitativos siguientes, en los que:

La Figura 1: es un diagrama esquemático que ilustra los enfoques de formulación para a) la configuración de comprimido en capas y b) el sistema de matriz monolítica;

La Figura 2: muestra un perfil cromatográfico típico de un análisis HPLC API combinado;

La Figura 3: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de paracetamol obtenidos con diversos polímeros de celulosa a pH 6,8;

La Figura 4: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de clorhidrato de tramadol obtenidos con diversos polímeros de celulosa a pH 6,8;

La Figura 5: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de diclofenaco potásico obtenido con diversos polímeros de celulosa a pH 6,8;

La Figura 6: es una fotografía de una forma de dosificación de polímero de celulosa API combinado sometida a disolución a pH 6,8;

La Figura 7: es una fotografía que muestra las capas exteriores poliméricas hinchadas de la forma de dosificación cuando es sumergida en agua

La Figura 8: Perfiles de disolución típicos de los tres API obtenidos con un comprimido de matriz monolítica a pH 6,8

La Figura 9: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de los tres API obtenidos con un comprimido de tres capas con diclofenaco potásico en la capa interna a pH 6,8

La Figura 10: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de los tres API obtenidos con un comprimido de tres capas con diclofenaco potásico en la capa externa a pH 6,8.

La Figura 11: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de paracetamol obtenidos con diversos polímeros reticulados a pH 6,8

La Figura 12: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución de clorhidrato de tramadol típicos obtenidos con diversos polímeros reticulados a pH 6,8

La Figura 13: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de diclofenaco potásico obtenidos con diversos polímeros reticulados a pH 6,8

La Figura 14: perfiles de disolución típicos de los tres API que reflejan polímeros HEC (90,6 mg) y HPC (181,25 mg) reducidos en un 50% a un pH de 6,8

La Figura 15: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de los tres API que reflejan alginato (12,5 mg) y gluconato de zinc (6,25 mg) en la capa 3 de PEO (50 mg) a pH 6,8

La Figura 16: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de los tres API que reflejan polímeros HEC (45,31 mg) y HPC (90,6 mg) reducidos en un 50% en las capas 1 y 2 a pH 6,8

La Figura 17: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de los tres API que reflejan polímeros HEC (45,31 mg) y HPC (90,6 mg) en las capas 1 y 2, respectivamente, así como la inclusión de sagú (128,16 mg) en la capa 1 a pH 6,8

La Figura 18: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de los tres API que reflejan polímeros HEC (45,31 mg) y HPC (90,6 mg) en las capas 1 y 2, respectivamente, así como la inclusión de sagú (128,16 mg en la capa 1 y 150,8mg en la capa 2) a pH 6,8

## ES 2 562 799 T3

La Figura 19: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de los API combinados en fluido gástrico simulado a pH 1,2 sin pepsina

La Figura 20: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de los tres API que reflejan polímeros HEC (22,6 mg) y HPC (45,31 mg) reducidos en un 50% y PEO (50 mg) en la capa 3 a pH 6,8

5 La Figura 21: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de los tres API que reflejan polímeros HEC (22,6 mg) y HPC (45,31 mg) y PEO aumentados a 75 mg (alginato aumentado a 18,75 mg) a pH 6,8

La Figura 22: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de los tres API que reflejan polímeros HEC y HPC en 45,31 mg y 90,6 mg, respectivamente, y la inclusión de sagú en las capas 1 y 2 (64,08 y 75,4 mg, respectivamente) y PEO restante a 50 mg a pH 6,8

10 La Figura 23: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de los tres API que reflejan polímeros HEC y HPC en 45,31 mg y 90,6 mg respectivamente y la inclusión de sagú en las capas 1 y 2 (64,08 mg y 75,4 mg respectivamente) y PEO aumentado a 75 mg (alginato aumentado a 18,75 mg) a pH 6,8

La Figura 24: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de los tres API que reflejan polímeros HEC y HPC a 27,10 mg y 54,36 mg, respectivamente, y PEO a 100 mg a pH 6,8

15 La Figura 25: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de los tres API que reflejan polímeros HEC y HPC aumentados (54,38 mg y 108,72 mg respectivamente) (granulados) y PEO aumentado a 200 mg (mezclado) a pH 6,8

La Figura 26: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de los tres API que reflejan polímeros HEC y HPC aumentados (54,38 mg y 108,72 mg respectivamente) (mezclados) y PEO aumentado a 200 mg (mezclado) a pH 6,8

20

La Figura 27: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de los tres API que reflejan polímeros HEC y HPC aumentado (54,38 mg y 108,72 mg respectivamente) (granulados) y PEO mantenido a 100 mg (granulado) a pH 6,8

La Figura 28: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de los tres API que reflejan polímeros HEC y HPC aumentados (54,38 mg y 108,72 mg respectivamente) (mezclados) y PEO mantenido a 100 mg (granulado) a pH 6,8

25

La Figura 29: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de los tres API que reflejan 200 mg de LMW PEO a pH 6,8 durante 8 horas

La Figura 30: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de los tres API que reflejan 200 mg de LMW PEO a pH 6,8 durante 24 horas

30 La Figura 31: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de los tres API que reflejan PEO 300 mg a pH 6,8 durante 8 horas

La Figura 32: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de los tres API que reflejan PEO 400 mg a pH 6,8 durante 8 horas

35 La Figura 33: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de los tres API que reflejan PEO 400 mg a pH 6,8 durante 24 horas

La Figura 34: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de los tres API que reflejan PEO 500 mg a pH 6,8 durante 8 horas

La Figura 35: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de los tres API que reflejan PEO en las capas exteriores a pH 6,8 durante 24 horas.

40 La Figura 36: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de los tres API que reflejan PEO y alginato/gluconato de zinc en las capas exteriores a pH 6,8 durante 24 horas.

La Figura 37: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de los tres API que reflejan PEO y alginato/cloruro de calcio en las capas exteriores a pH 6,8 durante 24 horas.

45 La Figura 38: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de los tres API que reflejan PEO y alginato/cloruro de calcio (50%) en las capas exteriores a pH 6,8 durante 24 horas.

La Figura 39: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de los tres API cada uno en una capa separada a

pH 6,8 durante 24 horas.

La Figura 40: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de los tres API cada uno en una capa separada con PEO a pH 6,8 durante 24 horas.

5 La Figura 41: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de los tres API cada uno en una capa separada con PEO y alginato/gluconato de zinc a pH 6,8 durante 24 horas; y

La Figura 42: es un gráfico que muestra los perfiles de disolución típicos de los tres API cada uno en una capa separada con PEO y alginato/cloruro de calcio a pH 6,8 durante 24 horas,

y en las siguientes tablas en las que:

La Tabla 1: proporciona datos sobre las condiciones de estudio de disolución;

10 La Tabla 2: muestra datos de las condiciones cromatográficas para el análisis API combinado; y

La Tabla 3: muestra las fórmulas estudiadas usando los APIs en una proporción de 1:2 con polímeros de celulosa.

15 Los ejemplos comienzan con los procedimientos empleados para desarrollar una innovadora forma de dosificación farmacéutica para facilitar el tratamiento del dolor leve a moderado que promueve el cumplimiento del paciente y simplifica la prescripción sin aumentar los efectos secundarios de los fármacos según la invención y pretenden ilustrar también las aparentes mejoras con relación a estudios previos realizados en un intento de abordar la administración de una composición o unas composiciones farmacéuticas activas para el tratamiento y la gestión del dolor y, más particularmente, de polímeros, excipientes y formas de dosificación según la invención.

Procedimientos experimentales

Desarrollo de procedimientos de ensayo

20 La idoneidad de un procedimiento de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) se confirmó mediante la realización de gráficos lineales de los APIs combinados. Se prepararon soluciones madre de los ingredientes farmacéuticos activos. Se preparó una solución al 25%, 50%, 75%, 100% y 125% de los APIs paracetamol, clorhidrato de tramadol y diclofenaco potásico. Las muestras se procesaron mediante técnicas de elución en gradiente usando un dispositivo Waters 2695 Alliance Module y un detector Waters 2996 Photo Diode Array.

25 Estudios de formulación y disolución del fármaco

30 Las características de disolución iniciales de los APIs paracetamol, clorhidrato de tramadol y diclofenaco potásico combinados; polímeros individuales y combinados basados en óxido de etileno y celulosa se determinaron mediante la producción de lotes experimentales de comprimidos. Estos se produjeron en una máquina Manesty Single Punch Type F3 mediante compresión directa y técnicas de granulación en húmedo en matriz monolítica y sistemas de múltiples capas, tal como se muestra en la Figura 1. En la reticulación in situ de diversos alginato, pectina y polímeros Eudragit con sales tales como gluconato de zinc se investigó también para determinar una influencia sobre las características de liberación del sistema de dosificación sólida.

35 Se llevaron a cabo estudios de disolución usando un procedimiento de paleta giratoria USP (Hanson Virtual Instruments SR8 Plus Dissolution Test Stations) a 50 rpm en tampón de fosfato pH 6,8 (900 ml, 37°C ± 0,5°C) para cada formulación empleando un muestreador automático (Hanson Research Auto Plus Maximiser and AutoPlus™ MultiFill™). Se retiraron muestras de 1,6 ml durante un período de 12 a 20 horas y se analizaron mediante HPLC. Se determinaron los perfiles de liberación en fluido gástrico simulado sin pepsina pH 1,2 durante un período de cuatro horas para identificar cualquier liberación específica del sitio inducida por los polímeros. Los estudios de disolución se realizaron en las condiciones descritas en la Tabla 1.

40 **Tabla 1: Condiciones de estudio de disolución**

<b>Aparato</b>	Equipo paletas USP
<b>Medio de disolución</b>	a) 900 ml de tampón de fosfato a pH 6,8. b) 900 ml de fluido gástrico simulado pH 1,2 sin pepsina (precalentado y mantenido a 37°C ± 0,5°C)



(Cont.)

<b>Velocidad</b>	50 rpm
<b>Filtro (automatizado)</b>	Autoplus Maximizer
<b>Filtro (solución estándar)</b>	Unidad de filtro de jeringa no estéril de 33 mm Millex-HV Hydrophillic Durapore® (PVDF) de 0,45µm (Millipore)
<b>Filtros (soluciones de ensayo)</b>	Filtros de muestra de 10µm de Hanson Research Online P/N 27-101-083 (Autoplus Maximiser)
<b>Tiempos de retirada</b>	a) 0,25; 0,5; 0,75; 1; 2; 3; 4; 8; 12; 14; 16 y 20 horas. b) 0,25; 0,5; 0,75; 1, 2, 3 y 4 horas.

Resultados y discusiónProcedimiento de ensayo

- 5 El procedimiento de ensayo desarrollado mostró una mayor resolución de las combinaciones de API y los gráficos de linealidad producidos indicaron que el procedimiento era suficientemente sensible para detectar las concentraciones de cada API en los intervalos de concentración estudiados ( $R^2 = 0,99$  para paracetamol, clorhidrato de tramadol y diclofenaco potásico). Las condiciones cromatográficas se indican en la Tabla 2.

