

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 779**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2009 E 09740619 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2362768**

54 Título: **Forma de dosificación oral de acetaminofeno/tramadol de liberación prolongada**

30 Prioridad:

27.10.2008 US 108618 P

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

15.09.2016

73 Titular/es:

**ALZA CORPORATION (100.0%)
700 Eubanks Drive
Vacaville, CA 95688, US**

72 Inventor/es:

**DAI, WEI-GUO;
DONG, LIANG-CHANG;
CHOI, TAE-HONG;
HWANG, SUNG JOO;
KIM, JAE HYUN y
LEE, DONG HO**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 582 779 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).

Forma de dosificación oral de acetaminofeno/tramadol de liberación prolongada**DESCRIPCIÓN**5 CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a la liberación prolongada de fármacos. En particular, la invención se refiere a formas de dosificación de liberación prolongada de una combinación de acetaminofeno y tramadol.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El dolor crónico, tal como el dolor de espalda y la exacerbación del dolor de la osteoartritis, es un problema importante de salud que causa graves sufrimientos personales, gran pérdida de la productividad económica, así como un coste tremendo directo e indirecto a la sociedad en su conjunto. Se estima que aproximadamente del 60 % al 80 % de los adultos en los Estados Unidos sufren lumbago crónico alguna vez en su vida. En la actualidad, con el envejecimiento de la población en muchos países, el dolor crónico es una preocupación creciente. Los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) se usan comúnmente para los tratamientos del dolor crónico, pero con una eficacia limitada. Además, los AINE se asocian frecuentemente con un riesgo importante para la salud, que incluye lesión gastrointestinal, ulceración, hemorragia, incluso la muerte. Por lo tanto, existe una necesidad médica de tratamientos mejorados para estos dolores crónicos.

El tramadol, (2-(dimetilaminometil)-1-(3-metoxifenil)-ciclohexano-1-ol, $C_{16}H_{25}NO_2$), es un analgésico de acción central, mientras que los AINE son de acción periférica. El modo de acción del tramadol no se comprende completamente, pero el resultado *in vivo* sugiere mecanismos duales: la unión de la molécula original y de su metabolito a los receptores mu-opioides y la inhibición débil de la recaptación de norepinefrina y serotonina. El acetaminofeno, (N-(4-hidroxifenil)acetamida, $C_8H_9NO_2$) (o "APAP"), por ejemplo, la marca que se conoce comúnmente como TYLENOL, ha sido un analgésico de primera elección para el tratamiento del dolor crónico durante muchos años. Aunque el mecanismo de acción del APAP sigue siendo incierto, parece ser, además, de mediación central, que involucra la inhibición selectiva de la síntesis de prostaglandinas en el SNC, la inhibición de la N-metil-D-aspartato o la síntesis del óxido nítrico mediada por la sustancia P y la inhibición de la liberación de la prostaglandina-E2 en la médula espinal.

El tramadol y el APAP se han combinado en la administración. La patente de Estados Unidos RE39221 describe que la combinación emplea menor cantidad de tanto el material de tramadol como de APAP de la que sería necesaria para producir la misma cantidad de analgesia que si cada uno se usara solo. Ortho-McNeil Pharmaceutical desarrolló una forma de dosificación oral de liberación inmediata patentada de la combinación de tramadol/APAP (37,5/325 mg) (ULTRACET), la cual se aprobó por la FDA en 2001 para el tratamiento de dolor agudo. Este producto no muestra efectos secundarios asociados al uso de AINE, tales como úlceras gastrointestinales o hemorragia. Además, los ensayos clínicos han demostrado efecto sinérgico de la combinación, que proporciona una mayor duración de acción que el APAP y un inicio de acción más rápido que el tramadol. Para ULTRACET, las dosis tienen que tomarse cada 4 a 6 horas.

El acetaminofeno (o APAP en el presente documento) (Mw 151,163 g/mol) y el tramadol (puede denominarse TRD en el presente documento) (Mw 263,375 g/mol) son bases débiles con valores de pKa de 9,38 y 9,41, respectivamente. La solubilidad acuosa del APAP es aproximadamente 14 mg/ml, mientras que el HCl de tramadol es muy soluble en agua. Después de la administración por vía oral, el APAP y el HCl de tramadol se absorben rápidamente, y ambos fármacos sufren metabolismo de primer paso significativo. Aunque la absorción del APAP tras la administración de las formas de dosificación de fármacos se produce principalmente en el intestino delgado, también parece haber una buena absorción en el colon. La forma de dosificación oral de liberación prolongada (ER) del APAP (TYLENOL[®] ER, por McNeil Consumer Healthcare) se empezó a comercializar en 1995. Este comprimido de matriz bi-capa se compone de 325 mg de APAP en la capa de liberación inmediata y 325 mg de APAP adicionales en la capa de liberación prolongada. La liberación prolongada del APAP se logra controlando la difusión del fármaco en la matriz de polímero hidrófilo.

En cuanto al tramadol, la biodisponibilidad de las actuales formas de dosificación de liberación prolongada del HCl de tramadol, ULTRAM[®] ER y el HCl de tramadol CONTRAMID[®] OAD, implica una absorción aceptable en el tubo gastrointestinal inferior. Estos dos productos proporcionan un control eficaz del dolor durante un periodo de 24 horas en una forma conveniente de una vez al día. El producto ULTRAM[®] ER tiene un núcleo recubierto con una mezcla de un polímero semipermeable y un potenciador de la permeabilidad soluble en agua. Una liberación graduada del HCl de tramadol del comprimido se logra controlando las membranas de recubrimiento. CONTRAMID[®] OAD es un comprimido de matriz con cubierta comprimida. La matriz del núcleo es el almidón de alta amilasa reticulado, que proporciona la liberación lenta, mientras que la capa comprimida confiere la liberación relativamente más rápida.

Sin embargo, hay problemas técnicos en el desarrollo de la forma de dosificación de liberación prolongada para la combinación de APAP/HCl de tramadol, usando tanto el enfoque de matriz de polímero hidrófilo como el de TYLENOL[®] ER o el enfoque de comprimido cubierto como el de ULTRAM[®] ER y CONTRAMID[®] OAD. Una absorción

rápida del fármaco no deseada con el sistema de matriz hidrófila se observa frecuentemente para fármacos muy solubles en agua, como el HCl de tramadol, debido a la rápida difusión del fármaco disuelto, a través de la red de gel hidrófilo. Además, la gran diferencia en la solubilidad en agua de los dos fármacos hace que el uso del recubrimiento para proporcionar liberación prolongada sea poco práctico para lograr una liberación sincronizada tanto del APAP como del HCl de tramadol. Se han hecho intentos de proporcionar la liberación prolongada del APAP y del tramadol, por ejemplo, documento WO2004026308 y la publicación de patente de EE.UU. US20040131671. Sin embargo, es difícil de lograr una liberación bien coordinada. Lo que se necesita es una forma de dosificación de liberación prolongada de tramadol y APAP que pueda ofrecer liberación sincronizada (o coordinada) de los dos fármacos durante un periodo de tiempo prolongado en el que el porcentaje de liberación en peso acumulativo de los dos fármacos no sea muy diferente.

SUMARIO

La presente invención proporciona un método y una forma de dosificación que tiene APAP y tramadol para la liberación prolongada. En la forma de dosificación de la presente invención, la interacción iónica del fármaco/polímero entre el tramadol y un polímero aniónico proporciona una liberación lenta de tramadol para producir una liberación coordinada de APAP y tramadol.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene APAP y un material de tramadol complejo en la que la composición presenta liberación sostenida coordinada tras la disolución como en la administración por vía oral en un paciente, produciendo la liberación acumulativa (es decir, cumulativa) coordinada de tramadol y la liberación acumulada de APAP en el tiempo. La composición puede ser un comprimido o una parte de un comprimido, que cuando se disgrega lentamente en el tubo gastrointestinal libera el tramadol y el APAP en un perfil de liberación coordinado. La composición incluye material de tramadol complejo y la formación de complejos se hace usando carragenina. El tramadol es preferentemente una sal de tramadol, más preferentemente una sal de clorhidrato (HCl).

En otro aspecto, la composición que contiene el material de tramadol complejo y el APAP producen la liberación sostenida durante un periodo de 4 a 12 horas y, especialmente de más de 6 a 12 horas, durante todo el periodo de administración sostenida para el que la forma de dosificación se diseña para tanto el tramadol como el APAP. Debe observarse que cuando un fármaco se aprueba por una autoridad sanitaria competente (por ejemplo, la USFDA) para el tratamiento de pacientes, la forma de dosificación se aprueba para una dosis que debe tomarse periódicamente, a intervalos de periodos de dosis. Por lo tanto, la solicitud y la aprobación de una forma de dosificación especifican tales periodos de dosis para los que está diseñada la forma de dosificación.

En un aspecto, la invención proporciona un método de preparación de una forma de dosificación de una composición farmacéutica, en la que el método incluye las etapas de formar un material de tramadol complejo y formar una forma compactada que incluye el material de tramadol complejo y el APAP. La forma compactada presenta liberación sostenida coordinada tras la administración por vía oral en un paciente produciendo la liberación acumulativa coordinada de tramadol y la liberación acumulada del APAP con el tiempo. La composición puede ser un comprimido o parte (tal como una capa) de un comprimido, que proporciona la liberación prolongada sostenida coordinada (ER) de tramadol y APAP. En un aspecto, una forma de dosificación puede ser un comprimido bi-capa en el que dos capas están unidas una a la otra: una capa de liberación prolongada (ER) que contiene APAP y un complejo de tramadol y una capa de liberación inmediata (IR) que contiene APAP y un tramadol complejo. En otro aspecto, una forma de dosificación puede incluir un material de ER que contiene APAP y un complejo de tramadol rodeado por todos lados o intercalado en ambos lados por una capa de IR de APAP y un tramadol complejo.

En un aspecto, la invención proporciona el uso de un material de tramadol complejo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dolor, y un material de tramadol complejo para su uso en un método de tratamiento del dolor con el medicamento. El medicamento contiene un material de tramadol complejo y APAP, el medicamento presenta liberación sostenida coordinada del tramadol y del APAP tras su disolución como en la administración por vía oral del medicamento en un paciente produciendo la liberación cumulativa coordinada de tramadol y la liberación acumulada de APAP en el tiempo.

Los presentes inventores han encontrado que ciertos polímeros amónicos, especialmente las carrageninas, disminuyen la solubilidad del fármaco y la difusividad o disolución, conduciendo a una liberación prolongada sostenida de tramadol. Por lo tanto, la combinación de APAP con tramadol complejada con carragenina produjo una liberación sostenida de tramadol que coincide estrechamente con el perfil de liberación del APAP en términos de porcentaje de liberación cumulativa de los fármacos. Esta administración coordinada de los dos fármacos en un periodo prolongado de tiempo ofrece ventajas significativas sobre las formas de dosificación previamente disponibles que requieren dosis frecuentes y la gran fluctuación de la concentración plasmática de APAP y tramadol. La liberación de fármacos a partir de una formulación de liberación sostenida o prolongada depende de la liberación controlada de dos fármacos diferentes, uno de los cuales es normalmente más rápido que el otro si no se controla. Es impredecible que un fármaco que se libera rápidamente pueda retrasarse en la liberación para que coincida con la liberación de un fármaco de liberación relativamente lenta. Por lo tanto, es sorprendente que el uso de un polímero complejante aniónico seleccionado, especialmente la carragenina, nos permita lograr la liberación prolongada en la

que las liberaciones de APAP y tramadol estén próximas a coincidir. Los presentes inventores encontraron que la formación de complejos puede modificar la cinética de liberación, de liberación fickiana ($n \approx 0,45$ en la ecuación de Korsmeyer) a liberación mayor de orden cero (n se aproxima a 1 en la ecuación de Korsmeyer) y frenar además la velocidad de liberación. Por lo tanto, la formación del complejo de tramadol con carragenina, especialmente la carragenina lambda, reducirá el intervalo de la velocidad de liberación para el tramadol y el APAP, sincronizando así sus velocidades de liberación. La formulación puede contener preferentemente otros dos excipientes, PEO y HPMC K4M como agente retardador de la liberación con el agente complejante, la carragenina. Sin PEO, la mezcla compleja es más difícil de comprimir en comprimidos, debido a la laminación y/o decapado, y es difícil lograr la dureza adecuada cuando se comprime. Además, el comprimido de ER comprimido sin PEO mostró menos características de cinética de orden cero en la disolución que aquellos con PEO, incluso si los fármacos se sincronizan con complejación de carragenina. Por lo tanto, el PEO ayuda a proporcionar cinética de liberación de APAP y tramadol que están próximas al orden cero y también a proporcionar una mejor compresibilidad y factibilidad de fabricación. También se ha encontrado que el HPMC K4M contribuyó a la compresibilidad de comprimidos y mejoró una liberación sostenida de tanto el APAP como el tramadol.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1A ilustra una vista seccional en la porción de una forma de dosificación de comprimido bi-capa de APAP y tramadol según la presente invención.