**Tabla 2:** Condiciones cromatográficas para el análisis de API combinados

<b>Columna</b>	Atlantis T3 4,6x75 mm
<b>Fases móviles</b>	(A) 0,1% de ácido trifluoroacético pH 2,30 con amoníaco 6 M (pH 2,29). (B) Acetonitrilo
<b>Longitud de onda</b>	275 nm
<b>Caudal</b>	1,0 ml/minuto
<b>Temperatura de columna</b>	15-25°C
<b>Volumen de inyección</b>	10 µl
<b>Tiempo de ejecución</b>	14 minutos

10

Inicialmente paracetamol y clorhidrato de tramadol mostraron buena resolución entre sí, pero parecía que el diclofenaco potásico era retenido durante un período más largo en la columna, debido a sus propiedades de base, cuando se usó un tiempo de ejecución de diez minutos. Para superar esto, el tiempo de ejecución de gradiente se aumentó a 14 minutos y la concentración del modificador orgánico se aumentó.

15

Tal como es evidente en la Figura 2, es obvio que el procedimiento desarrollado mostró buena resolución entre cada pico.

20

Las curvas de calibración o gráficos de linealidad producidos indican que el procedimiento es suficientemente sensible para detectar las concentraciones de cada uno de los tres API en los intervalos de concentración estudiados. Todos los tres API proporcionaron una respuesta lineal en el intervalo ensayado. El coeficiente de determinación,  $R^2$  o la proporción de variabilidad en el conjunto de datos es tal como se ha indicado anteriormente. Debido a que cada valor es cercano a uno, proporciona la seguridad de que la calidad de ajuste del modelo lineal es satisfactoria.

Formulación y estudios de disolución del fármaco

Se realizaron una serie de experimentos para evaluar la forma de dosificación farmacéutica y conseguir los perfiles de liberación de fármaco deseados. Estos experimentos se describen a continuación.

Serie experimentales una y dos

Las características de disolución iniciales de la combinación de los tres API y polímeros individuales se determinaron mediante la producción de pequeños lotes de comprimidos, cada uno con un polímero diferente. Los comprimidos se produjeron usando compresión directa en una máquina de compresión Manesty F3 Single Punch Type F3 (Inglaterra) equipado con punzones 22x9 mm con forma de comprimido oblongo. La relación de polímero a sustancias activas se mantuvo en 2:1 con 0,5% de estearato de magnesio añadido para asegurar una lubricación suficiente durante la compresión. Los ingredientes se mezclaron a mano en una bolsa de polietileno durante tres minutos antes de la compresión. Las fórmulas se presentan en la Tabla 3, a continuación. Los perfiles de disolución obtenidos para cada API se muestran en las Figuras 3 a 5, a continuación. Las Figuras 6 y 7 muestran la formulación de polímero basada en celulosa sometida a disolución y las capas poliméricas externas, de control de liberación, hinchadas, del comprimido después de la inmersión en agua.

Tabla 3: Fórmulas estudiadas usando los APIs en una relación 1:2 con polímeros de celulosa

Cantidad (mg) por comprimido	E1/27/21A	E1/27/21B	E1/27/21C	E1/27/22A	E1/27/22B
<b>Clorhidrato de tramadol</b>	37,5	37,5	37,5	37,5	37,5
<b>Paracetamol</b>	325	325	325	325	325
<b>Diclofenaco potásico</b>	25	25	25	25	25
<b>Polímero</b>	769,18 HPC	769,18 HEC	769,18 HHP (E5-LV Premium)	769,18 HPMC (E5)	769,18 HPMC (34M)
<b>Estearato de magnesio</b>	5,813	5,813	5,813	5,813	5,813
<b>Masa del comprimido</b>	1162,5	1162,5	1162,5	1162,5	1162,5

#### Serie experimental tres

Una formulación basada en celulosa y óxido de polietileno se sometió a la tecnología de formación de comprimidos monolíticos y de múltiples capas, donde los tres API demostraron un comportamiento marcadamente diferente que dependía únicamente de su ubicación dentro de la unidad de dosificación. El diclofenaco potásico demostró una cinética de primer orden y de orden cero, cuando se comprimió como una matriz monolítica o como una forma de dosificación de múltiples capas, respectivamente. Las Figuras 8-10 ilustran el efecto combinado de los tres APIs cuando se comprimen como matriz monolítica o como comprimidos de múltiples capas.

#### Serie experimental cuatro

Varios polímeros de pectina, alginato y Eudragit que mostraron actividad de reticulación *in vitro* deseada con sales metálicas, se incorporaron a la forma de dosificación, para determinar los efectos de estos polímeros sobre las características de liberación de los APIs combinados. Paracetamol y clorhidrato de tramadol todavía mostraron una liberación de primer orden, mientras que diclofenaco potásico mantuvo su curva de liberación de orden cero tal como se evidencia en los perfiles de liberación de las Figuras 11-13, más adelante.

#### Serie experimental cinco

La concentración de HEC y HPC en las capas 1 y 2 de paracetamol/tramadol se redujo a la mitad a 90,6 mg y 181,25 mg respectivamente, en la primera formulación de esta serie (Figura 14). El alginato de polímero de reticulación (12,5 mg) y la sal metálica, gluconato de zinc (6,25 mg) se incorporaron en el diclofenaco potásico y la capa de PEO en el segundo grupo de experimentos (Figura 15). A continuación, la adición de alginato y gluconato de zinc se incluyó en una formulación en la que HEC y HPC habían sido reducidos adicionalmente a 45,31 mg y 90,6 mg respectivamente (Figura 16). Para esta formulación, se incluyeron 128,16 mg de sagú en la capa 1 de paracetamol/tramadol (Figura 17), y, a continuación, 128,16 mg de sagú en la capa 1 y 150,8 mg de sagú en la capa 2 de paracetamol/tramadol (Figura 18). La Figura 19 representa la formulación mostrada en la Figura 14 ejecutada en medio de disolución de fluido gástrico simulado pH 1,2 sin pepsina, para demostrar el potencial de liberación específica de sitio de diclofenaco potásico.

#### Serie experimental seis

El primer experimento de esta serie implicó una reducción de HEC en la capa 1 a 22,6 mg y HPC en la capa 2 a 45,31 mg (Figura 20). A continuación, estas cantidades se incluyeron en otra formulación en la que el PEO en la capa 3 se aumentó a 75 mg y el alginato a 18,75 mg (Figura 21). La tercera formulación incluía HEC (45,31 mg) y sagú (64,08 mg) en la

capa 1, HPC (90,6 mg) y sagú (75,4) en la capa 2 y el OPE en la capa 3 se mantuvo a 50 mg (Figura 22). El experimento final en esta serie usó la capa 1 y 2 descrita en la formulación 3 y para la capa 3 el PEO se aumentó a 75 mg, con alginato a 18,75 mg y gluconato de zinc a 6,25 mg (Figura 23). El efecto sobre los perfiles de disolución es evidente en las figuras siguientes.

#### 5 Serie experimental siete

Esta formulación redujo la HEC en la capa 1 a 27,10 mg y la HPC en la capa 2 a 54,36 mg mientras que el PEO en la capa 3 se aumentó a 100 mg. El alginato en la capa 3 se mantuvo a 12,5 mg.

#### Serie experimental ocho

10 La concentración de polímero en la capa 1 y 2 se incrementó en un factor de dos (HEC = 54,38 mg y HPC = 108,72 mg) para ralentizar ligeramente la velocidad de liberación y para hacerla más específica de sitio y el PEO se aumentó a 200 mg/comprimido para mejorar la liberación de orden cero. Se realizaron disoluciones durante un período de 12 horas. El primer experimento aumentó el PEO a 200 mg por comprimido, con la capa 3 mezclada y las capas 1 y 2 granuladas (Figura 25). La segunda formulación era como la primera, pero se mezclaron todas las capas (Figura 26). En los experimentos tercero y cuarto, las cantidades en las capas 1 y 2 se mantuvieron como anteriormente, pero el PEO en la  
15 capa 3 se mantuvo a 100 mg por comprimido. Para estos dos experimentos, diclofenaco potásico, alginato y gluconato de zinc se granularon con alcohol antes de incluir el PEO. El tercer experimento mostró el efecto de todas las tres capas indicadas granuladas (Figura 27) y el cuarto experimento demostró el efecto de granular la tercera capa y mezclar las capas 1 y 2 (Figura 28).

#### Serie experimental nueve

20 La cantidad de óxido de polietileno en la capa de diclofenaco potásico se aumentó a 300 mg, 400 mg y 500 mg para observar el efecto sobre el perfil de orden cero del diclofenaco. El experimento con 200 mg de óxido de polietileno se repitió con el material de peso molecular inferior (WSR301). Los experimentos de 200 mg y 400 mg se ejecutaron durante 8 horas y 24 horas para visualizar el efecto de liberación durante un período de 24 horas.

25 La incorporación de polímeros basados en celulosa clasificados en las respuesta de liberación típicas de las combinaciones de paracetamol, diclofenaco potásico y clorhidrato de tramadol resultó en que cada API exhibió ligeras diferencias en su respuesta de liberación a los polímeros de celulosa, lo que implica una posible actividad moduladora de velocidad. Los perfiles de liberación de cada API obtenidos con diversos polímeros basados en celulosa eran similares a pesar de las diferentes solubilidades, lo que indica que los polímeros tenían influencia sobre el control de la liberación de fármaco.

30 Una formulación basada en celulosa y óxido de polietileno se sometió a la tecnología de formación de comprimidos monolíticos y de múltiples capas, en la que los tres APIs demostraron un comportamiento marcadamente diferente que dependía únicamente de su ubicación dentro de la unidad de dosificación. El diclofenaco potásico demostró una cinética de primer orden y de orden cero, cuando se comprimó como una matriz monolítica o como una forma de dosificación de múltiples capas, respectivamente.

35 Varios polímeros de pectina, alginato y Eudragit que mostraron una actividad de reticulación *in vitro* deseada con sales metálicas se incorporaron a la forma de dosificación, para determinar los efectos de estos polímeros sobre las características de liberación de los API combinados. Paracetamol y clorhidrato de tramadol mostraron una liberación de primer orden, mientras que el diclofenaco potásico mantuvo su curva de liberación de orden cero.

40 Con el fin de establecer el potencial de liberación específica de sitio de la forma de dosificación polimérica, las formulaciones que consistían en celulosa, óxido de polietileno y polímeros de alginato se sometieron a estudios de disolución in fluido gástrico simulado pH 1,2 sin pepsina. Los resultados típicos de estos estudios, mostrados en la Figura 18, confirmaron que el diclofenaco potásico no fue liberado en este medio, por lo tanto, se obtuvo su liberación específica de sitio, deseada.

#### Serie experimental diez

45 Un número adicional de formulaciones experimentales se ejecutaron en base a la formulación anterior que contenía 400 mg de PEO. En la formulación A, la HEC en la capa 1 se redujo al 5,12% y el PEO se incluyó al 15,37% con el fin de mantener constante la proporción de polímero en la capa 1. La capa 2, la otra capa exterior, se ajustó para incluir el 8,5% de HPC y el 25,5% de PEO. La capa de diclofenaco se mantuvo sin cambios en esta serie experimental. La formulación B mostró el perfil de disolución cuando el alginato y el gluconato de zinc, así como el PEO, se incluyeron en las capas 1 y 2  
50 y en la formulación C se usó cloruro de calcio en lugar de gluconato de zinc como reticulante metálico. La formulación D era la misma que la C, pero con la concentración de cloruro de calcio reducida a la mitad. También fue necesario determinar el efecto de tener el 100% del paracetamol en la capa exterior y el 100% del HCl tramadol en la segunda capa

5 exterior. La formulación E exploró esto con las concentraciones originales de HEC y HPC usadas en combinación con paracetamol y HCl tramadol, respectivamente y la formulación F se usó para mostrar el efecto de incluir PEO en estas capas exteriores. Las formulaciones G y H se realizaron para mostrar el efecto de la adición de alginato y gluconato de zinc y cloruro de calcio, respectivamente, a estas capas. Los perfiles de disolución se muestran a continuación en las Figuras 35 a 42.

### Conclusiones

10 El procedimiento de ensayo desarrollado mostró una resolución superior de las combinaciones de APIs y los gráficos de linealidad producidos indicaron que el procedimiento era suficientemente sensible para detectar las concentraciones de cada API en los intervalos de concentración estudiados ( $R^2 = 0,99$  para paracetamol y  $R^2 = 0,99$  para clorhidrato de tramadol). Los perfiles de disolución obtenidos con polímeros a base de celulosa y óxido de etileno mostraron una cinética de liberación de fármaco flexible, pero con modulación de la velocidad, para cada API. Se obtuvo una cinética de liberación de primer orden típica para las configuraciones monolíticas durante un período de 20 horas. Además, la aplicación de la tecnología de formación de comprimidos de múltiples capas permitió la consecución de cinéticas de liberación tanto de primer orden prolongada ( $n \geq 0,5$ ) como de orden cero ( $n > 0,9$ ) deseable.

15 Además de la descripción anterior, la presente invención prevé también la administración de una amplia gama de otros fármacos dentro de las diversas clases de fármacos que pueden ser administradas o no como una combinación o como una combinación de dosis fija, que incluyen pero se limitan a, agentes anti-inflamatorios, agentes analgésicos, antihistamínicos, anestésicos locales, bactericidas y desinfectantes, vasoconstrictores, hemostáticos, agentes quimioterapéuticos, antibióticos, cosméticos, antifúngicos, vasodilatadores, anti-hipertensivos, anti-eméticos, anti-migrañosos, anti-arritmicos, anti-asmáticos, anti-depresivos, péptidos, vacunas, hormonas, bombas anti-protones, bloqueantes de receptores H o agentes hipolipemiantes. Los ejemplos de posibles combinaciones de fármacos pueden incluir, pero no se limitan a, [antirretrovirales], [neomicina y bacitracina]; [amoxicilina y ácido clavulánico]; [imipenem y cilastatina]; [sulfametoxazol y trimetoprim]; [isoniazida y etambutol]; [rifampicina e isoniazida]; [rifampicina, isoniazida y pirazinamida]; [tioacetazona e isoniácida]; [ácido benzoico y ácido salicílico]; [etinilestradiol y levonorgestrel]; [etinilestradiol y levonorgestrel]; [etinilestradiol y noretisterona]; [levodopa y carbidopa]; [sal ferrosa y ácido fólico]; [sulfadoxina y pirimetamina]; [lidocaína y epinefrina]; [sales de rehidratación oral: cloruro de sodio, citrato trisódico deshidratado, cloruro de potasio y glucosa]; [agentes hipolipemiantes y anti-hipertensivos]; [alendronato sódico, colecalciferol y gluconato de calcio]; [furosemida, cloruro de potasio y carvedilol]; [colchicina, diclofenaco y prednisolona].

### Referencias

- 30 1. Galluzzi KE. Management of neuropathic pain. *JAOA*, 105 4 (9), 2005.
2. Camu F. Pharmacology of systemic analgesics. *Best Prac. Res. Clin. Anaesth.* 16 (4), 2002.
3. Rubin BR. Management of osteoarthritic knee pain. *JAOA*, 105 4(9), 2005.
4. Alfonso M, Goldenheim P, Sackler R. Formulation for respiratory tract administration. Patente US 6.642.275, 2003.
5. Sweetman SC. *Martindale: The complete drug reference*, 34<sup>a</sup> Ed, 32-33, 76-78, 94-95, 2005.
- 35 6. Jung Y, Kim DK, Kim M, Kim H, Cha I, Lee E. Onset of analgesia and analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen and codeine/acetaminophen/ibuprofen in acute postoperative pain: A single-center, single-dose, randomized, activecontrolled, parallel-group study in a dental surgery pain model. *Clin. Ther.* 26 (7), 2004.
7. Raffa RB. Pharmacology of oral combination analgesics: Rational therapy for pain. *J. Clin. Pharm. Ther.* 26, 2001.
8. Reza S, Quadir MA, Haider SS. Comparative evaluation of plastic, hydrophobic and hydrophilic polymers as matrices for controlled-release drug delivery. *J Pharm. Pharmaceut. Sci.*, 6 (2), 2003.
- 40 9. Hardman JG. Chapter 27, Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents. *Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9<sup>a</sup> Ed, 637, 1996.
10. Torres LM. Paracetamol-tramadol combination. *Exp. and Clin. Pharmacol.* 26 (Suppl. A), 2004.
11. Breivik EK, Barkvoll P, Skovlund E. Combining diclofenac with acetaminophen or acetaminophen-codeine after oral surgery: A randomised, double-blind single-dose study. *Clin. Pharmacol. Ther.* 66 (6), 1999.
- 45 12. Wilder-Smith CH, Hill L, Dyer RA, Torr G, Coetzee E. Postoperative sensitization and pain after caesarean delivery and the effects of single IM doses of tramadol and diclofenac alone and in combination. *Anaesthesia and Analgesia*, 97, 2003.
13. Raffa RB. Composition comprising a tramadol material and a non-steroidal anti-inflammatory drug. Patente US

5.516.803, 1996.

14. Bartholomaeus J, Ziegler I. Multilayer tablet for administering a fixed combination of tramadol and diclofenac. Patente US 6.558.701, 2003.

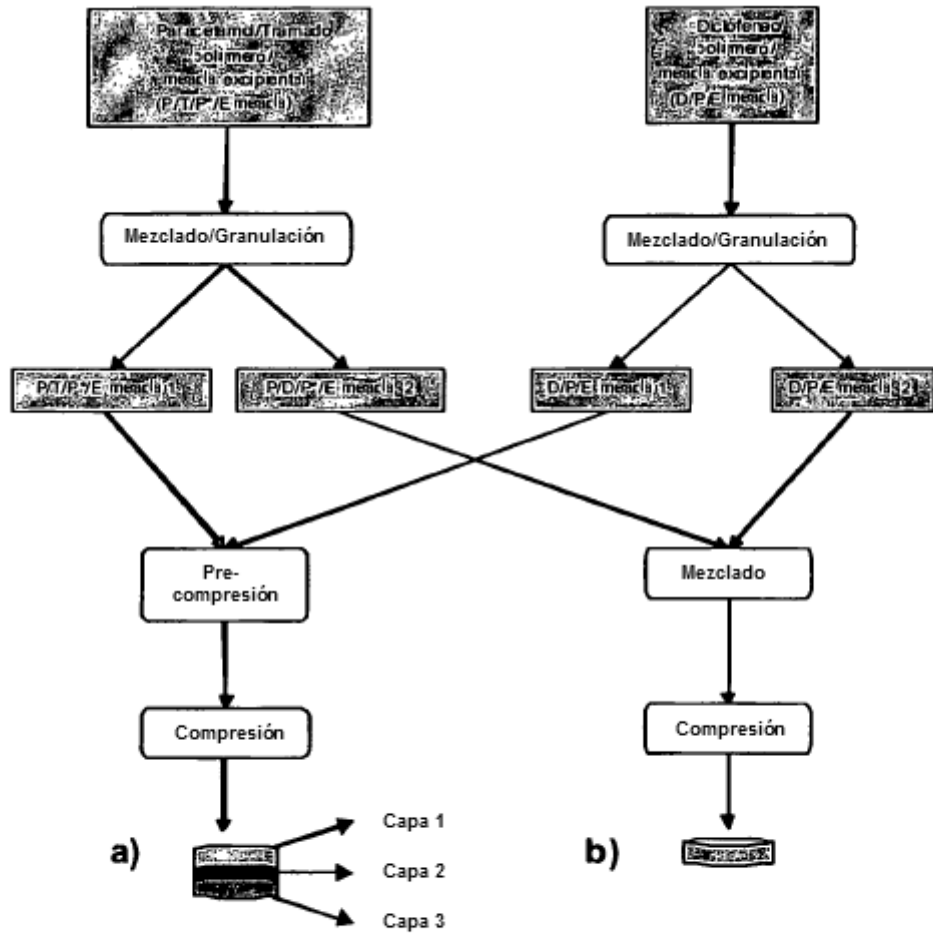
5 15. Bartholomaeus, J, Kugelmann H. Parenteral dosage forms comprising a suspension of tramadol salt and diclofenac salt. Patente US 6.875.447, 2005.

16. Aulton ME. Chapter 13, Preformulation. Pharmaceutics. The Science of Dosage Form Design, International Student Edition, 249-251, 1996.