La FIG. 1B ilustra una vista en sección transversal a través de otra realización de una forma de dosificación en comprimido de APAP y tramadol en la que una capa de ER está rodeada por una capa de IR según la presente invención.

La FIG. 1C ilustra una vista en sección transversal a través de otra realización de una forma de dosificación en comprimido de APAP y tramadol según la presente invención, en la que una capa de ER se intercala entre capas de material de IR.

La FIG. 2 muestra el perfil de liberación de la combinación APAP/tramadol de una matriz en la que el tramadol está en forma de complejo y una que no está en forma de complejo.

Las FIGs. 3, 4 y 5 muestran los perfiles de liberación de las formulaciones C, D y E, respectivamente, que tienen diferentes cantidades de hidroxipropilmetilcelulosa K4M (HPMC K4M).

La FIG. 6 muestra el T_{80} para APAP y la relación de duración para el tramadol para ilustrar el efecto de HPMC.

Las FIGs. 7A y 7B muestran los perfiles de liberación del tramadol y APAP para la composición F y G, respectivamente, que ilustran el efecto de tener y no tener un complejo de tramadol y carragenina.

La FIG. 8 es un perfil de liberación gráfico de APAP para 4 formulaciones F-N.º 2 a F-N.º 5 que tienen rellenos tales como lactosa, AEROSIL y poli(óxido de etileno).

La FIG. 9 es un perfil de liberación gráfico de HCl de tramadol para las 4 formulaciones F-N.º 2 a F-N.º 5 de la FIG. 8 que tienen rellenos tales como lactosa, AEROSIL y poli(óxido de etileno).

La FIG. 10 es un perfil de liberación gráfico de APAP para las 4 formulaciones F-N.º 2 a F-N.º 5 de la FIG. 8 que tienen rellenos tales como lactosa, AEROSIL y poli(óxido de etileno) con la suposición de una forma de dosificación bi-capa de IR y ER.

La FIG. 11 es un perfil de liberación gráfico de HCl de tramadol para las 4 formulaciones F-N.º 2 a F-N.º 5 de la FIG. 8 que tienen rellenos tales como lactosa, AEROSIL y poli(óxido de etileno) con la suposición de una forma de dosificación bi-capa de IR y ER.

La FIG. 12 es un perfil de liberación gráfico de APAP y HCl de tramadol de la formulación F-N.º 6.

La FIG. 13 es un perfil de liberación gráfico de APAP y HCl de tramadol de la formulación F-N.º 6 con la suposición de una forma de dosificación bi-capa de IR y ER.

La FIG. 14 es un perfil de liberación gráfico de APAP de la formulación F-N.º 7 y la formulación F-N.º 8.

La FIG. 15 es un perfil de liberación gráfico de HCl de tramadol de la formulación F-N.º 7 y la formulación F-N.º 8.

La FIG. 16 es un perfil de liberación gráfico de APAP de la formulación F-N.º 7 y la formulación F-N.º 8 con la suposición de una forma de dosificación bi-capa de IR y ER.

La FIG. 17 es un perfil de liberación gráfico de HCl de tramadol de la formulación F-N.º 7 y la formulación F-N.º 8 con

la suposición de una forma de dosificación bi-capa de IR y ER.

La FIG. 18 es un perfil de liberación gráfico de APAP de la formulación F-N.º 7, la formulación F-N.º 9 y la formulación F-N.º 10,

5 La FIG. 19 es un perfil de liberación gráfico de HCl de tramadol de la formulación F-N.º 7, la formulación F-N.º 9 y la formulación F-N.º 10,

10 La FIG. 20 es un perfil de liberación gráfico de APAP de la formulación F-N.º 7, la formulación F-N.º 9 y la formulación F-N.º 10 con la suposición de una forma de dosificación bi-capa de IR y ER.

La FIG. 21 es un perfil de liberación gráfico de HCl de tramadol de la formulación F-N.º 7, la formulación F-N.º 9 y la formulación F-N.º 10 con la suposición de una forma de dosificación bi-capa de IR y ER.

15 La FIG. 22 es un perfil de liberación gráfico de APAP de la formulación F-N.º 10, la formulación F-N.º 11 y la formulación F-N.º 12.

20 La FIG. 23 es un perfil de liberación gráfico de HCl de tramadol de la formulación F-N.º 10, la formulación F-N.º 11 y la formulación F-N.º 12.

La FIG. 24 es un perfil de liberación gráfico de APAP de la formulación F-N.º 10, la formulación F-N.º 11 y la formulación F-N.º 12 con la suposición de una forma de dosificación bi-capa de IR y ER.

25 La FIG. 25 es un perfil de liberación gráfico de HCl de tramadol de la formulación F-N.º 10, la formulación F-N.º 11 y la formulación F-N.º 12 con la suposición de una forma de dosificación bi-capa de IR y ER.

La FIG. 26 es un perfil de liberación gráfico de APAP de la formulación F-N.º 10 en tampones de diferente pH y agua destilada.

30 La FIG. 27 es un perfil de liberación gráfico de HCl de tramadol de la formulación F-N.º 10 en tampones de diferente pH y agua destilada.

La FIG. 28 es un perfil de liberación gráfico de APAP de la formulación F-N.º 10 en tampones de diferente pH y agua destilada con la suposición de una forma de dosificación bi-capa de IR y ER.

35 La FIG. 29 es un perfil de liberación gráfico de HCl de tramadol de la formulación F-N.º 10 en tampones de diferente pH y agua destilada con la suposición de una forma de dosificación bi-capa de IR y ER.

40 La FIG. 30 es un perfil de liberación gráfico de APAP de la formulación F-N.º 7 a diferente velocidad (rpm) de agitación en disolución.

La FIG. 31 es un perfil de liberación gráfico de HCl de tramadol de la formulación F-N.º 7 a diferente velocidad (rpm) de agitación en disolución.

45 La FIG. 32 es un perfil de liberación gráfico de APAP de la formulación F-N.º 7 a diferente velocidad (rpm) de agitación en disolución con la suposición de una forma de dosificación bi-capa de IR y ER.

La FIG. 33 es un perfil de liberación gráfico de HCl de tramadol de la formulación F-N.º 7 a diferente velocidad (rpm) de agitación en disolución con la suposición de una forma de dosificación bi-capa de IR y ER.

50 La FIG. 34 muestra los perfiles de disolución para la F-N.º 13 para (a) APAP y (b) HCl de tramadol de F-N.º 13 a 50 rpm en tampón de pH 1,2 durante las primeras 2 horas y tampón de pH 6,8 de 2 a 12 horas.

55 La FIG. 35 muestra un diagrama de flujo para el proceso de fabricación para preparar la realización del comprimido bi-capa de F-N.º 13.

La FIG. 36 muestra una representación gráfica de una porción de los perfiles de concentración-tiempo en plasma medios de tramadol tras administraciones por vía múltiples de comprimidos ULTRACET y comprimidos ER de la presente invención

60 La FIG. 37 muestra una representación gráfica de una porción de los perfiles de concentración-tiempo en plasma medios de APAP tras administraciones por vía múltiples de comprimidos ULTRACET y comprimidos ER de la presente invención

65

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención se refiere a una forma de dosificación que ofrece la administración coordinada de APAP y tramadol a un paciente mediante administración por vía oral. Más específicamente, la presente invención se refiere a una forma de dosificación que ofrece la administración coordinada de APAP y tramadol a un paciente a través del tubo gastrointestinal en una administración prolongada durante la cual la forma de dosificación se disgrega y los fármacos son liberados gradualmente durante un periodo de tiempo prolongado.

En la descripción de la presente invención se emplearán los siguientes términos, y tienen por objeto definirse como se indica a continuación. Como se usa en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen las referencias en plural, a menos que el contenido del texto dicte claramente lo contrario.

Como se usa en el presente documento, el término “tramadol”, a menos que se especifique lo contrario en el contenido, puede significar la base de tramadol, la sal de tramadol o un derivado de tramadol que tienen una propiedad catiónica para formar el complejo con la carragenina por interacción iónica. La cantidad de tramadol mencionada en el presente documento se refiere al equivalente de HCl de tramadol.

“Agente biológicamente activo” se entenderá en su sentido más amplio como cualquier material que se destina a producir algún efecto biológico, beneficioso, terapéutico, u otro previsto, tal como potenciar la penetración, alivio del dolor y anticoncepción. Como se usa en el presente documento, el término “fármaco” se refiere a cualquier material que se destina a producir algún efecto biológico, beneficioso, terapéutico, u otro previsto.

La FIG. 1A es una interpretación artística, esquemática, de la sección transversal de un comprimido bi-capa, es decir, un comprimido que tiene dos capas. En un comprimido bi-capa, las dos capas pueden estar en contacto directo e íntimo, como cuando una capa está encima de otra capa. En una realización, el comprimido 20 incluye una capa de liberación prolongada (ER) 24 (que incluye partículas del complejo de tramadol 28) conectada junto con una capa de liberación inmediata (IR) 22. La forma de dosificación tiene solo dos capas con los principios activos farmacéuticos (API) (APAP y tramadol). En otra realización, la estructura mostrada en la FIG. 1A puede ser una porción de toda la sección transversal de una forma mostrada en la FIG. 1B. La forma puede ser una forma de píldora tradicional, forma de comprimido alargado, forma esférica, forma de pepino, etc., que por conveniencia en el presente documento se denomina “comprimido”, a menos que la palabra “comprimido” se especifique que es de otra manera con especificidad. En la forma mostrada en la FIG. 1B, el comprimido 30 incluye una capa de liberación prolongada (ER) 24 (que incluye partículas del complejo de tramadol 28) rodeada por una capa de liberación inmediata (IR) 22. Así, el material ER puede ser un núcleo (preferentemente en forma de capa o en forma de comprimido) rodeado por una capa de IR. Además, el comprimido puede tener una capa de ER intercalada entre dos capas de IR, como el comprimido 40 mostrado en la FIG. 1C. El comprimido de cualquier forma puede incluir adicionalmente un recubrimiento exterior (o capa, aunque no se muestra en las FIGs. 1A-1C). El recubrimiento exterior puede rodear la capa de IR 22 y cualquier material de ER que no esté rodeado por la capa de IR.

En un aspecto, una forma de dosificación de la presente invención incluye una forma compactada sólida que libera el APAP y el tramadol lentamente durante un periodo de tiempo en liberación prolongada. Por ejemplo, la forma de dosificación compactada sólida puede ser de una capa de un comprimido bi-capa o núcleo que está rodeado por una capa exterior de liberación rápida (o de liberación inmediata). Generalmente, la forma compactada sólida incluye un material de tramadol complejo que libera lentamente el resto activo de tramadol en el tubo gastrointestinal y se absorbe. La formación de complejos de carragenina con un fármaco básico se describe en Aguzzi et al., “Influence of Complex solubility on Formulaciones based on Lambda Carrageenan and Basic Drugs”, AAPS PharmSciTech 2002; 3(3) Artículo 27.