## REIVINDICACIONES

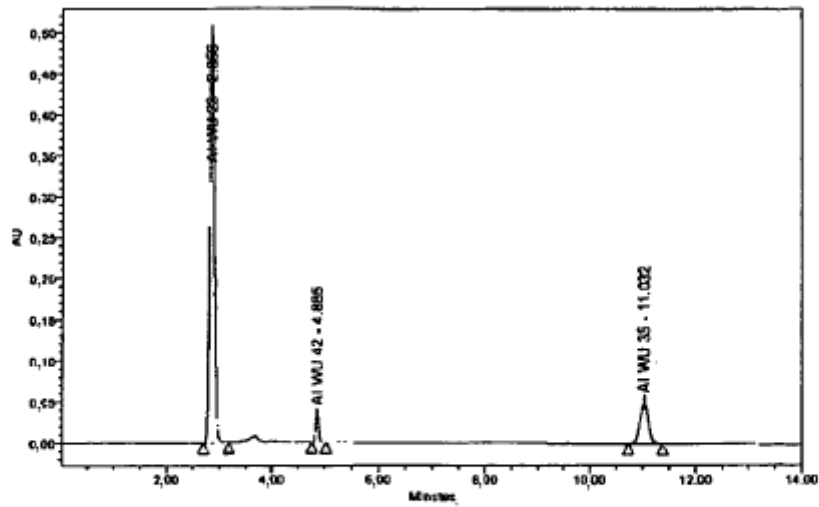
1. Un comprimido ingerible por vía oral, de tres capas, para administrar al menos un ingrediente farmacéutico activo (API) o sus sales e isómeros farmacéuticamente activos, al tracto gastrointestinal, en el que cada capa incluye un API, o sus sales e isómeros farmacéuticamente activos y los APIs son tramadol, paracetamol y diclofenaco y en el que cada API está integrado en una plataforma formada a partir de al menos un polímero y, cuando sea apropiado, excipientes que, durante el uso, inhiben la liberación de un API en una región del tracto gastrointestinal distinta de la ubicación de absorción deseada y, de esta manera, facilita la liberación del API, a una velocidad controlada, cuando está en la ubicación de absorción deseada y el polímero o los polímeros proporcionan, durante el uso, una cinética de liberación de primer orden de cada API o sus sales e isómeros farmacéuticamente activos desde una o ambas capas externas del comprimido y en el que el comprimido tiene una capa intermedia de material polimérico de modulación de velocidad y al menos un agente de reticulación para proporcionar, durante el uso, una liberación de orden cero del API o sus sales e isómeros farmacéuticamente activos.
2. Comprimido según la reivindicación 1, en el que el polímero o cada polímero está en forma de una matriz.
3. Comprimido según la reivindicación 1 o 2, en el que los APIs son tramadol y paracetamol.
4. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el API o cada API, o sus sales e isómeros farmacéuticamente activos, están mezclados con uno o más excipientes que tienen una interacción química conocida, tal como reticulación, velocidad de disolución dependiente de pH, erosionabilidad y/o capacidad de hinchamiento de manera que, durante el uso, el API o cada API, o sus sales e isómeros farmacéuticamente activos, pueden ser liberados durante un periodo de tiempo deseado, preferiblemente a una velocidad controlada que puede ser rápida alternativamente lenta.
5. Comprimido según la reivindicación 1, en el que el polímero o los polímeros usados en el comprimido son uno o más de entre: un polímero o polímeros hidrófilos estándar, un polímero o polímeros hidrófilos hinchables y/o erosionables, un polímero o polímeros hidrófobos estándar, un polímero hidrófobo hinchable y/o un polímero o polímeros erosionables.
6. Comprimido según la reivindicación 5, en el que el polímero o polímeros se seleccionan de entre el grupo que consiste en: hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), óxido de polietileno (PEO), alcohol polivinílico (PVA), alginato de sodio, pectina, etilcelulosa (EC), ácidos poli (láctico) co-glicólicos (PLGA), ácidos polilácticos (PLA), polimetacrilatos, policaprolactonas, poliésteres y poliamidas.
7. Comprimido según la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en el que el polímero o polímeros están mezclados con un co-polímero o se usan solos en el comprimido.
8. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el polímero o polímeros imparten, al API, o sus sales e isómeros farmacéuticamente activos, durante el uso, un perfil de liberación de fármaco por fases y de esta manera una liberación controlada en el tiempo del API o de cada API, o sus sales e isómeros farmacéuticamente activos, que es liberado en primer lugar y que es absorbido en las regiones operativamente superiores del tracto gastrointestinal y una cinética de liberación de orden cero para un API, o sus sales e isómeros farmacéuticamente activos, que es liberado en segundo lugar y que es absorbido en una parte inferior del tracto gastrointestinal.
9. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el API o cada API se incorpora en al menos una capa similar a un comprimido y se mezcla con varias permutaciones poliméricas y excipientes farmacéuticos que son capaces de controlar la liberación del API o de cada API.
10. Comprimido según la reivindicación 9, en el que las capas similares a comprimidos del comprimido tienen las permutaciones poliméricas mismo alternantes y excipientes farmacéuticos en cada capa.
11. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el comprimido incorpora dos o más APIs que pueden demostrar o no actividad terapéutica sinérgica.
12. Comprimido según la reivindicación 11, en el que los APIs demuestran una actividad terapéutica sinérgica.
13. Un procedimiento de fabricación de un comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende mezclar un polímero en varias concentraciones, un excipiente farmacéutico, opcionalmente un agente de reticulación deseado y un lubricante y al menos un API o sus sales e isómeros farmacéuticamente activos seleccionados de entre tramadol, paracetamol y diclofenaco, para formar al menos una capa de tres capas en el comprimido, dimensionando y configurando la capa o cada capa.
14. Procedimiento de fabricación de un comprimido según la reivindicación 13, en el que el comprimido está provisto de al menos una capa exterior y, además de esta, una capa intermedia o interior de material polimérico modulador de velocidad, y al menos un reactivo de reticulación, para proporcionar, durante el uso, una cinética de liberación de orden cero de un API o sus sales e isómeros farmacéuticamente activos.

- 5 15. Procedimiento de fabricación de un comprimido según la reivindicación 14, en el que las capas externas de la forma de dosificación incluyen un material polimérico modulador de velocidad, preferiblemente un material polimérico de entre el grupo que consiste en hidroxietilcelulosa, glicolato sódico de almidón, almidón pregelatinizado, celulosa en polvo, almidón de maíz y estearato de magnesio, para proporcionar, durante el uso, una cinética de liberación de primer orden de uno o más APIs, o sus sales e isómeros farmacéuticamente activos.
- 10 16. Procedimiento de fabricación de un comprimido según la reivindicación 15, que incluye la selección del polímero o de cada polímero para proporcionar, durante el uso, perfiles de administración seleccionados del API o de cada API de cada capa comprimida, preferiblemente de una liberación de orden cero desde una capa central, y una liberación por fases desde dos capas externas similares a un comprimido proporcionando de esta manera, durante el uso, niveles sanguíneos terapéuticos similares a los producidos por múltiples dosis individuales más pequeñas.
17. Procedimiento de fabricación de un comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16 en el que cada API o combinación de al menos dos de los APIs se incorpora en al menos una capa similar a un comprimido que se mezcla con varias permutaciones poliméricas y que tienen las mismas permutaciones poliméricas alternantes y los mismos excipientes farmacéuticos están presentes en cada capa.
- 15 18. Procedimiento de fabricación de un comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, en el que el API o los APIs pueden demostrar o no actividad terapéutica sinérgica.

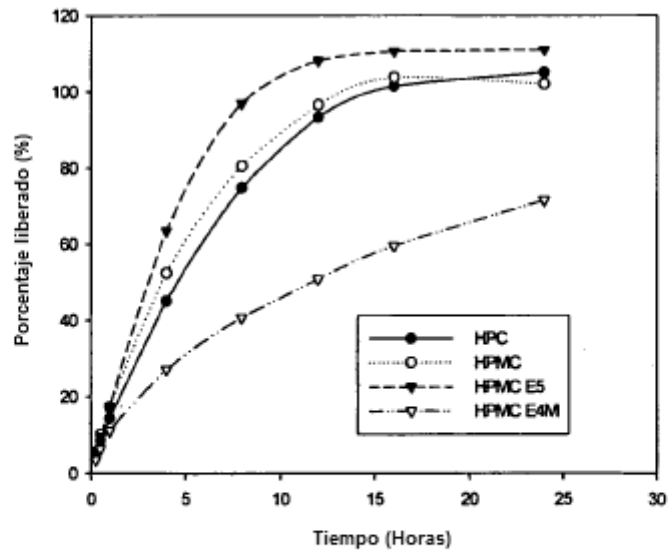


**Figura 1:** Un esquema que ilustra los enfoques de formulación para **a)** la configuración de comprimido de múltiples capas y **b)** el sistema de matriz monolítica

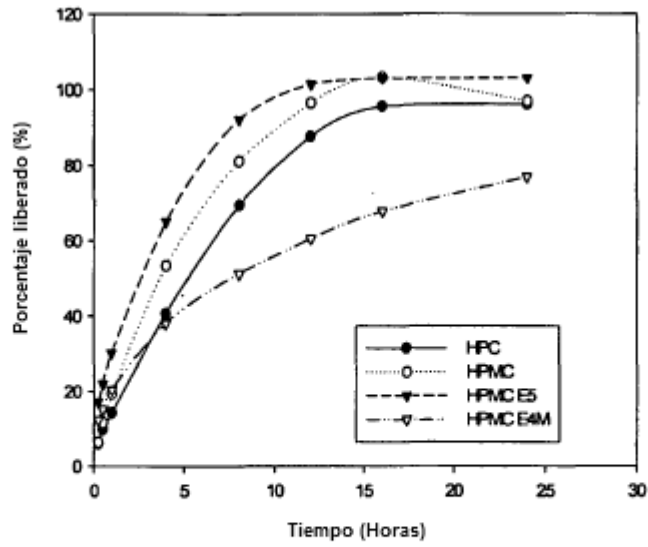




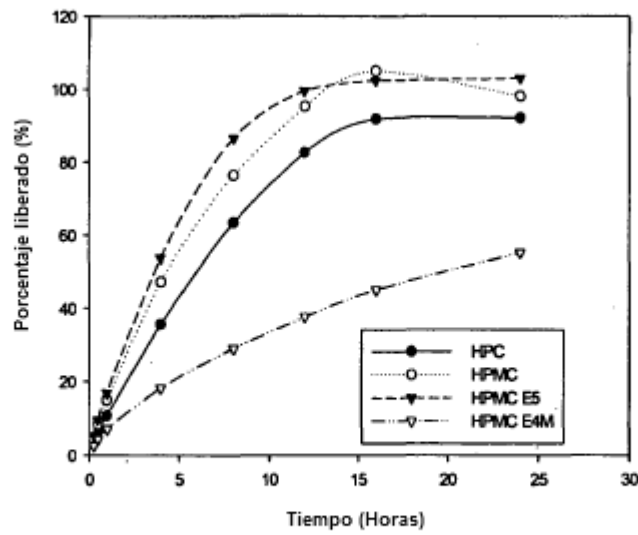
**Figura 2:** Un perfil cromatográfico típico de un análisis HPLC de APIs combinados



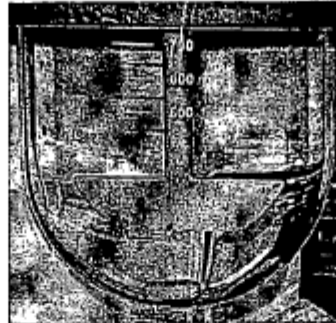
**Figura 3:** Perfiles de disolución típicos de paracetamol obtenidos con varios polímeros de celulosa a pH 6,8



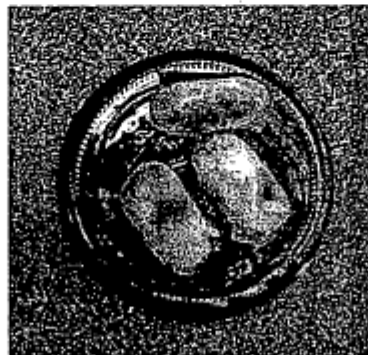
**Figura 4:** Perfiles de disolución típicos de clorhidrato de tramadol obtenidos con diversos polímeros de celulosa a pH 6,8



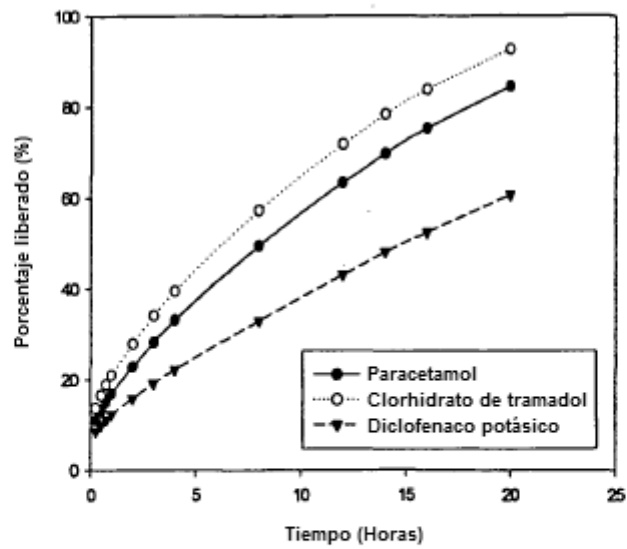
**Figura 5:** Perfiles de disolución típicos de diclofenaco potásico obtenidos con diversos polímeros de celulosa a pH 6,8



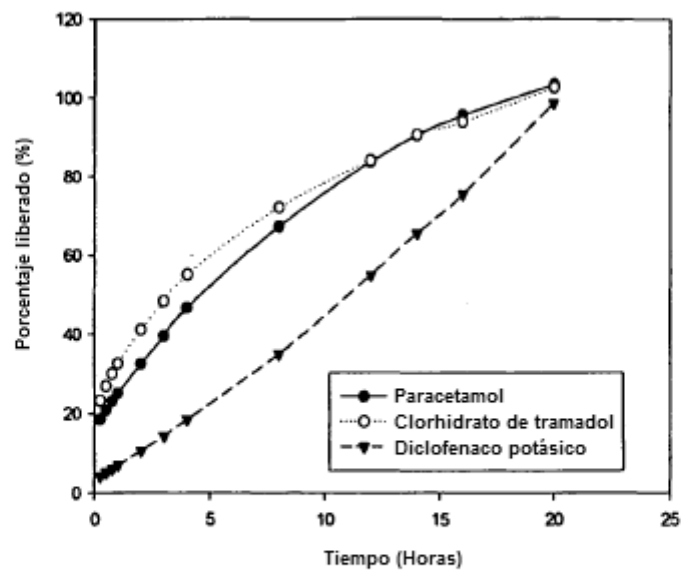
**Figura 6:** Una forma de dosificación de API, polímero de celulosa combinados sometida a disolución a pH 6,8



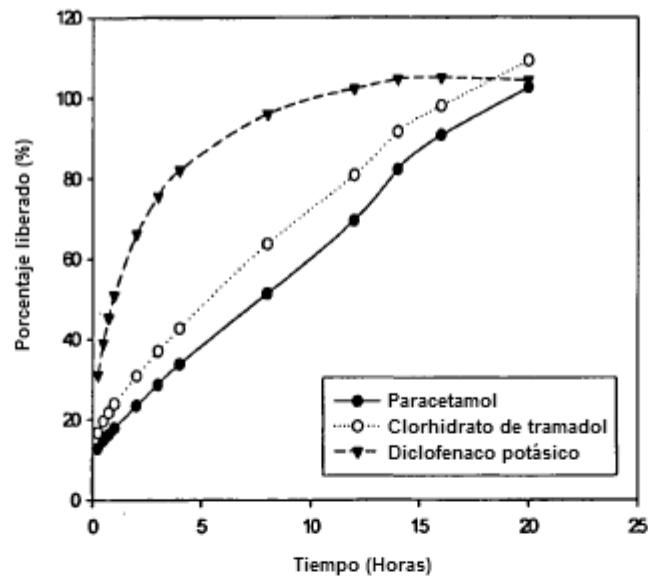
**Figura 7:** Las capas poliméricas exteriores hinchadas de la forma de dosificación cuando se sumerge en agua



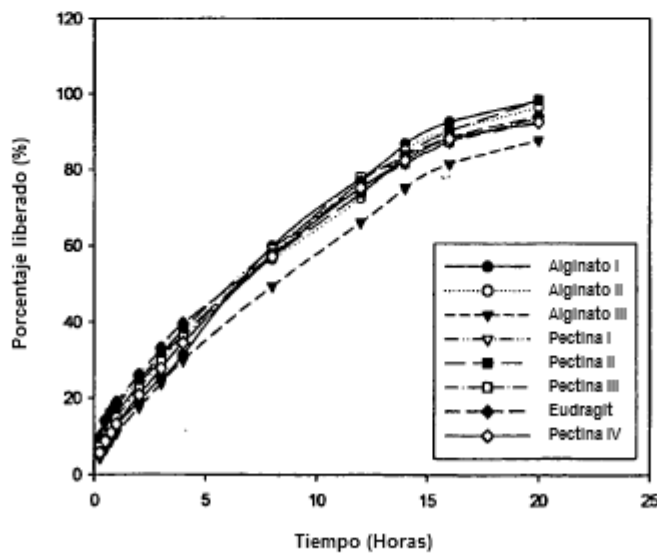
**Figura 8:** Perfiles de disolución típicos de los tres APIs obtenidos con un comprimido con matriz monolítica a pH 6,8



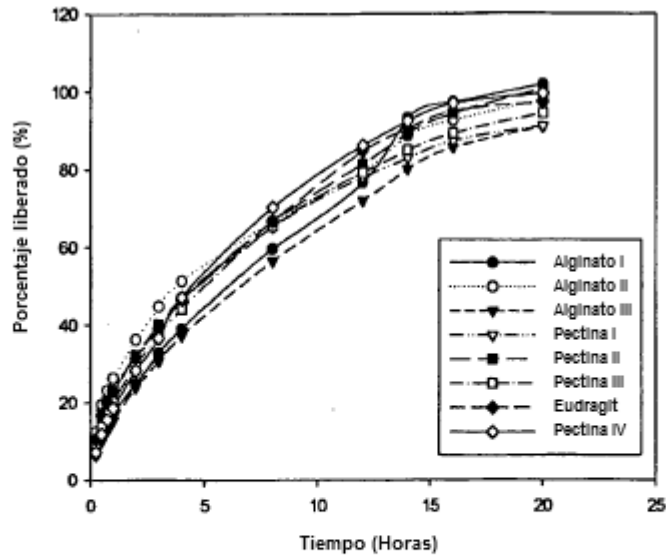
**Figura 9:** Perfiles de disolución típicos de los tres APIs obtenidos con un comprimido de tres capas con diclofenaco potásico en la capa interior a pH 6,8



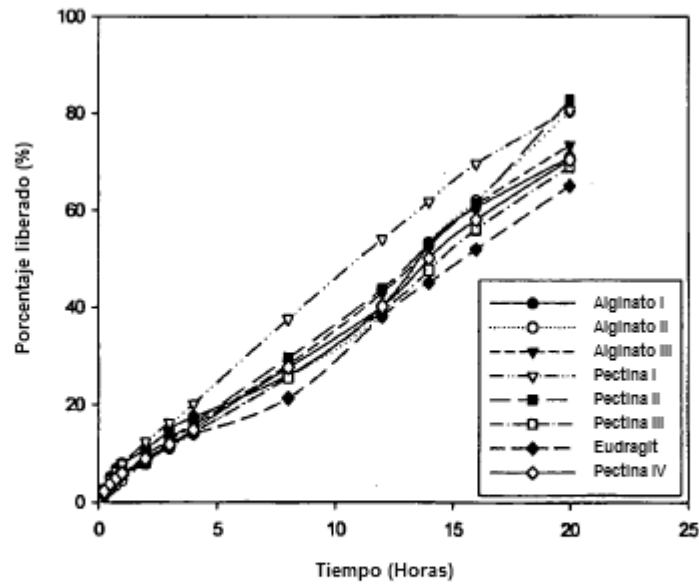
**Figura 10:** Perfiles de distribución típicos de los tres APIs obtenidos con un comprimido de tres capas con diclofenaco potásico en la capa exterior a pH 6,8



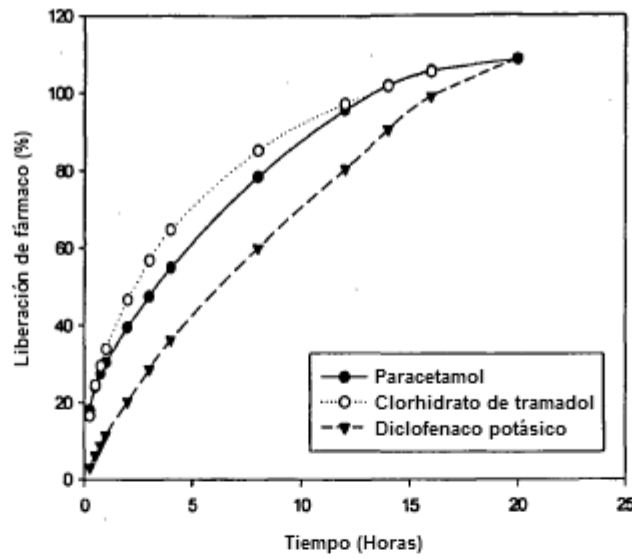
**Figura 11:** Perfiles de distribución típicos de paracetamol obtenidos con diversos polímeros de reticulación a pH 6,8



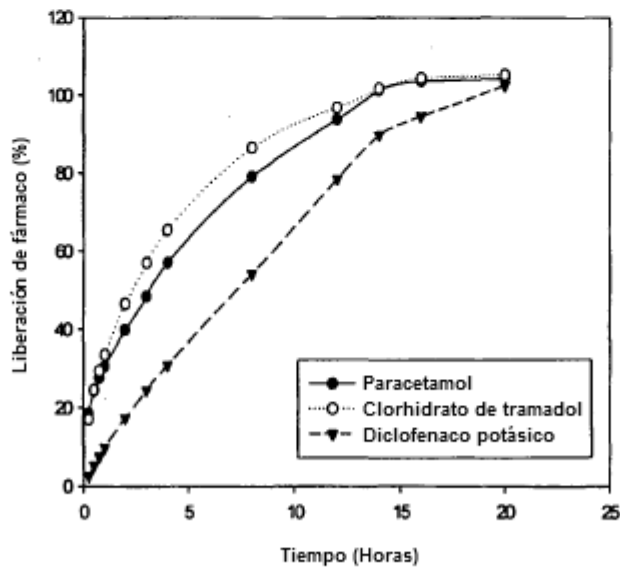
**Figura 12:** Perfiles de disolución típicos de clorhidrato de tramadol obtenidos con varios polímeros de reticulación a pH 6,8



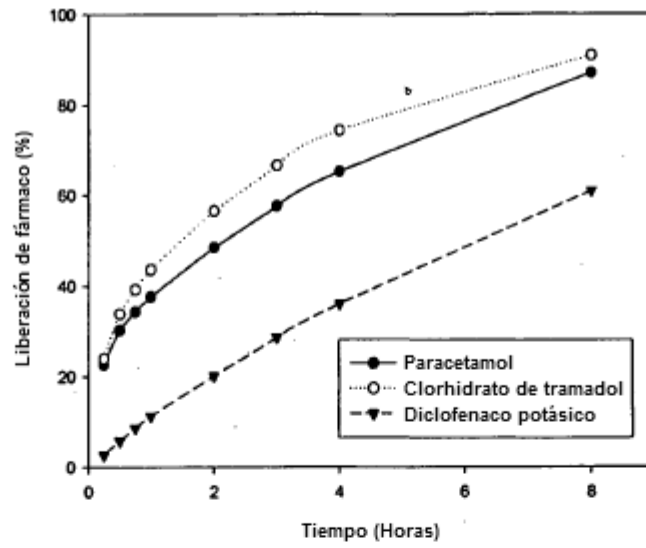
**Figura 13:** Perfiles de disolución típicos de diclofenaco potásico obtenidos con varios polímeros de reticulación a pH 6,8