El material de tramadol complejo incluye un material de tramadol, que puede ser base de tramadol o una sal o éster del mismo. El material de tramadol es uno cualquiera de (1R, 2R o 1S, 2S)-(dimetilaminometil)-1-(3-metoxifenil)-ciclohexanol (tramadol), su derivado de N-óxido (“N-óxido de tramadol”) y su derivado O-desmetilo (“O-desmetiltramadol”) o mezclas de los mismos. También incluye los estereoisómeros individuales, mezclas de estereoisómeros, que incluyen los racematos, sales farmacéuticamente aceptables de las aminas, tales como la sal de clorhidrato, citrato, acetato, solvatos y polimorfos del material de tramadol. El tramadol está disponible comercialmente de Grunenthal. Los métodos de preparación del tramadol se conocen en la técnica, por ejemplo, como se describe en la patente de EE.UU. N.º 3.652.589 y el documento RE39221, que se incorporan en el presente documento por referencia. El O-desmetiltramadol se prepara tratando el tramadol como una base libre en condiciones de reacción de O-desmetilación, por ejemplo, haciéndolo reaccionar con una base fuerte tal como NaOH o KOH, tiofenol y dietilenglicol (DEG) con calentamiento a reflujo. Véase Wildes et al., J. Org. Chem., 36, 721 (1971). El HCl de tramadol se prefiere como el material de tramadol para formar complejos con el polímero aniónico. Se contempla que el uso de la base de tramadol o diferentes sales en asociación con el tramadol, tales como diferentes sales de halógeno, etc., de tramadol, no afectarán mucho la formación del complejo del tramadol con la carragenina y, por lo tanto, no producirá una diferencia significativa en la velocidad de liberación del comprimido de ER resultante. Un experto en la materia será capaz de ajustar la formulación en consecuencia basándose de la presente descripción sin demasiada experimentación.

Los polímeros que forman complejos son solubles en agua, formadores de gel y amónicos; contienen grupos laterales tales como sulfato, carboxilato, fosfato u otros grupos negativamente cargados que interactúan con el fármaco catiónico. Preferentemente, el polímero que forma complejo es un material basado en polisacáridos con grupos aniónicos laterales (en otras palabras, polisacáridos aniónicos, especialmente polisacárido sulfatado). Se prefiere especialmente la carragenina. Las carrageninas son polisacáridos sulfatados obtenidos a partir de algas marinas. Generalmente, los tipos de carrageninas incluyen kappa, iota y lambda, todas las cuales forman geles con agua a temperatura ambiente. Diferentes tipos de carrageninas podrían formar geles de características de suavidad o dureza diferentes. La formación de complejos de λ -carragenina con fármacos básicos se ha descrito por Aguzzi et al., (AAPS PharmSciTech 2002; 3(3) Artículo 27), incorporado por referencia en el presente documento.

Los polímeros que forman complejos son biocompatibles y no tóxicos. Son de un peso molecular suficientemente alto de forma que pueda prepararse un gel con el agente activo. Aunque no se desea quedar ligado a una teoría particular, se cree que el fármaco catiónico interactúa con los grupos laterales aniónicos del polímero aniónico y provocan las interacciones electrostáticas entre las cadenas de polímero, que provoca que las cadenas de polímero se posicionen de tal forma que hagan más lenta la penetración del disolvente polar (por ejemplo, agua) al tramadol. Generalmente, el MW de la carragenina lambda está de entre 100.000 ~ 500.000 Daltons. La carragenina lambda está comercialmente disponible en dos tipos según su viscosidad. Uno es VISCARIN[®] GP 109 de FMC (baja viscosidad, que tiene una viscosidad de aproximadamente 760 cPs medida a 37 °C con un índice de cizallamiento de 20 s⁻¹) y el otro es VISCARIN[®] GP 209 (alta densidad, que tiene una viscosidad de aproximadamente 1600 cPs medida a 37 °C con un índice de cizallamiento de 20 s⁻¹). En este estudio se encontró que VISCARIN[®] GP 109 fue más útil. El grado preferido de carragenina es carragenina lambda de bajo peso molecular. También pueden usarse otras carrageninas, tales como la carragenina kappa. La carragenina lambda se caracteriza por la mayor cantidad de grupos sulfato en comparación con los tipos kappa e iota análogos. Se ha demostrado que la carragenina lambda puede interactuar fuertemente con fármacos muy solubles y los presentes inventores han mostrado que interactúa muy bien con el tramadol. La siguiente tabla muestra que la carragenina es eficaz como agente complejante con el tramadol en el retardo de la liberación de tramadol.

Tabla 1. Formación de complejos con carragenina lambda para reducir el intervalo de la duración de liberación (relación de T₈₀)

	Matriz	A (no-complejo)	B(Lambda)	C(Kappa)	D(EC)
T ₈₀ (h) T ₈₀ ratio	Acetaminofeno	17.7	20.0	17.6	18.8
	Tramadol	7.3	14.3	8.6	8.7
		2.4	1.4	2.0	2.2
n	Acetaminofeno	0.658	0.708	0.524	0.672
	Tramadol	0.471	0.542	0.437	0.439

Como se muestra en la Tabla 1 anterior, la carragenina lambda tuvo el menor valor de la relación de T₈₀ (1,4). T₈₀ significa el momento cuando la disolución cumulativa de APAP (y de forma similar para el tramadol si el fármaco es el tramadol) alcanza el 80 %. La relación de T₈₀ significa (T₈₀ de APAP/T₈₀ de tramadol). El valor más bajo de la relación de T₈₀ (1,4) en la formulación de carragenina lambda significa que el intervalo de disolución entre dos principios activos farmacéuticos (API), es decir, los fármacos, se redujo eficazmente lo más posible en esta formulación. Para comparación, la relación de T₈₀ fue de 2,0 para la formulación con carragenina kappa, 2,2 para la formulación con etilcelulosa (EC) y 2,4 para la formulación no de complejo. Por lo tanto, la etilcelulosa también puede actuar de agente retardador, pero es menos efectiva que la carragenina. El exponente de difusión *n* (descrito más adelante) para la carragenina lambda también mostró más características de orden cero.

Otros materiales aniónicos que pueden usarse para formar complejos con el tramadol incluyen ácido alginico, carboximetilcelulosa, etc. Sin embargo, tales otros materiales aniónicos tienen fuerzas de complejación que son más débiles que la carragenina. Otros polisacáridos o polímeros sulfatados o sulfonados, que incluyen sulfato de dextrano o resina de intercambio catiónico fuerte (AMBERLITE IRP69), pueden ser un material aniónico para formar complejos con el tramadol.

En la formación del complejo de tramadol, la relación de peso del material de tramadol con el material polimérico aniónico (tal como la carragenina) oscila generalmente de aproximadamente 1:0,1 a aproximadamente 1:100, preferentemente aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:10.

En la forma de dosificación sólida compactada, el APAP y el material de tramadol están generalmente presentes en una relación de peso de APAP con respecto al material de tramadol de aproximadamente 20:1 a 1:1, preferentemente aproximadamente 5:1 a 10:1, incluso más preferentemente aproximadamente 6:1 a 9:1. Además, en una capa de liberación inmediata (IR), el APAP y el material de tramadol están generalmente presentes en una relación de peso de APAP con respecto al material de tramadol de aproximadamente 20:1 a 1:1, preferentemente aproximadamente 5:1 a 18:1, más preferentemente aproximadamente 10:1 a 16:1. Los presentes inventores han

5 encontrado que con relaciones de APAP con respecto a tramadol de tales intervalos fueron capaces de proporcionar una administración coordinada de los dos fármacos con tasas de liberación acumulativas en % en peso muy próximas en un único fármaco, proporcionando sustancialmente más del 30 % en peso de liberación acumulativa en el plazo de la primera hora desde la administración, y manteniéndose hasta aproximadamente 12 horas de liberación prolongada.

10 La capa de IR que puede usarse para unir al material ER puede incluir APAP, tramadol y excipientes tales como disgregantes, aglutinantes y cargas. Pueden usarse materiales tales como el estearato de magnesio, celulosa en polvo, almidón de maíz, almidón gelatinizado, almidón sódico. Los aglutinantes fácilmente solubles, tales como el almidón gelatinizado, la polivinilpirrolidona, la goma, etc., ayudan a mantener temporalmente los diferentes componentes juntos hasta que la formulación entra en un medio acuoso. Tales aglutinantes se solubilizarán rápidamente y permitirán que la capa de IR se deshaga, liberando los fármacos. Disgregantes tales como el glicolato sódico de almidón, la celulosa en polvo, la celulosa fibrosa y la sílice en polvo ayudan a que la capa se deshaga fácilmente y de manera más uniforme a medida que se disuelve el aglutinante. También pueden usarse lubricantes
15 tales como estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio.

20 Con respecto a la capa de ER, sin tener en cuenta la capa de IR junto a ella, los presentes inventores fueron capaces de lograr una liberación que, cuando la liberación acumulativa del tramadol es del 40 % en peso, la liberación acumulativa del APAP es inferior al 25 % en peso diferente de la liberación acumulativa del tramadol. Los presentes inventores también fueron capaces de lograr una liberación que, en la liberación sostenida empezando a partir de cuando la liberación acumulativa de tramadol es del 40 % en peso, el % en peso de la liberación acumulativa del APAP nunca es superior al 20 % en peso diferente del % en peso de la liberación acumulativa del tramadol. Los presentes inventores también fueron capaces de lograr una liberación que, cuando la liberación acumulativa (en % en peso) del tramadol es del 40 % en peso, la liberación acumulativa (en % en peso) del APAP
25 nunca es superior al 10 % en peso diferente de la liberación acumulativa (en % en peso) del tramadol. Los presentes inventores también fueron además capaces de lograr que, en la liberación sostenida después de la primera hora para una liberación sostenida de al menos 12 horas, el % en peso de liberación acumulativa de APAP nunca fuera más del 10 % en peso diferente del % en peso de liberación acumulativa del tramadol. Las liberaciones acumulativas de la liberación sostenida pueden determinarse por el método de la paleta con el Aparato II de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP II) a 37 °C a 50 rpm/900 ml *in vitro* en una solución de tampón para disolución a pH 6,8 (fluido intestinal simulado USP estándar, pero sin enzima).
30

35 La porción de un comprimido (tal como una de las capas de un comprimido bi- capa) según la presente invención se prepara preferentemente por un proceso de compresión de partículas, conteniendo las partículas o gránulos el principio activo farmacéutico y otros excipientes que pudieran estar presentes. Los materiales de la capa de liberación prolongada se comprimen dentro de una unidad compactada antes de cubrirse con una capa de liberación inmediata, tal como la mostrada en la FIG. 1A, etc. Estas partículas tienen preferentemente un diámetro de partícula promedio de aproximadamente 30 μ a 3000 μ , más preferentemente aproximadamente 100 μ a 1000 μ , y lo más preferentemente aproximadamente 150 μ a 400 μ . El término "diámetro de partícula" generalmente se refiere a la dimensión más grande de una partícula cuando la partícula no es de forma esférica.
40

45 Se prefiere que el complejo de tramadol tenga un tamaño de partícula con diámetro de partícula de aproximadamente 30 μ a 3000 μ , más preferentemente aproximadamente 100 μ a 900 μ , y lo más preferentemente aproximadamente 150 μ a 300 μ .

50 La capa de liberación prolongada o núcleo puede contener diversos materiales insolubles en agua como excipientes. Ejemplos de tales materiales insolubles en agua incluyen polímeros los cuales pueden ser polímeros hidrófobos. Ejemplos de materiales insolubles en agua útiles incluyen, pero no se limitan a, uno o más de etilcelulosa, butilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, y similares.