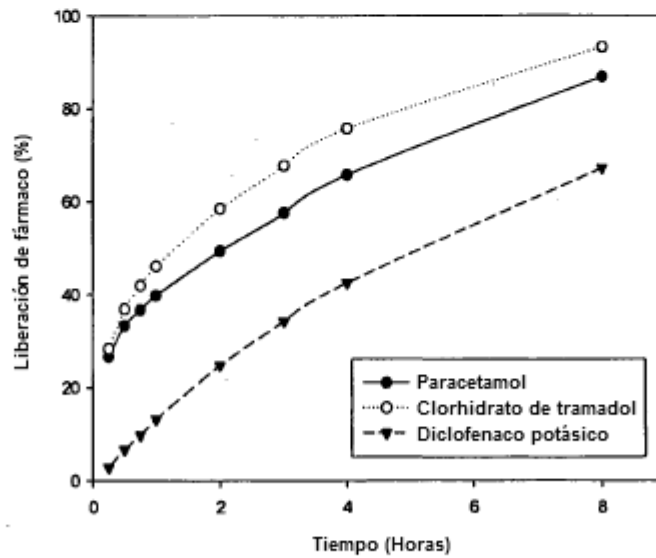
**Figura 14.** Perfiles de disolución típicos de los tres APIs que reflejan polímeros HEC (90,6 mg) y HPC (181,25 mg) reducidos en 50% a pH 6,8



**Figura 15.** Perfiles de disolución típicos de los tres APIs que reflejan alginato (12,5 mg) y gluconato de zinc (6,25 mg) en la capa 3 de PEO (50 mg) a pH 6,8

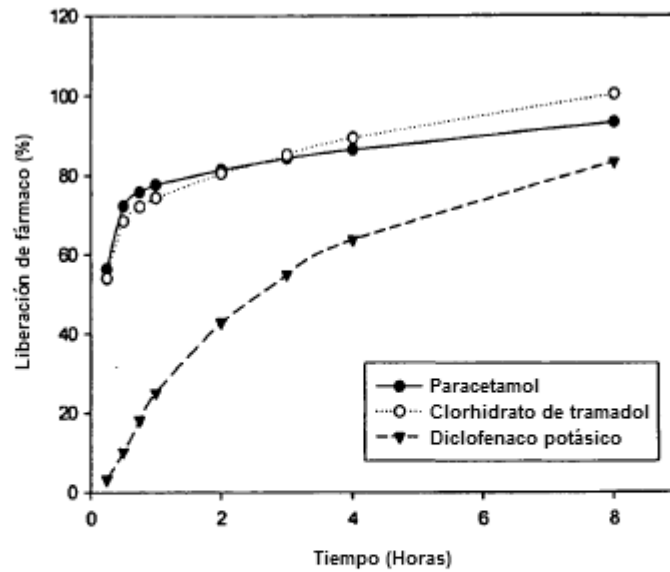


**Figura 16:** Perfiles de disolución típicos de los tres APIs que reflejan polímeros HEC (45,31 mg) y HPC (90,6 mg) reducidos en un 50% en las capas 1 y 2 a pH 6,8

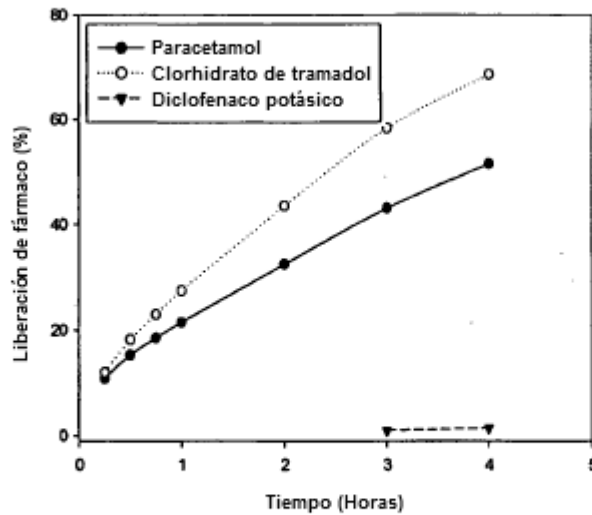


**Figura 17:** Perfiles de disolución típicos de los tres APIs que reflejan polímeros HEC (45,31 mg) y HPC (90,6 mg) en las capas 1 y 2 respectivamente así como la inclusión de sagú (128,16 mg) en la capa 1 a pH 6,8

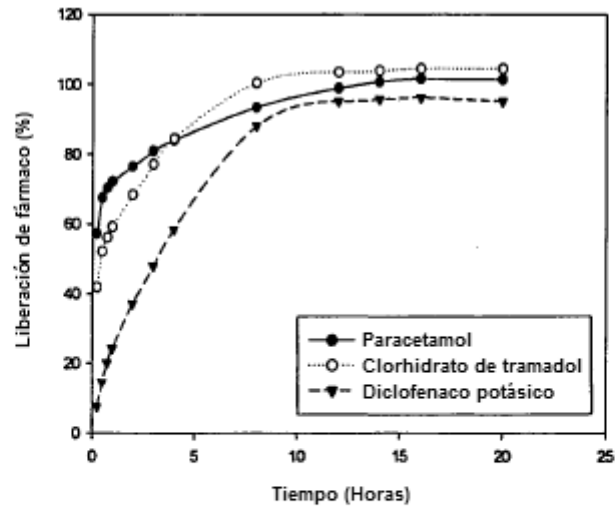




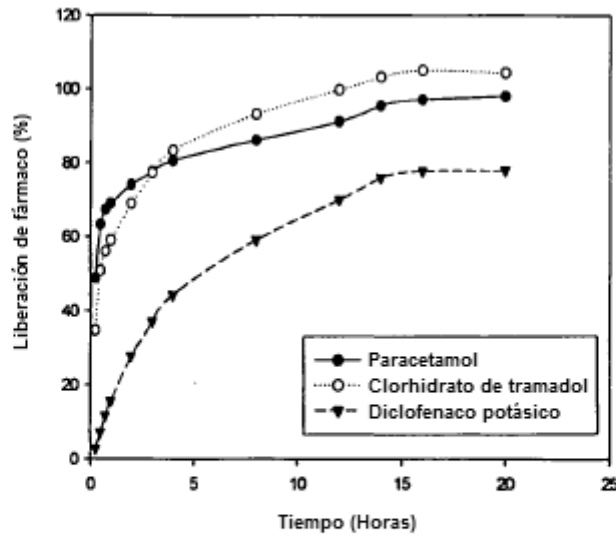
**Figura 18:** Perfiles de disolución típicos de los tres APIs que reflejan polímeros HEC (45,31 mg) y HPC (90,6 mg) en las capas 1 y 2 respectivamente así como la inclusión de sagú (128,16 mg en la capa 1 y 150,8 mg en la capa 2) a pH 6,8



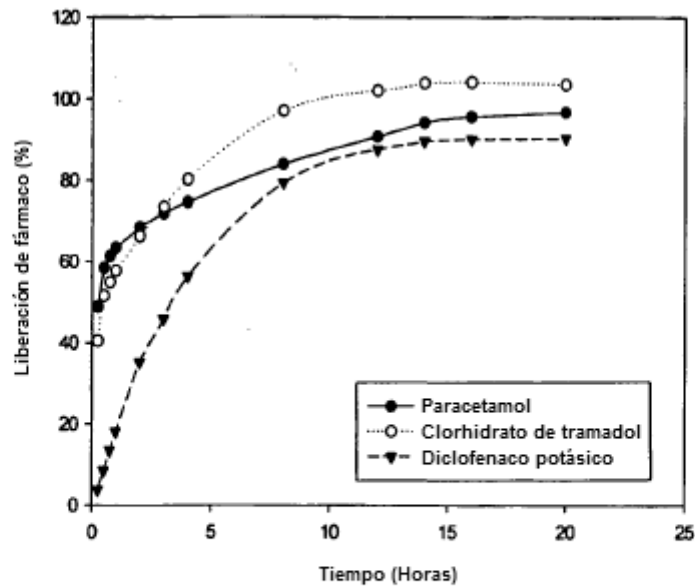
**Figura 19:** Perfiles de disolución típicos de los APIs combinados en fluido gástrico simulado pH 1,2 sin pepsina



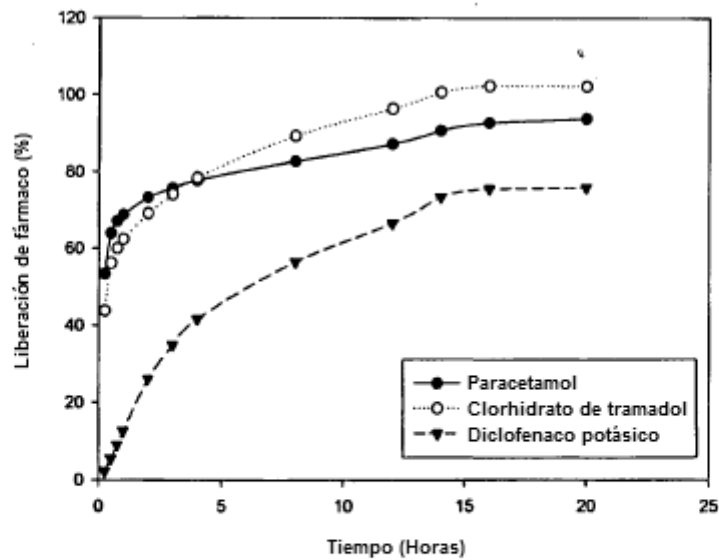
**Figura 20:** Perfiles de disolución típicos de los tres APIs que reflejan polímeros HEC (22,6 mg) y HPC (45,31 mg) reducidos en un 50% y PEO (50 mg) en la capa 3 a pH 6,8



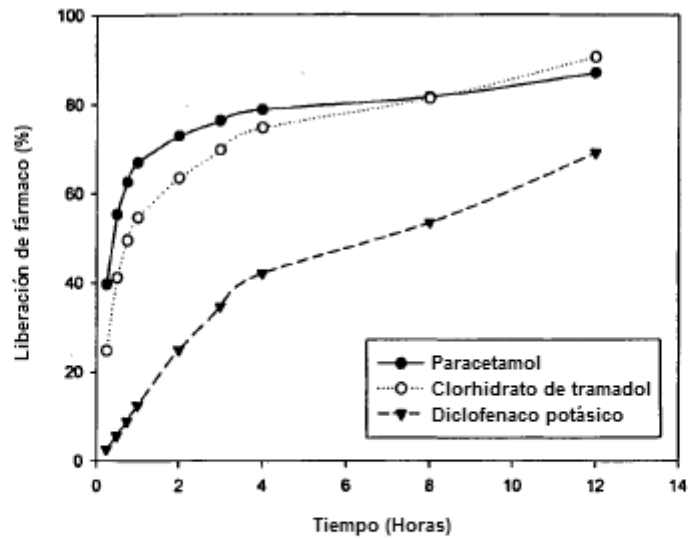
**Figura 21:** Perfiles de disolución típicos de los tres APIs que reflejan polímeros HEC (22,6 mg) y HPC (45,31 mg) y PEO incrementado a 75 mg (alginato incrementado a 18,75 mg) a pH 6,8