55 La capa de ER o núcleo puede producirse combinando los principios activos farmacéuticos y al menos un agente capaz de restringir la liberación del principio activo, y otros componentes. Por ejemplo, la capa de ER o núcleo puede contener una amplia variedad de excipientes, que incluyen diluyentes, deslizantes, aglutinantes, disolventes de granulación, agentes de granulación, agentes anti-agregación, tampones, lubricantes. Por ejemplo, diluyentes opcionales pueden incluir uno o más de azúcares tales como sacarosa, lactosa, manitol, glucosa; almidón; celulosa microcristalina; sorbitol, maltodextrina, sales de calcio y sal de sodio, tal como fosfato de calcio; sulfato de calcio; sulfato de sodio o sulfato anhidro similar; lactato cálcico; otro material de lactosa como lactosa anhidra; y lactosa monohidratada. Un diluyente preferido es la lactosa.

60 El (Los) aglutinante(s) puede(n) usarse para unir los materiales (tales como aquellos en el material ER) juntos. Aglutinantes adecuados pueden incluir uno o más de los siguientes materiales a modo de ejemplo poli(alcohol vínllico), ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico polivinilpirrolidona, sacarosa, sorbitol, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa, polietilenglicoles, goma arábiga, gelatina, agar, poli(óxido de etileno) (PEO), etc. La HPMC se usa preferentemente en la formulación ya que tiende a ayudar a prolongar el tiempo de liberación. La HPMC E5 tiene un MW mucho menor que la HPMC K4M y sirve de aglutinante. La viscosidad es aproximadamente 5 cps en disolución al 2 % para HPMC E5 y aproximadamente 4000 cps para
65

- HPMC K4M. Debido a la diferencia en la viscosidad, se prefiere HPMC E5 como aglutinante para la granulación de liberación inmediata (IR) y se prefiere HPMC K4M para la formulación de liberación prolongada. Otro material preferido es el poli(óxido de etileno). En la liberación del fármaco en una formulación, primero, el agua penetra en el polímero; entonces tiene lugar la relajación de las cadenas del polímero en respuesta a la penetración del agua.
- 5 Como resultado, las moléculas de fármaco difunden a través del polímero a medida que se hincha el material. Aglutinantes como la HPMC y el PEO también tienen la propiedad de formar un gel que impide la penetración de líquido al fármaco de tal manera que se retarde la liberación del fármaco de la formulación. Debido a sus altos MW y viscosidad, la HPMC y el PEO son útiles para las formulaciones de liberación prolongada.
- 10 Agentes lubricantes y anti-agregación incluyen, pero no se limitan a, uno o más de talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, sílice coloidal, ácido esteárico, ceras, aceite vegetal hidrogenado, polietilenglicoles, benzoato de sodio, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio y dl-leucina. Un lubricante útil es un material de sílice, por ejemplo, AEROSIL, que es un dióxido de silicio coloidal disponible comercialmente que es sílice pirogénica submicroscópica con tamaño de partícula de aproximadamente 15 nm.
- 15 Opcionalmente, pueden aplicarse uno o más recubrimientos exteriores sobre el comprimido para proporcionar protección durante el envasado, la manipulación y ayudar en el proceso de tragado. Tales recubrimientos exteriores preferentemente se disgregan rápidamente para permitir que la capa de liberación inmediata libere rápidamente los principios activos del interior. El recubrimiento puede incluir uno o más materiales de recubrimiento de comprimidos.
- 20 Materiales de recubrimiento adecuados incluyen gelatina, sacáridos (por ejemplo, monosacáridos, disacáridos, polisacáridos tales como el almidón, derivados de celulosa). Otros materiales de recubrimiento útiles incluyen alcoholes polihédricos tales como xilitol, manitol, sorbitol, polialquilenglicoles, y similares. Tales materiales de recubrimiento y los métodos de su uso son conocidos para aquellos expertos en la materia. Ejemplos de material de recubrimiento útil son SURELEASE y OPADRY (ambos disponibles de Colorcon, West Point, Pa, EE.UU.). El equipo
- 25 y el método de recubrimiento de un comprimido son muy conocidos en la técnica de fabricación de comprimidos. Además, opcionalmente, puede usarse material ceroso, tal como cera carnauba, como acabado superficial para proporcionar una superficie más brillante.
- 30 El proceso de producción del comprimido como forma de dosificación de la presente invención emplea técnicas tradicionales en la formación de un comprimido. En un aspecto, una capa de liberación prolongada se forma del material de liberación prolongada y luego se cubre con una capa de liberación inmediata, y, opcionalmente, se cubre con uno o más recubrimientos exteriores. El material de ER también puede ser un núcleo de un comprimido. El material de ER puede formarse comprimiendo las partículas del componente juntas en una forma compactada. Preferentemente, la forma compactada de una realización de la invención tiene una dureza de aproximadamente 4 a
- 35 20 KP/cm². Además, las formas en partículas o granuladas de los componentes pueden formarse por granulación en uno o más procesos de técnicas adecuadas, que pueden incluir granulación en granuladores de diversos tipos: un granulador de bajo cizallamiento, granulador de lecho fluido, granulador de alto cizallamiento, y similares.
- 40 Los comprimidos de la presente invención pueden prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica. Métodos convencionales para la producción de comprimidos incluyen compresión directa ("mezcla en seco"), granulación en seco seguida de compresión, y granulación en húmedo seguida de secado y compresión.
- 45 Preferentemente, el comprimido o una capa del comprimido se forma por el método de compresión directa, que implica compactar directamente una mezcla del principio activo. Por ejemplo, después de la mezcla, la mezcla en polvo se carga en una cavidad de la matriz de una prensa de comprimidos (tal como una prensa rotatoria), que prensa el material en forma de comprimido. Como se usa en el presente documento, el comprimido puede tener la forma de una forma alargada tradicional con sección transversal rectangular redondeada, una forma esférica, una forma de disco-píldora, y similares. Los materiales se comprimen en formas de comprimido a una dureza de preferentemente entre aproximadamente 2 y 6 KP, siendo un valor preferido aproximadamente 4 KP cuando el comprimido está seco. En la presente invención, las capas de IR o ER o los comprimidos se comprimieron mediante
- 50 el método de granulación en húmedo, y la dureza es de 6 KP o más.
- 55 Para las partículas que van a comprimirse, tras la producción de las partículas o gránulos, los materiales pueden secarse en condiciones suficientes para proporcionar gránulos que preferentemente no tienen más del 0,5 % en peso de agua. En la presente invención, el intervalo de LOD (pérdida por desecación) de gránulos de IR y ER produce un nivel de humedad de 1,0 % al 3,0 % después del secado. Los materiales pueden secarse a una temperatura preferida de aproximadamente 50 °C. El intervalo de la temperatura de secado es aproximadamente 40 °C a 50 °C, preferentemente para duraciones de tiempo adecuadas, por ejemplo, 12 - 16 horas para eliminar el líquido, tal como el disolvente y/o agua. A escala de laboratorio, el tiempo de secado es 12 -16 horas. A escala
- 60 industrial el tiempo de secado puede ser más corto, por ejemplo, de aproximadamente 0,5 a 2 horas usando una secadora de lecho fluido.
- 65 En un comprimido bi-capa, una capa puede depositarse sobre la otra capa, por ejemplo, una capa de material IR puede depositarse o unirse sobre una capa de ER o viceversa. Similarmente, una forma de dosificación con una capa de ER intercalada entre dos capas de material de IR puede formarse con el mismo método. Similarmente, una capa circundante de material de IR puede depositarse sobre un núcleo para formar un comprimido de ER con una

capa de IR que rodea el núcleo de ER de manera que el comprimido pueda proporcionar liberación inmediata, además de liberación sostenida, para el alivio terapéutico del paciente.

Los equipos y métodos de formación de comprimidos con capas o comprimidos con una capa que rodea a un núcleo sólido en la fabricación de comprimidos son muy conocidos en la técnica. Por ejemplo, la capa de liberación inmediata sobre el núcleo del núcleo de liberación prolongada puede lograrse mediante una variedad de procesos de granulación. Además, un comprimido bi-capa puede prepararse usando una prensa que forma una bi-capa. Una manera de formar un comprimido bi-capa es comprimir gránulos o partículas para una capa (por ejemplo, el material de ER) en una capa y luego comprimir los gránulos o partículas para la otra capa (por ejemplo, el material de IR) sobre la misma para formar una estructura tipo comprimido bi-capa. Para formar un comprimido tri-capa, la tercera capa (por ejemplo, una capa de IR) puede comprimirse sobre el lado seleccionado (por ejemplo, el lado de ER) de la estructura similar al comprimido bi-capa.

Generalmente, del principio activo en el comprimido completo de la presente invención, aproximadamente el 30 % en peso al 90 % en peso, preferentemente aproximadamente el 40 % en peso al 80 % en peso, más preferentemente aproximadamente el 50 % en peso al 70 % en peso, del APAP está en el núcleo de ER del comprimido. Por otra parte, generalmente, aproximadamente el 30 % en peso al 100 % en peso, preferentemente aproximadamente el 50 % en peso al 90 % en peso, más preferentemente aproximadamente el 60 % en peso al 80 % en peso, del tramadol está en el núcleo de ER del comprimido. El equilibrio de los principios activos de APAP y tramadol puede estar en la capa de IR próxima a la capa de ER, para proporcionar una elevación rápida del nivel en suero de los fármacos para efecto terapéutico.

Procedimientos y equipo

Lo siguiente establece el equipo a modo de ejemplo típico y los procedimientos que pueden usarse para hacer, evaluar y usar las formas de dosificación de la presente invención. La carragenina lambda (λ) se menciona como ejemplo ilustrativo. Se prepararon matrices de comprimidos por el método de granulación en húmedo. La composición detallada de las diversas formulaciones se da en las tablas que se presentarán a continuación. En general, en el proceso de preparación de la forma de dosificación, el HCl de tramadol se disolvió en disolución etanólica al 60 % (1:1,5; p/v), y el complejo se preparó añadiendo λ -carragenina lentamente a la disolución de HCl de tramadol resultante, con mezclado en un recipiente de boca ancha usando un agitador. Entonces, polvos premezclados de APAP/HPMC se mezclaron con el complejo para obtener una pasta húmeda consistente. La pasta se pasó a través de un tamiz de malla 1,0 mm, seguido de secado a 45 °C durante la noche. Los gránulos secos se pasaron a través de un tamiz de malla 1,0 mm y entonces se mezclaron con los polímeros formadores de matriz y otros excipientes que incluyen estearato de Mg. Se comprimieron comprimidos de aproximadamente 600 mg de peso cada uno a partir de estos gránulos usando una prensa de comprimidos rotatoria equipada con un punzón ovalado de 19,5 mm x 8,5 mm y un conjunto de matrices. La fuerza de compresión fue aproximadamente 20 KN y la dureza y el espesor de los comprimidos fueron aproximadamente 7-10 PK y 3,9 mm, respectivamente. Todas las preparaciones se almacenaron en recipientes herméticos a temperatura ambiente para su estudio adicional.

Se usó la mezcladora K5SS (Kitchen Aid, EE.UU.) para mezclar y amasar los principios activos y los excipientes. Se usó la granuladora AR400 tipo FGS (Erweka, Alemania) para la granulación y el tamizado de los compuestos. Se usó la prensa de comprimidos rotatoria ZP198 (Shanghai Tianhe Pharmaceutical Machinery Co., Ltd., China) para comprimir los comprimidos, respectivamente. Se usó el sistema de disolución VK7000 (VANKEL, Alemania) para las pruebas de disolución *in vitro* de los comprimidos, y se usó LC-10A HPLC de SHIMADZU para el análisis cuantitativo. Puede usarse comprobador de la disolución tanto para el método USP I (canasta) como para el método USP II (paleta). La descripción de los métodos de disolución USP puede encontrarse en "Dissolution", The United States Pharmacopeia, 30th. ed., pp. 277-284, The United States Pharmacopeia Convention, Rockville, MD (2007). Se conoce en la técnica que las pruebas de disolución tales como USP I y USP II dan una predicción razonable de la disolución de los fármacos *in vivo* en el tubo gastrointestinal de un paciente humano. La FDA ha añadido la disolución USP como una de las pruebas requeridas para el desarrollo de formulaciones orales, debido a los éxitos de la correlación entre *in vitro/in vivo*. Véase, por ejemplo, (1) Dressman, Jennifer B.; Amidon, Gordon L.; Reppas, Christos; Shah, Vinod P, Resumen de "Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms", Pharmaceutical Research (1998), 15(1), 11-22, Plenum Publishing Corp.; (2) Shah, Vinod P., Resumen de "The role of dissolution testing in the regulation of pharmaceuticals: the FDA perspective", Pharmaceutical Dissolution Testing, (2005), 81-96, Taylor & Francis, Boca Raton, Florida; y (3) Uppoor, V. R. S., Resumen de "Regulatory perspectives on *in vitro* (dissolution)/*in vivo* (bioavailability) correlations", Office of Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics, FDA, CDER, Rockville, MD, EE.UU., Journal of Controlled Release (2001), 72(1-3), 127-132, Elsevier Science Ireland Ltd.

Una carragenina típica es la carragenina- λ . Las carrageninas- λ (VISCARIN[®] GP109, VISCARIN[®] GP209) se obtuvieron de FMC BioPolymers. HPMC 2910 (METHOCEL[®] K4M), HPMC 2208 (METHOCEL[™] E5, METHOCEL[™] E15) y el poli(óxido de etileno) (POLYOX[®] WSR N12K) se proporcionaron por COLORCON.

Los estudios de liberación del fármaco *in vitro* de los comprimidos de matriz preparados se realizaron durante un periodo de 12 horas con un sistema de disolución VK7000 según el método USP II (paletas) bajo condición de 50-

100 rpm/900 ml a $37 \pm 0,5$ °C con medios de disolución (disolución de tampón a pH 1,2, pH 4,0, pH 6,8 y agua destilada, preparada según USP). El tampón de pH 6,8 tuvo la misma composición que el fluido intestinal simulado (SIF) de USP sin enzima, y el tampón de pH 1,2 tuvo la misma composición que el fluido gástrico simulado (SGF) de USP sin enzima; el tampón de pH 4,0 se preparó con 0,05 mol/l de ácido acético y 0,05 mol/l de acetato de sodio y se ajustó a pH 4,0. La muestra de los medios de disolución (disolución de tampón de pH 1,2, pH 4,0, pH 6,8 y agua destilada) se tomó a intervalos regulares para filtrarse por una membrana de 0,45 µm y las concentraciones de tanto el HCl de tramadol como el APAP en el medio de liberación se midieron por una HPLC, cuyas condiciones son las que siguen. Se usó Xterra RP8 (4,6 x 5,0 mm, 5 µm, Waters, EE.UU.) como columna para el análisis por HPLC, y se usó disolución acuosa al 0,5 % de de NaCl/metanol (85/15) como fase móvil. El caudal de la fase móvil fue 1 ml/min y el volumen de inyección fue 10 µl. Se usó el detector SHIMADZU SPD-10A UV como detector y la longitud de onda de detección se estableció en 275 nm.

Las cantidades de fármaco presentes en las muestras se calcularon usando curvas de calibración apropiadas construidas a partir de patrones de referencia. El fármaco disuelto en el periodo de tiempo específico se representó como el porcentaje de liberación frente a la curva de tiempo. Los datos de disolución se ajustaron según la siguiente ecuación exponencial bien conocida (ecuación de Korsmeyer en el modelado matemático), que se usa en la técnica para describir el comportamiento de la liberación del fármaco de sistemas poliméricos.

$$M_t/M_\infty = kt^n$$

en la que M_t/M_∞ es la liberación del fármaco fraccionaria en el tiempo t , k es una constante de la velocidad de liberación que incorpora los sistemas poliméricos macromoleculares y el fármaco, y la magnitud del exponente de liberación " n " es el exponente de difusión indicativo del mecanismo de liberación del fármaco. El valor de n para un comprimido $n = 0,45$ indica un tipo de liberación fickiana clásica (caso I, liberación del fármaco controlada por la difusión), $0,45 < n < 0,89$ para no fickiana (anómala, difusión del fármaco y liberación por erosión del polímero), $n = 0,89$ para el caso II (orden cero, liberación controlada por la erosión) y $n > 0,89$ para el tipo de liberación de supercaso II. El transporte anómalo (no fickiano) se refiere a una combinación de tanto liberación del fármaco controlada por difusión como por erosión.

También se usaron aproximaciones independientes del modelo (es decir, eficiencia de la disolución (DE) y tiempo de disolución medio (MDT)) para comparar las diferencias en el grado y la velocidad de liberación del fármaco entre las fórmulas preparadas, y traducir la diferencia de perfil en un valor único:

$$DE (\%) = 100 \times \frac{\text{Área Debajo de la curva de disolución (disolución, 0-12h)}}{(100\% \times 12h)}$$

que se define como el área bajo la curva de disolución hasta un cierto tiempo, t , expresado como un porcentaje del área del rectángulo descrito por el 100 % de disolución al mismo tiempo. MDT es una medida de la velocidad de disolución: cuanto más alto sea el MDT, más lenta es la velocidad de liberación.

$$MDT = \frac{\sum_{i=1}^{i=n} t_{mid} \times \Delta M}{\sum_{i=1}^{i=n} \Delta M}$$

en la que i es la variable del número de muestra de la disolución, n es el número de tiempos de muestra de disolución, t_{mid} es el tiempo en el punto medio entre el tiempo de muestreo i e $i-1$, y ΔM es la cantidad de fármaco disuelto entre i y $i-1$.

EJEMPLOS

En los ejemplos siguientes, el HCl de tramadol, es decir, el cis-(2-(dimetilaminometil)-1-(3-metoxifenil)-ciclohexan-1-ol racémico, $C_{16}H_{25}NO_2$) HCl, se usó para formar el complejo. En la prueba de rotación óptica sobre el HCl de tramadol no hubo rotación en la luz polarizada lineal. Sin embargo, como la formación de complejos es una interacción de la propiedad catiónica del tramadol con la carragenina, que tiene grupos sulfato, se espera que otros enantiómeros del HCl de tramadol puedan formar complejos similarmente con la carragenina.

Ejemplo 1. Preparación de un complejo de tramadol

Primero, se disolvió un gramo de HCl de tramadol en 2 ml de agua desionizada. La disolución del fármaco resultante tuvo un pH ácido. A continuación se añadieron 0,8 g de λ-carragenina (VISCARIN GP-109 de FMC) a la disolución

del fármaco y se trituro durante aproximadamente 5 minutos, usando un conjunto de mortero/pistilo para formar una pasta del complejo de tramadol. La pasta se secó a 40 °C en un horno durante la noche. El complejo secado se molió usando conjunto de mortero/pistilo y se pasó a través de un tamiz de malla 40. El contenido de tramadol del complejo se midió usando HPLC. La relación del peso objetivo del tramadol con respecto a la carragenina fue 1,0/0,8.

Ejemplo 2. Preparación de un complejo de tramadol

El procedimiento de preparación del complejo del Ejemplo 1 se repitió en este ejemplo, excepto que la relación de tramadol con respecto a carragenina fue 1,01/1,0.

Ejemplo 3. Preparación de un complejo de tramadol

El procedimiento de preparación del complejo del Ejemplo 1 se repitió en este ejemplo, excepto que la relación de tramadol con respecto a carragenina fue 1,01/1,25.

Ejemplo 4. Liberación de tramadol con y sin formación de complejos

Primero, los excipientes enumerados en la Tabla 2 se pasaron a través de un tamiz de malla 40. Entonces, el complejo de tramadol preparado en el Ejemplo 1 o el tramadol libre se mezcló en seco con los excipientes seleccionados, según las composiciones mostradas en la Tabla 2. Se comprimó una cantidad de 600 mg de cada material mezclado en seco dando un comprimido usando maquinaria de 9/32 pulgadas bajo presión de compresión de aproximadamente 1 tonelada métrica. La presión de 1 tonelada métrica corresponde a 57 MPa.

Tabla 2. Composiciones A y B (% en peso)

Componente	A	B
Tramadol HCl	112.5	
APAP	54.2	54.2
HPMC K4M	15.0	15.0
MCC	17.3	7.3
Mg Estearato	1.0	1.0
Complejo en Ejemplo 1		22.5

Los perfiles de liberación de tanto el tramadol como el APAP se midieron en un fluido intestinal simulado (patrón de USP de pH 6,8, sin enzima) a 50 rpm, con el método USP I. Las concentraciones de tramadol y APAP en el medio de liberación se midieron usando un método de HPLC (Waters XTerra RP8, 5 µm, 4,6 x 50 mm; con fase móvil de 85:15, v/v, 0,5 % de NaCl en agua:MeOH). La FIG. 2 muestra el perfil de liberación de la combinación de APAP/tramadol de una matriz en la que el tramadol está y no está en forma de complejos. La curva con los puntos de datos de los discos negros son los datos de APAP de la formulación A, los círculos blancos son los datos de tramadol de la formulación A, los triángulos negros son los datos de APAP de la formulación B y los triángulos blancos son los datos de tramadol de la formulación B. Los datos muestran que la velocidad de liberación del tramadol es mucho más rápida que la del APAP, siendo T_{80} , definido como el tiempo para que el 80 % de un fármaco se libere, 7,3 y 17,7 horas, respectivamente. Hubo un intervalo de la liberación entre estos dos fármacos, siendo la relación de T_{80} 2,4. Para la formulación B, en la que el tramadol formó un complejo con la carragenina, el intervalo de la liberación se redujo significativamente. La relación de T_{80} se redujo de 2,4 a 1,4, con el valor $p < 0,0001$. Por lo tanto, la formación del complejo con carragenina retrasa la liberación del tramadol. Véase la Tabla 1 anterior.

Ejemplo 5. Efecto de la HPMC

Se repitieron el procedimiento de preparación de comprimidos y la metodología de liberación mostrados en el Ejemplo 4 en este ejemplo, excepto que las composiciones del comprimido se cambiaron con el fin de proporcionar un amplio intervalo de duraciones de la liberación. La Tabla 3 muestra las composiciones de comprimidos usadas.

Tabla 3. Composiciones C, D y E: cantidad de HPMC K4M variante (% en peso)

Componente	C	D	E
Complex in Example 1	22.5	22.5	22.5
APAP	54.2	54.2	54.2
HPMC K4M	10.0	5.0	0.0
Lactosa	12.3	17.3	22.3
Mg Estearato	1.0	1.0	1.0

Las FIGs. 3, 4 y 5 muestran los perfiles de liberación para las formulaciones C, D y E, respectivamente, que tienen cantidad diferente de hidroxipropilmetilcelulosa K4M (HPMC K4M). Los discos negros son los datos de APAP, y los círculos blancos son los datos de tramadol. T_{80} para APAP y la relación de la duración para el tramadol se representaron en la FIG. 6. Los discos negros son los datos de APAP, y los círculos blancos son los datos de tramadol. La FIG. 6 muestra que con las formulaciones que contienen complejo de tramadol, el contenido de HPMC influyó enormemente en la duración de la liberación de APAP (aumentando la cantidad de HPMC aumentó T_{80}), pero no tuvo ningún efecto significativo sobre la relación de la duración.

Ejemplo 6. Efecto de la formación de complejos de tramadol

Tabla 4. Composiciones F (sin formación de complejo) y G (con formación de complejo) que muestran % en peso

Componente	F	G
Tramadol HCl		12.5
APAP	54.2	54.2
HPMC E5	5.0	
HPMC K4M		10.0
Lactosa	11.7	22.3
Mg Estearato	1.0	1.0
Complejo en Ejemplo 3	28.1	

El procedimiento de preparación fue idéntico al descrito en el Ejemplo 4 anterior con las formulaciones F y G según la Tabla 4. Las FIGs. 7A y 7B muestran los perfiles de liberación del tramadol y el APAP para la composición F y G, respectivamente. Los discos negros son los datos de APAP y los círculos blancos son los datos de tramadol. Estas dos formulaciones tuvieron perfiles de T_{80} similares para el APAP, pero una gran diferencia en los perfiles de liberación del tramadol. Con la formación de complejos (formulación F) se logró la liberación sincronizada del tramadol y el APAP, siendo la relación de la duración de la liberación 1,1. Además, el exponente de liberación de la difusión (n) para el tramadol complejo fue 0,731, en comparación con 0,502 para aquél sin formar complejos. El aumento en el valor de n indicó que la liberación del tramadol se volvió próxima a la administración (velocidad constante) de orden cero.