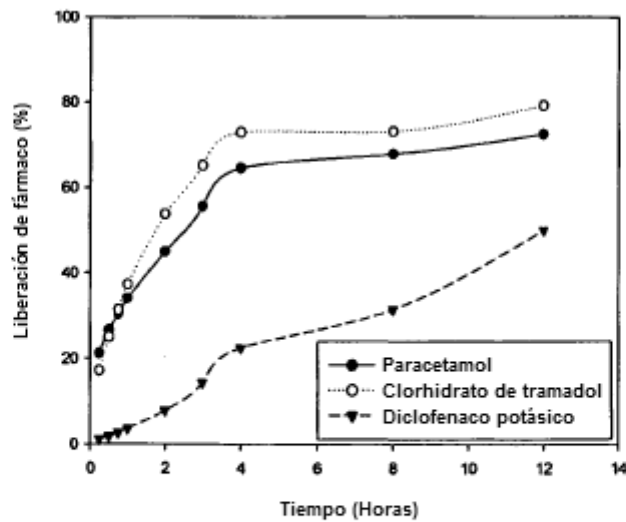
**Figura 22:** Perfiles de disolución típicos de los tres APIs que reflejan polímeros HEC y HPC a 45,31 mg y 90,6 mg respectivamente y la inclusión de sagú en las capas 1 y 2 (64,08 y 75,4 mg respectivamente) y PEO permanece a 50 mg a pH 6,8



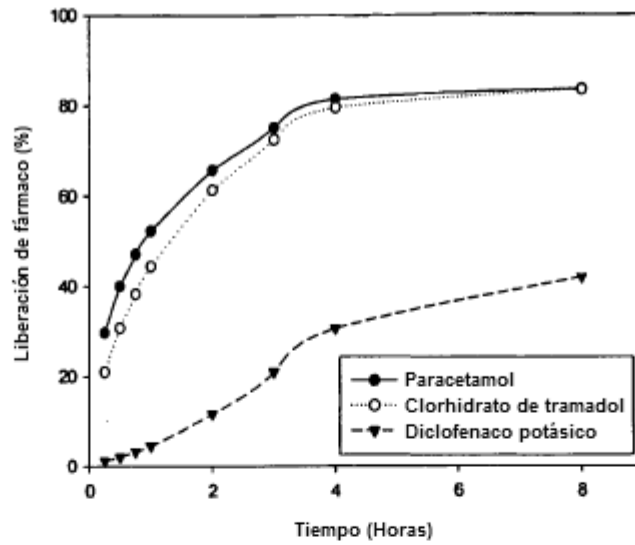
**Figura 23:** Perfiles de disolución típicos de los tres APIs que reflejan polímeros HEC y HPC a 45,31 mg y 90,6 mg respectivamente y la inclusión de sagú en las capas 1 y 2 (64,08 y 75,4 mg respectivamente) y PEO permanece a 75 mg (alginato incrementó a 18,75 mg) a pH 6,8



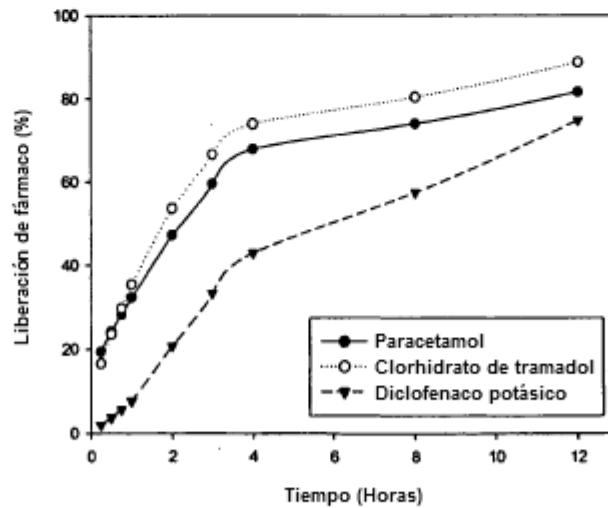
**Figura 24:** Los perfiles de disolución típicos de los tres APIs que reflejan polímeros HEC y HPC a 27,10 mg y 54,36 mg respectivamente y PEO a 100 mg a pH 6,8



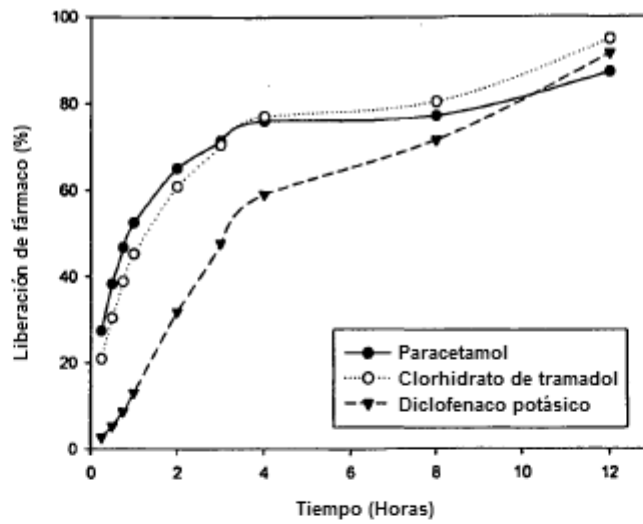
**Figura 25:** Los perfiles de disolución típicos de los tres APIs que reflejan polímeros HEC y HPC incrementados (54,38 mg y 108,72 mg respectivamente) (granulados) y PEO incrementado a 200 mg (mezclado) a pH 6,8



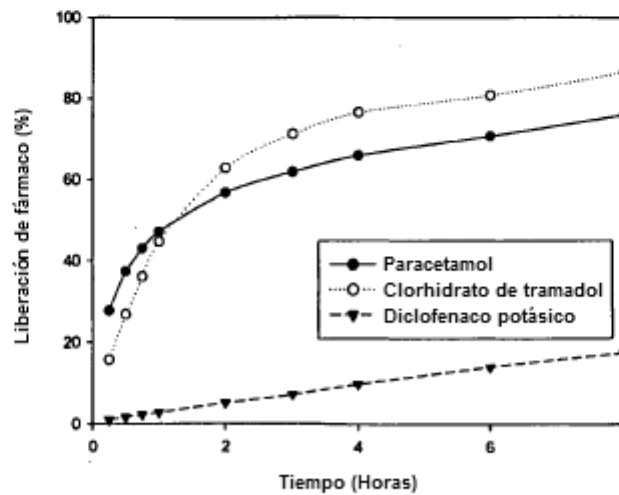
**Figura 26:** Perfiles de disolución típicos de los tres APIs que reflejan polímeros HEC y HPC incrementados (54,38 mg y 108,72 mg respectivamente) (mezclados) y PEO incrementado a 200 mg (mezclado) a pH 6,8



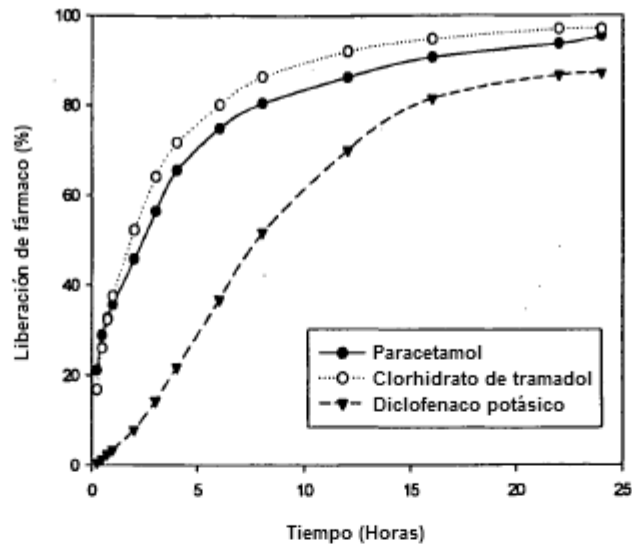
**Figura 27:** Perfiles de disolución típicos de los tres APIs que reflejan polímeros HEC y HPC incrementados (54,38 mg y 108,72 mg respectivamente) (granulados) y PEO mantenido a 100 mg (granulado) a pH 6,8



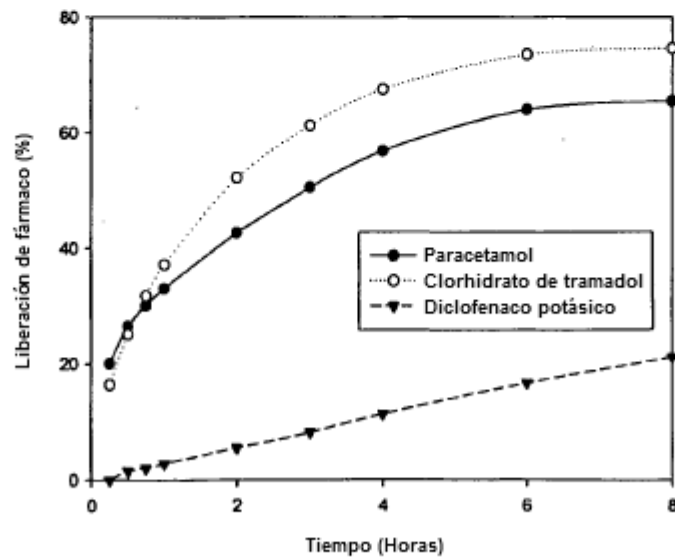
**Figura 28:** Perfiles de disolución de los tres APIs que reflejan polímeros HEC y HPC incrementados (54,38 mg y 108,72 mg respectivamente) (mezclados) y PEO se mantuvo a 100 mg (granulado) a pH 6,8



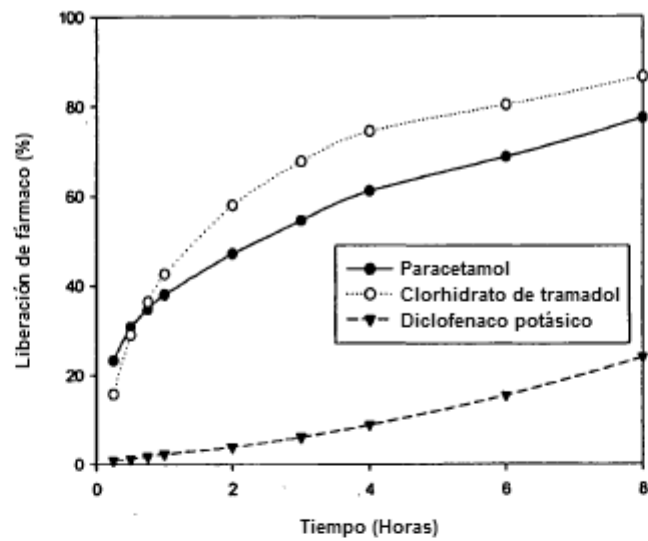
**Figura 29:** Perfiles de disolución de los tres APIs que reflejan 200 mg de LMW PEO a pH 6,8 durante 8 horas