Ejemplo 7. Material de liberación inmediata

Se repitió el mismo procedimiento de preparación de comprimidos del Ejemplo 4 en este ejemplo, excepto que la formulación fue la de un material de liberación inmediata (IR), según la Tabla 5. Los componentes se pasaron a través de un tamiz de malla 40 antes de su mezcla en seco para garantizar una mezcla homogénea. Los presentes inventores prepararon un comprimido de liberación inmediata en el que se comprimieron 365,2 mg de la composición en un comprimido de IR, usando maquinaria de comprimidos oblongos de 0,75 x 0,32 pulgadas bajo aproximadamente 1 tonelada de presión (correspondiente a 57 MPa) por un compresor CARVER. Cada comprimido de IR contuvo 325 mg de APAP. Se mostró que el comprimido se disgregó rápidamente, disolviéndose más del 95 % de APAP en un fluido gástrico simulado (SGF) (es decir, patrón de USP a pH 1,5, sin enzima, disolución hecha en el procedimiento estándar con el método USP II) en menos de 15 minutos. Así, se mostró que se formó un material de IR que rápidamente liberaría el APAP. Este material puede usarse como capa de IR que se une a una composición de liberación prolongada que incluye APAP y un tramadol complejo, como se muestra en la FIG. 1A, FIG. 1B y FIG. 1C. Como capa externa en un comprimido, debe disgregarse y liberar los fármacos rápidamente de manera similar. En este experimento, la capa de IR 22 no incluyó tramadol, sino que APAP fue el único principio activo analgésico. Sin embargo, como el material de IR se disolvió tan rápidamente, no hay motivo para pensar que la inclusión del tramadol prolongará el tiempo de liberación del fármaco a un grado significativo. Una capa de IR con

APAP y tramadol debe disolverse en minutos, en comparación con el material de ER, que liberó el APAP y el tramadol durante muchas horas.

Tabla 5. Composiciones para el material de liberación inmediata

Componente	Wt%
APAP	89.0
HPMC E5	5.0
Glicolato sódico de almidón(PRIMOJEL)	5.0
Mg Estearato	1.0

Ejemplo 8. Efecto de la HPMC E5 sobre la dureza

Se prepararon las formulaciones F-N.º 01 A - 03 A usando diversas proporciones de HPMC E5 según la fórmula dada en la Tabla 6A, para mostrar el efecto de la HPMC E5 sobre la compresibilidad del comprimido. La dureza del comprimido fue mayor con mayor cantidad de HPMC E5. La incorporación de 10 mg de HPMC E5 en el gránulo de la capa de ER fue, por lo tanto, útil en la producción de un comprimido de dureza apropiada, por ejemplo, de aproximadamente 6 a 12 KP.

Tabla 6A. Composición para el efecto de HPMC E5 sobre la compresibilidad

Ingrediente (mg)	F-No. 01A	F-No. 02A	F-No. 03A
Tramadol HCl	56.25	56.25	56.25
APAP	390	390	390
λ-C (GP-109)	70.4	70.4	70.4
HPMC E5	0	5	10
Mg Estearato	5.2	5.3	5.3
Total	521.85	526.95	531.95
Dureza (KP)	2-5	6-9	7-11

Ejemplo 9. Ejemplos adicionales de comprimidos de matriz compleja

Se prepararon comprimidos de matriz por el método de granulación en húmedo. La composición detallada de las diversas formulaciones se da en la Tabla 6B y la Tabla 6C. Se disolvió HCl de tramadol en disolución etanólica al 60 % (1:1,5 p/v), y el complejo se preparó añadiendo carragenina lambda lentamente a la disolución de HCl de tramadol resultante, con mezcla en un recipiente de boca ancha usando un agitador. Entonces, los polvos premezclados de APAP/HPMC se mezclaron con el complejo para obtener una pasta húmeda consistente. La pasta se pasó a través de un tamiz de malla 1,0 mm, seguido de secado a 45 °C durante la noche. Los gránulos secos se pasaron por un tamiz de malla 1,0 mm, y entonces se mezclaron con polímeros formadores de matriz y otros excipientes que incluyen estearato de magnesio (Mg). Se comprimieron comprimidos de aproximadamente 600 mg de peso cada uno a partir de estos gránulos usando una prensa de comprimidos rotatoria equipada con un punzón ovalado de 19,5 mm x 8,5 mm y un conjunto de matrices. La fuerza de compresión fue aproximadamente 20 KN y la dureza y el espesor de los comprimidos fueron aproximadamente 7-10 PK y 3,9 mm, respectivamente. Todas las preparaciones se almacenaron en recipientes herméticos a temperatura ambiente para su estudio adicional. El método de preparación de comprimidos también puede adaptarse para preparar comprimidos con componentes en los siguientes ejemplos, incluyendo los excipientes correctos.

Tabla 6B Composiciones de las formulaciones F. N.º 1 a F. N.º 5

Ingredientes (mg)	F-No. 1	F-No.2	F-No.3	F-No.4	F-No.5
APAP	390	390	390	390	390
Tramadol HCl	56.25	56.25	56.25	56.25	56.25
λ -C (GP-109)	70.4	70.4	70.4	70.4	70.4
λ -C (GP-209)	0	0	0	0	0
HPMC E5	10	0	0	10	10
HPMC E15		0	0	0	0
POLYOX WSR N12K	0	0	0	67.35	33.675
HPMC K4M	67.35	50	50	0	33.675
Lactosa	0	27.35	0	0	0
AEROSIL 200	0	0	27.35	0	0
Mg Estearato	6	6	6	6	6
Peso total	600	600	600	600	600

Tabla 6C Composiciones de las formulaciones F. N.º 6 a F. N.º 12

Ingredientes (mg)	F-No.6	F-No 7	F-No. 8	F-No 9	F-No 10	F-No. 11	F-No. 12
APAP	390	390	390	390	390	390	390
Tramadol HCl	56.25	56.2 5	56.2 5	56.25	56.25	56.25	56.25
λ -C (GP-109)	70.4	71		71	71	71	71
λ -C (GP-209)	0	0	71	0	0	0	0
HPMC E5	10	0	0	0	0	0	0
HPMC E15	0	10	10	10	10	10	10
POLYOX WSR N12K	30	30	30	30	30	20	50
HPMC K4M	30	30	30	25	20	20	20
Lactosa	7.5	6.75	6.75	6.75	6.75	6.75	6.75
AEROSIL 200	0	0	0	0	0	0	0
Mg Estearato	6	6	6	6	6	6	6
Peso total	600	600	600	595	590	580	610

50 Ejemplo 10. Excipientes retardadores

Pueden usarse polímeros hidrófilos, tales como el poli(óxido de etileno) (PEO) y la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) como excipientes para modificar la liberación de las formulaciones de los comprimidos. Los comprimidos pueden prepararse con el método del Ejemplo 9 anterior, que se entenderá por un experto en la materia. Una vez en contacto con un líquido, estos polímeros se hidratarían e hincharían, formando una capa de hidrogel que regula la penetración posterior del líquido en la matriz de los comprimidos y la disolución del fármaco desde su interior. La liberación del fármaco a partir de una matriz polimérica se logra, por lo tanto, mediante difusión, erosión, o una combinación de ambas. La comprimidos de matriz de capa de ER se formularon a diversos contenidos de HPMC y PEO con el complejo de λ -carragenina/HCl de tramadol para lograr la duración de la liberación de aproximadamente 10-12 h para la dosificación BID, véase la Tabla 7 (que incluye la Tabla 7A para APAP y la Tabla 7B para HCl de tramadol). El PEO usado fue POLYOX WSR N12K, obtenido de DOW Chemical Company. Su peso molecular (MW) es aproximadamente 1.000.000 y el intervalo de viscosidad es 400-800 cps en una disolución al 2 % a 25 °C para POLYOX WSR N-12K-NF. La Tabla 7 enumera los parámetros de disolución de cada formulación de comprimido de matriz obtenidos a partir de diversas ecuaciones empíricas. Como se observa en la tabla, el valor del coeficiente de correlación (R^2) para todas las formulaciones fue lo suficientemente alto (>0,97) para evaluar el comportamiento de disolución del fármaco por el modelo de Korsmeyer, y se encontró que los valores de "n" y k variaban con el tipo y la

concentración del polímero. El valor del exponente de liberación "n" determinado a partir de diversas matrices osciló de 0,43 a 0,88 para APAP y de 0,46 a 0,66 para HCl de tramadol, que indica el efecto combinado de los mecanismos de difusión y de erosión. Cuando se empleó la HPMC K4M sola como agente retardador en la F-N.º 1, la dureza del comprimido fue relativamente baja (inferior a 3 PK), lo que hizo difícil la compresión. Sin embargo, la incorporación de lactosa o AEROSIL 200 en una preparación como cargas de comprimido permitió el suplemento de las propiedades apropiadas para la formación de los comprimidos (F-N.º 2 y 3).

Tabla 7A Liberación de fármaco *in vitro* y parámetros de disolución de APAP

	exponente de difusión(n)	constante de velocidad de liberación(k)	Coefficiente de correlación (R2)	MDT (h)	DE%
F-No.2	0.4301	0.2738	0.9744	4.57	57.57
F-No.3	0.6156	0.1336	0.9912	5.05	39.41
F-No.4	0.7933	0.1290	0.9946	5.25	51.85
F-No.5	0.8655	0.0848	0.9990	5.84	39.34
F-No.6	0.7739	0.1170	0.9967	5.19	46.29
F-No. 7	0.7549	0.1255	0.9962	5.40	47.92
F-No. 7 (75rpm)	0.6146	0.1994	0.9874	4.82	59.28
F-No. 7 (100rpm)	0.6349	0.2080	0.9861	4.33	64.41
F-No. 8	0.7501	0.1342	0.9966	5.28	49.96
F-No. 9	0.8840	0.0972	0.9972	5.31	46.21
F-No. 10	0.7075	0.1513	0.9968	5.14	52.57
F-No. 10 (pH 1.2)	0.7847	0.1877	0.9907	3.29	69.04
F-No. 10 (pH 4.0)	0.6884	0.1860	0.9890	4.43	63.62
F-No. 10 (DW)	0.7856	0.1755	0.9919	3.97	68.46
F-No. 11	0.6014	0.1994	0.9880	4.92	56.94
F-No. 12	0.6418	0.1534	0.9932	5.12	46.87

Tabla 7B Liberación de fármaco *in vitro* y parámetros de disolución de tramadol HCl

	exponente de difusión(n)	constante de velocidad de liberación(k)	Coefficiente de correlación (R2)	MDT (h)	DE%
F-No.2	0.4662	0.2869	0.9993	3.59	61.86
F-No.3	0.5823	0.2247	0.9983	4.33	60.04
F-No.4	0.5986	0.2133	0.9966	4.18	59.65
F-No.5	0.6325	0.1822	0.9909	4.90	54.59
F-No.6	0.5694	0.2075	0.9977	4.33	54.91
F-No.7	0.6076	0.2171	0.9995	4.28	60.87
F-No.7 (75rpm)	0.5070	0.2757	0.9974	3.43	64.18
F-No.7 (100rpm)	0.5123	0.2909	0.9952	3.21	68.24
F-No.8	0.5814	0.2217	0.9965	4.16	59.63
F-No.9	0.6601	0.1964	0.9957	4.22	60.47
F-No.10	0.5677	0.2415	0.9984	3.99	63.09
F-No.10 (pH 1.2)	0.6394	0.2919	0.9949	2.50	77.70
F-No. 10 (pH 4.0)	0.5822	0.2793	0.9944	3.39	74.35
F-No. 10 (DW)	0.6548	0.2474	0.9816	3.31	74.38
F-No. 11	0.4969	0.2817	0.9986	3.58	64.51
F-No. 12	0.5283	0.2321	0.9994	4.03	56.30

Quando se empleó HPMC K4M sola como agente retardador en F-N.º 1, la dureza del comprimido fue relativamente baja, lo cual hizo difícil la compresión. Sin embargo, la incorporación de lactosa o AEROSIL 200 en una preparación como cargas de comprimido permitió el suplemento de las propiedades apropiadas para la formación de los comprimidos (F-N.º 2 y 3). También se probó el uso del PEO solo y el uso combinado de HPMC K4M y PEO como agente retardador (F-N.º 4 y 5). La disolución se hizo a 50 rpm en una disolución de tampón de pH 6,8 (fluido intestinal simulado, sin enzima). El porcentaje de disolución en función del tiempo para las F-N.º 2 - 5 se muestra en la FIG. 8 y la FIG. 9.