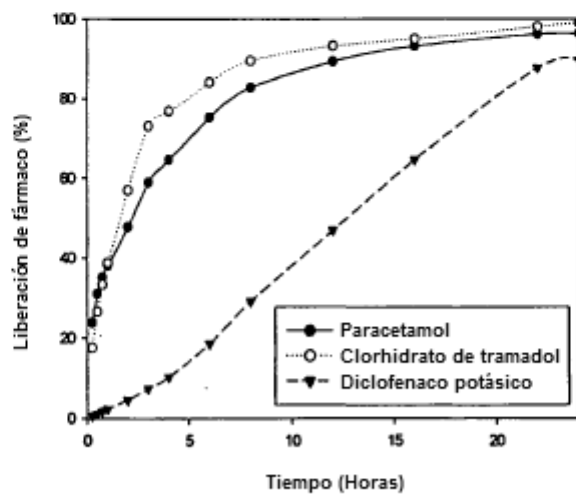
**Figura 30:** Perfiles de disolución típicos de los tres APIs que reflejan 200 mg de LMW PEO a pH 6,8 durante 24 horas



**Figura 31:** Perfiles de disolución típicos de los tres APIs que reflejan 300 mg de PEO a pH 6,8 durante 24 horas

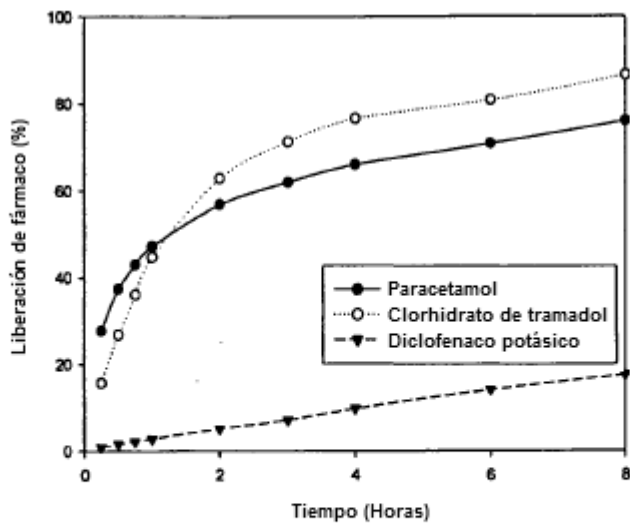


**Figura 32:** Perfiles de disolución típicos de los tres APIs que reflejan 400 mg de PEO a pH 6,8 durante 8 horas

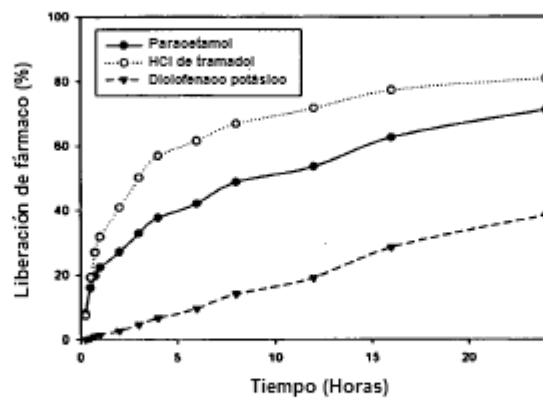


**Figura 33:** Perfiles de disolución típicos de los tres APIs que reflejan 400 mg de PEO a pH 6,8 durante 24 horas

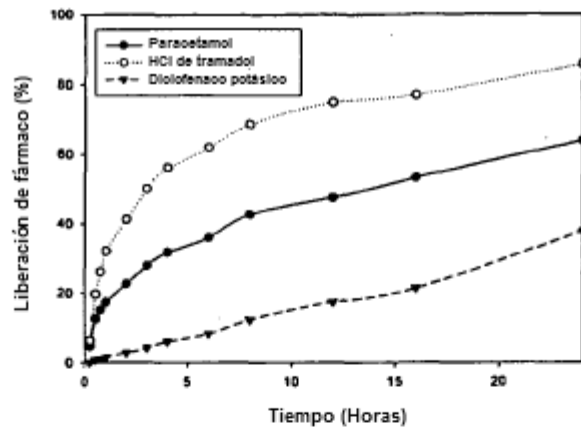




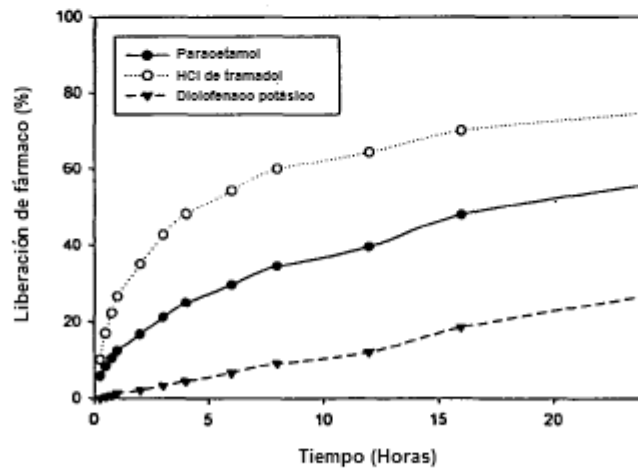
**Figura 34:** Perfiles de disolución típicos de los tres APIs que reflejan 500 mg de PEO a pH 6,8 durante 8 horas



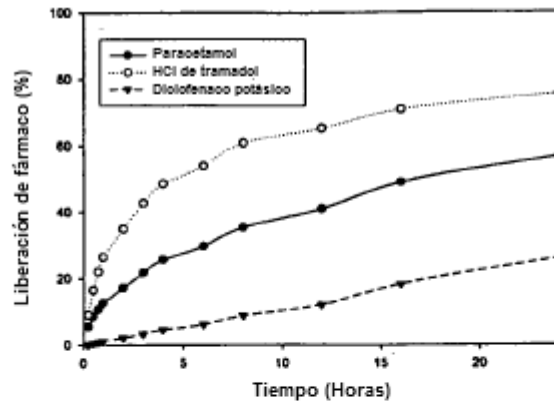
**Figura 35:** Perfiles de disolución típicos de los tres APIs que reflejan PEO en las capas exteriores a pH 6,8 durante 24 horas



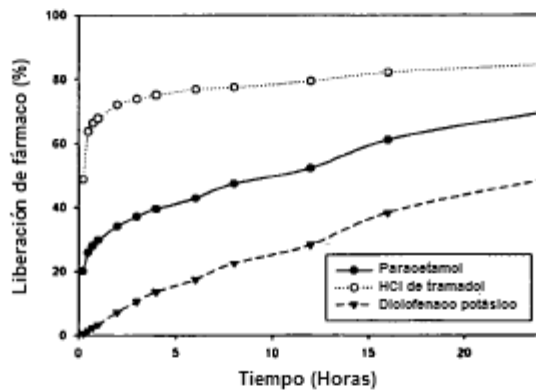
**Figura 36:** Perfiles de disolución típicos de los tres APIs que reflejan PEO y alginato/gluconato de zinc en las capas exteriores a pH 6,8 durante 24 horas



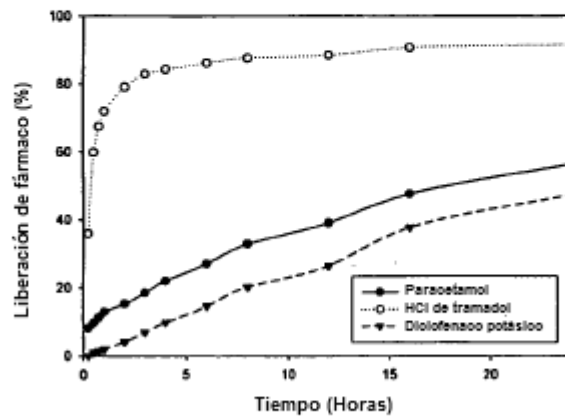
**Figura 37:** Perfiles de disolución típicos de los tres APIs que reflejan PEO y alginato/cloruro de calcio en las capas exteriores a pH 6,8 durante 24 horas



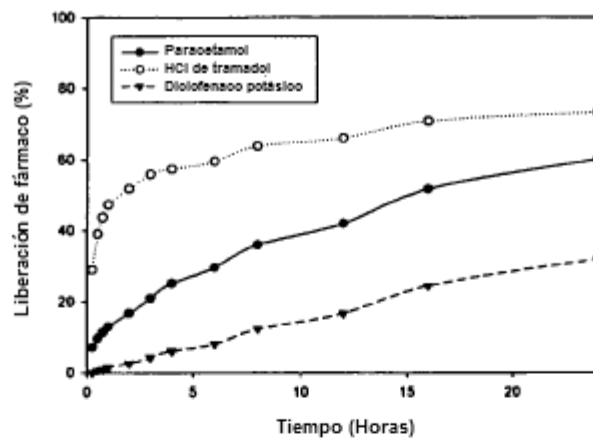
**Figura 38:** Perfiles de disolución típicos de los tres APIs que reflejan PEO y alginato/cloruro de calcio (50%) en las capas exteriores a pH 6,8 durante 24 horas



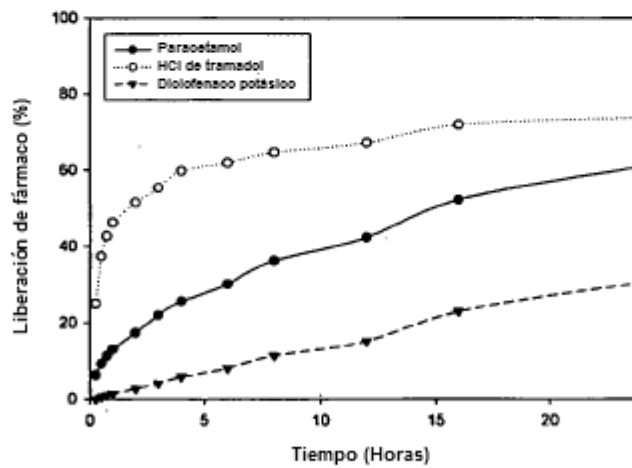
**Figura 39:** Perfiles de disolución de los tres APIs cada uno en una capa separada a pH 6,8 durante 24 horas.



**Figura 40:** Perfiles de disolución de los tres APIs cada uno en una capa separada con PEO a pH 6,8 durante 24 horas.



**Figura 41:** Perfiles de disolución típicos de los tres APIs cada uno en una capa separada con PEO y alginato/gluconato de zinc a pH 6,8 durante 24 horas



**Figura 42:** Perfiles de disolución típicos de los tres APIs cada uno en una capa separada con PEO y alginato/cloruro de calcio a pH 6,8 durante 24 horas