Los perfiles de liberación simulada, que suponen el contenido de la capa de IR para (a) APAP y (b) HCl de tramadol, de diferentes formulaciones del comprimido de matriz (F-N.º 2 - 5) a 50 rpm en una disolución de tampón de pH 6,8, se muestran en la FIG. 10 y la FIG. 11 (en comparación con la FIG. 8 y la FIG. 9, que son datos sin la suposición de que tienen una capa de IR). Los datos se representan como la media \pm DE (n = 3). Los puntos de datos de los diamantes representan los datos de la F-N.º 2. Los puntos de datos circulares representan los datos de la F-N.º 3.

Los puntos de datos triangulares representan los datos de la F-N.^o 4. Los puntos de datos cuadrados representan los datos de la F-N.^o 5. Como se muestra en el Ejemplo 4 anterior, puede formarse un material de IR que liberaría el APAP rápidamente para que apareciera la cantidad del principio activo liberado rápidamente. Similarmente los presentes inventores también han formado materiales de IR que liberan el APAP y el tramadol rápidamente. Los presentes inventores han demostrado que, si se usa una capa de un material de IR para formar una bi-capa con una capa de material de ER, la liberación del APAP y del tramadol pueden aproximarse, suponiendo entonces que el tiempo que tardan el APAP y el tramadol para liberarse es insignificante. Las estructuras de la FIG. 1B y 1C deben liberar similarmente los fármacos de la capa de IR rápidamente. La FIG. 10 y la FIG. 11 muestran los perfiles de liberación simulada que suponen que el comprimido tiene una capa de ER de las composiciones de aquellos de la FIG. 8 y la FIG. 9 y una capa de IR asociada con el material de ER, ya sea como una capa exterior o como una capa de una estructura bi-capa. El % de liberación acumulada es la liberación calculada como un porcentaje de la cantidad total del APAP (y el tramadol) en el comprimido completo (por ejemplo, bi-capa). La FIG. 10 y la FIG. 11 muestran que el % de liberación acumulada del APAP estuvo muy próximo al del tramadol del comprimido de IR/ER (por ejemplo, bi-capa) para una formulación. Así, la liberación prolongada coordinada del APAP y el HCl de tramadol podría obtenerse por formación de complejos.

Los resultados también mostraron que el uso combinado (F-N.^o 5) de PEO y HPMC K4M como agente retardador mostró el menor % de DE y el mayor de MDT entre las matrices descritas anteriormente, que indica una mayor capacidad retardadora del fármaco.

Uso de PEO

Las formulaciones F-N.^o 5 y F-N.^o 6 mostraron la ventaja de uso de HPMC K4M y PEO en la obtención de % de DE pequeños y más grandes de MDT. (F-N.^o 6) que contienen HPMC K4M y PEO en la relación de 1:1. La FIG. 12 muestra la comparación de los perfiles de liberación acumulada de APAP y HCl de tramadol. La FIG. 13 muestra los perfiles de liberación simulados de un comprimido bi-capa con una capa exterior de IR y un núcleo de ER de F-N.^o 6, calculados a partir de los datos de la FIG. 12. En la FIG. 12 y la FIG. 13, los puntos de datos de los diamantes representan los datos de APAP. Los puntos de datos cuadrados representan los datos del tramadol. La liberación de APAP y HCl de tramadol en la FIG. 12 sigue aparentemente el modelo de Korsmeyer (correlación $R^2 = 0,9967$ y $0,9977$, respectivamente). A partir del exponente de liberación ($n = 0,7739$ y $0,5694$ para APAP y HCl de tramadol, respectivamente), el mecanismo de liberación parece ser un transporte anómalo (no fickiano). Los datos muestran una velocidad de liberación sustancialmente constante adecuada para una liberación prolongada. La forma de dosificación de liberación prolongada, que permite la velocidad de liberación constante, probablemente refleja la suma de tanto la difusión del fármaco como la erosión del polímero. Como tanto el hinchamiento como la erosión ocurrieron simultáneamente en la matriz después de la colocación en los medios de disolución, se produjo liberación sustancialmente constante. La liberación constante en tales situaciones se produce debido a que el aumento de la longitud de la trayectoria de la difusión debido al hinchamiento se compensa por la erosión continua de la matriz.

Diferentes grados de λ -carragenina

La FIG. 14 muestra una gráfica de la cantidad acumulada de APAP liberado y la FIG. 15 muestra una gráfica de la cantidad acumulada de HCl de tramadol contra el tiempo, para las formulaciones de liberación prolongada F-N.^o 7 y F-N.^o 8, que tuvieron diferentes grados de λ -carragenina. Los puntos de datos de los diamantes representan los datos de la F-N.^o 7. Los puntos de datos cuadrados representan los datos de la F-N.^o 8. No se observó diferencia significativa en la velocidad de liberación del fármaco entre las matrices que contienen diferentes grados de λ -carragenina (VISCARIN[®] GP-109 y VISCARIN[®] GP-209), que indica que hay poca diferencia en su capacidad de formación de complejos con el HCl de tramadol. La FIG. 16 y la FIG. 17 muestran la liberación del fármaco acumulada de un comprimido bi-capa simulado, calculada basándose en los datos de la FIG. 15 y la FIG. 15 respectivamente. Nuevamente, el perfil de liberación para el HCl de tramadol estuvo muy próximo al del APAP, que muestra que la forma de dosificación bi-capa con un núcleo de liberación prolongada de las formulaciones F-N.^o 7 y F-N.^o 8 puede producir la liberación prolongada coordinada de los dos fármacos.

Efecto de HPMC K4M

Se formularon F-N.^o 7, F-N.^o 9 y F-N.^o 10 como un material de ER variando las proporciones de HPMC K4M a la cantidad fija de PEO (30 mg), para estudiar el efecto del agente retardador sobre el perfil de liberación del fármaco. Todas las formulaciones mostraron una liberación durante 10-12 h.. La FIG. 18 muestra una gráfica de la cantidad acumulada de APAP liberado y la FIG. 19 muestra una gráfica de la cantidad acumulada de HCl de tramadol contra el tiempo, para las formulaciones de liberación prolongada F-N.^o 7, F-N.^o 9 y F-N.^o 10, la FIG. 20 y la FIG. 21 muestran la liberación del fármaco acumulado de un comprimido bi-capa simulado, calculada basándose en los datos de la FIG. 18 y la FIG. 19, respectivamente. Los puntos de datos de los diamantes representan los datos de la F-N.^o 7. Los puntos de datos cuadrados representan los datos de la F-N.^o 9. Los puntos de datos triangulares representan los datos de la F-N.^o 10. Los resultados muestran que el aumento de la cantidad de HPMC K4M retarda un poco la liberación de los fármacos. Nuevamente, el perfil de liberación para el HCl de tramadol estuvo muy próximo al del APAP, que muestra que la forma de dosificación bi-capa con un núcleo de liberación prolongada de las formulaciones F-N.^o 7, F-N.^o 9 y F-N.^o 10 puede producir la liberación prolongada coordinada de los dos

fármacos.

Efecto del PEO

5 Se formularon F-N.^o 10, F-N.^o 11 y F-N.^o 12 como un material de ER variando las proporciones de PEO a la cantidad fija de HPMC K4M (20 mg), para estudiar el efecto del agente retardador en el perfil de liberación del fármaco. Todas las formulaciones mostraron una liberación durante 10-12 h. La FIG. 22 muestra una gráfica de la cantidad acumulada de APAP liberado y la FIG. 23 muestra una gráfica de la cantidad acumulada de HCl de tramadol contra el tiempo, para las formulaciones de liberación prolongada F-N.^o 10, F-N.^o 11 y F-N.^o 12. La FIG. 24 y la FIG. 25 muestran la liberación del fármaco acumulado de un comprimido bi-capa simulado, calculada basándose en los datos de la FIG. 22 y la Figura. 23, respectivamente. Los puntos de datos de los diamantes representan los datos de la F-N.^o 11. Los puntos de datos cuadrados representan los datos de la F-N.^o 10. Los puntos de datos triangulares representan los datos de la F-N.^o 12. Los resultados muestran que el aumentar la cantidad de PEO retarda un poco la liberación de los fármacos. Nuevamente, el perfil de liberación acumulada para el HCl de tramadol estuvo muy próximo al del APAP, que muestra que la forma de dosificación bi-capa con un núcleo de liberación prolongada de las formulaciones 10, F-N.^o 11 y F-N.^o 12 puede producir la liberación prolongada coordinada de los dos fármacos.

Efecto del pH

20 Para estudiar el efecto del pH en el fluido de disolución sobre la velocidad de liberación de los fármacos a partir de matrices hidrófilas, se investigó la velocidad de disolución con tampones a pH 1,2, pH 4,0, pH 6,8 y con agua destilada para la formulación F-N.^o 10 a 50 rpm. Los datos se muestran en las FIGs. 26 y 27 para APAP y HCl de tramadol, respectivamente. Los puntos de datos de los diamantes representan los datos a pH 1,2. Los puntos de datos cuadrados representan los datos a pH 4,0. Los puntos de datos triangulares representan los datos a pH 6,8. 25 Los puntos de datos circulares representan los datos de agua destilada (DW). Para la formulación F-N.^o 10, las velocidades de liberación de tanto el APAP como el HCl de tramadol fueron más rápidas a pH ácido, de acuerdo con que su valor de MDT es menor y el % de DE mayor en condición ácida. Los resultados pueden atribuirse a la erosión superficial o desagregación del comprimido de matriz antes de la formación de la capa de gel alrededor de un núcleo de comprimido en un medio ácido, produciendo una liberación más rápida del fármaco. Los perfiles a pH 6,8 fueron más lentos que los demás. La liberación durante la primera hora fue baja para todas las muestras de ER, que indica que tales formulaciones liberarían solamente una pequeña porción de los fármacos cuando los comprimidos pasaran a través del estómago. La FIG. 28 y la FIG. 29 muestran la liberación del fármaco acumulado de un comprimido bi-capa simulado en tampones de pH diferente y agua destilada, calculada basándose en los datos de la FIG. 26 y la FIG. 27, respectivamente. Nuevamente, los resultados muestran que puede formularse la forma de dosificación de liberación coordinada del APAP y el tramadol.

Efecto de la velocidad (rpm) de agitación

40 Se estudió un material de ER a modo de ejemplo, hecho de la formulación F-N.^o 7, en series de disolución a velocidades de agitación de 50 rpm, 75 rpm y 100 rpm. Los datos se muestran en las FIGs. 30 y 31 para APAP y HCl de tramadol, respectivamente. Los puntos de datos de los diamantes representan los datos a 50 rpm. Los puntos de datos cuadrados representan los datos a 75 rpm. Los puntos de datos triangulares representan los datos a 100 rpm. La velocidad global de la liberación del fármaco de las matrices es significativamente mayor a mayores rpm, que se confirma por el menor MDT (4,33 h para APAP y 3,21 h para HCl de tramadol) y el mayor % de DE (64,41 % para APAP y 68,24 % para HCl de tramadol) a 100 rpm para la F-N.^o 7 que para 50 rpm, que tuvo un MDT de 5,40 h para APAP y 4,28 h para HCl de tramadol y % de DE de 47,92 para APAP y 60,87 % para HCl de tramadol. Generalmente, el polímero hidrófilo produce una capa de hidrogel tras el contacto con el líquido; la disolución del fármaco observa una combinación de difusión y erosión, con predominio en la difusión del fármaco. Sin embargo, mayores rpm producirían más erosión de la matriz que hidratación del polímero, lo que facilita posteriormente más difusión y disolución del fármaco. La FIG. 32 y la FIG. 33 muestran la liberación del fármaco acumulado de un comprimido bi-capa simulado, calculada basándose en los datos de la FIG. 30 y la FIG. 31, respectivamente. Nuevamente, los resultados muestran que puede formularse la forma de dosificación de liberación coordinada de APAP y tramadol.

Liberación prolongada *in vitro* del comprimido bi-capa

Basándose en los resultados anteriores, se preparó un comprimido bi-capa que tiene una capa de IR con una capa de un complejo de HCl de tramadol compactado y APAP según la composición de la formulación F-N.^o 13 mostrada en la Tabla 8, mediante la adaptación del método del Ejemplo 9 para formar la capa de ER y depositar la capa de IR sobre ésta. Esta compresión se hizo usando una compresión de doble capa para comprimir la capa de IR y la capa de ER juntas, ya que el material de compresión de IR y el material de compresión de ER se alimentaron a una compresión de doble capa simultáneamente. Se conocen muchas prensas para comprimir el material para formar los comprimidos bi-capa o multicapa y se usan comúnmente para la preparación de comprimidos. Pueden usarse prensas típicas, por ejemplo, la prensa Carver, por los expertos en la materia para preparar los comprimidos bi-capa de la presente invención. Los comprimidos de la formulación F-N.^o 13 se prepararon en una planta piloto de lotes de 38 kg. La Tabla 8 también muestra la composición de una capa de IR que está próxima a la capa de material de ER.

Como se muestra en la Tabla 8, también se proporcionó un recubrimiento opcional sobre el comprimido de núcleo que tiene las capas de IR y de ER.

Tabla 8

Ingredientes (mg)	F-No. 13
Capa IR	
APAP	260
Tramadol HCl	17
Celulosa en polvo	20.30
almidón pregelatinizado	5.05
Glicolato sódico de almidón	5.05
Almidón Com	20.30
Mg Estearato	1.65
Suma de capa IR	329.35
Capa ER	
APAP	390
Tramadol HCl	58
λ-C (GP-109)	72.5
HPMC E15	10
POPYOX WSRN12K	30
HPMC K4M	30
Mg Estearato	5.96
Suma de capa ER	596.46
Capa revestida	
OPADRY	25
Carnauba wax	0.04
Suma capa revestida	25.04
Total Tab. peso	950.85

La Tabla 9 muestra los actuales datos de fabricación para hacer tres lotes en planta piloto de comprimidos bi-capa de la fórmula F-N.º 13. La fórmula para los tres lotes fabricados en planta piloto produjo comprimidos que cumplieron los criterios de aceptación y ejemplificaron un producto resistente y robusto. Se añadieron agua y/o etanol como los otros componentes que se mezclaron para las capas correspondientes, como se indica en la tabla. Los materiales mezclados se comprimieron entonces para formar las capas correspondientes. El agua y el etanol se eliminaron en un proceso de secado para secar los comprimidos. Estas comprimidos también coincidieron con el rendimiento de los comprimidos que se evaluaron a escala de laboratorio y en la etapa de desarrollo de la formulación.

Tabla 9. Cantidad real para tres lotes de fabricación

Ingrediente	Unidades de fórmula (mg/Tab.)	Lot Cantidad	Cantidad de lote real		
			Lot No. 001	Lot No. 002	Lot No. 003
Capa de liberación inmediata					
APAP	260.0	31 kg 200 g	31 kg 200 g	31 kg 200 g	31 kg 200 g
Tramadol HCl	17.0	2 kg 040 g	2 kg 040.1 g	2 kg 040.1 g	2 kg 040.4 g
Celulosa en polvo	20.3	2 kg 436 g	2 kg 436 g	2 kg 436 g	2 kg 436 g

Ingrediente	Unidades de fórmula (mg/Tab.)	Lot Cantidad	Cantidad de lote real		
			Lot No. 001	Lot No. 002	Lot No. 003
Capa de liberación inmediata					
Glycolato sódico de almidón	5.05	606 g	606.03 g	606.02 g	606.02 g
almidón Com pregelatinizado	5.05	606 g	606.04 g	606.05 g	606 g
Almidón Com	20.3	2 kg 436 g	2 kg 436 g	2 kg 436.1 g	2 kg 436.1 g
Mg Estearato	1.65	198 g	198.04 g	198.03 g	198.01 g
Agua purificada*	-	30 kg 754 g	30 kg 754 g	30 kg 754 g	30 kg 754 g
Weight IR			329.4 mg/Tab.		39.5 kg/lot
Capa de liberación prolongada					
APAP	390.0	46 kg 800 g	46 kg 800 g	46 kg 800 g	46 kg 800 g
Tramadol HCl	58.0	6 kg 960 g	6 kg 960 g	6 kg 960g	6 kg 960 g
Hipromelosa 2910, 15 mPas (HPMC E15)	10.0	1 kg 200 g	1 kg 200.14 g	1 kg 200.1 g	1 kg 200.10 g
Lambdacarragenano (VISCARIN 109)	72.5	8 kg 700 g	8 kg 700 g	8 kg 700.1	8 kg 700.2 g
Hipromelosa 2208,2903 mPas (HPMC K4M)	30.0	3 kg 600 g	3 kg 600 g	3 kg 600	3 kg 600 g
Oxido de polietileno (POLYOX WSR N12K)	30.0	3 kg 600 g	3 kg 600.1 g	3 kg 600.1 g	3 kg 600.1 g
Mg Estearato	5.96	715.2 g	715.2 g	715.2 g	715.2 g
Agua purificada*	-	2 kg 880 g	2 kg 880 g	2 kg 880 g	2 kg 880 g
Etanol deshidratado**	-	4 kg 320 g	4 kg 320 g	4 kg 320 g	4 kg 320.3 g
Peso ER			596.5 mg/Tab.		71.6 kg/lot; ER+IR=111.1 kg/lot
Capa de revestimiento					
OPADRY amarillo YS-1-6370-G ***	25.0	3 kg 600 g	3 kg 600 g	3 kg 600 g	3 kg 600 g
Cera de carnauba	0.041	4.92 g	4.92 g	4.92 g	4.92 g
Agua purificada****	-	25 kg 168 g	25 kg 168 g	25 kg 168 g	25 kg 168 g
<p>* El agua se elimina durante el proceso de secado, y no aparece en el producto final.</p> <p>* El agua se elimina durante el proceso de granulación, y no aparece en el producto final.</p> <p>** El etanol se elimina durante el proceso de granulación, y no aparece en el producto final.</p> <p>*** El valor fue ajustado en consideración con la pérdida durante el proceso de revestimiento. Se necesita una cantidad real para este lote incluyendo 20% de exceso de tolerancia (3kg----> 3.6kg).</p> <p>**** El agua se elimina durante el proceso de revestimiento, y no aparece en el producto final.</p>					

Se usó un proceso de fabricación de granulación en lecho fluido para la capa de IR, y se usó un proceso de granulación en mezcladora de alto cizallamiento para las etapas de preparación de la capa de ER, secado, tamizado y mezclado, y compresión posterior. Los comprimidos se recubrieron finalmente con película. El equipo principal usado durante la fabricación se describe brevemente a continuación: granulación: granuladora mezclador de alto cizallamiento, granuladora de lecho fluido; secado: granuladora de lecho fluido; molienda: tamiz oscilante; mezcla: mezcladora en V; máquina formadora de comprimidos: prensa de doble capa TMI; recubrimiento: Hi-coater. El diagrama de flujo del proceso de fabricación para los comprimidos se muestra en la FIG. 35.

En la preparación de los gránulos de IR, primero se preparó una disolución del aglutinante. Los materiales de IR (APAP, HCl de tramadol, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, glicolato sódico de almidón) se transfirieron en la granuladora de lecho fluido y se premezclaron. Los gránulos de los materiales se formaron usando la granuladora de lecho fluido pulverizando la cantidad requerida de disolución del aglutinante en el material. Los gránulos se secaron y luego se pasaron junto con el estearato magnésico a través de una máquina de molino tamizadora para alcanzar el tamaño de partícula deseado. Los gránulos de IR resultantes se mezclaron usando una mezcladora en V. En la preparación de los gránulos de ER, el HCl de tramadol se disolvió en disolución de etanol al 60 % y la carragenina lambda se añadió para formar el complejo. El APAP y la HPMC E15 se premezclaron en una granuladora SuperMixer. La pasta del complejo del tramadol y la APAP/HPMC E15 se granularon juntas usando una mezclador de alto cizallamiento. Los gránulos húmedos se pasaron a través de una máquina tamizadora para alcanzar el tamaño de partícula deseado. Los gránulos se secaron en una secadora de lecho fluido. Los gránulos secados, junto con los otros agentes (HPMC K4M, POLYOX) y el estearato magnésico se pasaron a través de una máquina tamizadora y entonces se mezclaron para formar la mezcla de ER. La mezcla de IR y las mezclas de ER se comprimieron en comprimidos a un peso de aproximadamente 925,8 mg usando una prensa de comprimidos de doble capa adecuada (por ejemplo, una prensa de doble capa TMI o equivalente) con herramienta de comprimidos grabados (49 conjuntos superior, inferior y matriz). Se hicieron tres lotes de comprimidos. Las características de las dimensiones de los punzones usados en la herramienta para hacer los comprimidos fueron: longitud: 19,05 mm, anchura: 7,62 mm, radio de la curva: 5,5 mm. El fluido de recubrimiento (líquido) se preparó mezclando la cantidad apropiada de OPADRY Yellow YS-1-6370-G en agua purificada. Los comprimidos a recubrir (comprimidos de núcleo) se cargaron en una paila de recubrimiento. Los comprimidos de núcleo se calentaron en la paila de recubrimiento y se cubrieron con el fluido de recubrimiento usando una recubridora adecuada (por ejemplo, Hi-coater o equivalente). Después de completarse la pulverización, la paila se mantuvo rotando para asegurar el secado de los comprimidos. Se roció cera carnauba a través del lecho rotativo de los comprimidos. El fluido de recubrimiento puede ser una disolución en la que todos los componentes están bien solubilizados en el disolvente, o puede contener algunos componentes en partículas dispersos en el líquido. Los fluidos de recubrimiento son muy conocidos en la técnica y los expertos en la materia sabrán qué alternativas pueden usarse basándose en los ejemplos desvelado desvelado en el presente documento.

El equipo principal usado durante la fabricación de los comprimidos se explica brevemente del siguiente modo:

1. Granulación: granuladora mezcladora de alto cizallamiento (Supermixer: 30 kg)
Granuladora de lecho fluido (Glatt WSG 30: 30 kg)
2. Secado: granuladora de lecho fluido (Glatt WSG 30: 30 kg)
3. Molienda: tamiz oscilante
4. Mezcla: mezcladora en V (100l)
5. Máquina de formación de comprimidos: prensa TMI
6. Recubrimiento: recubridora de paila (30 kg)

La Tabla 10 muestra los parámetros del equipo anterior usado en la fabricación de los comprimidos en los lotes 001, 002 y 003. En el proceso de secado, los comprimidos se secaron a una humedad en porcentaje en peso objetivo después del secado (MafD), del 1 % en peso al 3 % en peso. Un experto en la materia sabrá cómo usar el equipo anterior en la fabricación de los comprimidos en las condiciones de los parámetros de Tabla 10. En la Tabla 10, los valores de los parámetros de configuración se aplicaron a cada lote y podrían variar ligeramente (como se muestra en la tabla).

Tabla 10 Parámetros de proceso de equipo

Proceso	Equipo Pesado	Parámetros de proceso					
		Artículos	Preparación	Real			
				Lot 001	Lot 002	Lot 003	
Alto granulado de corte	Pre-mezcla	Supermezclado	Impeller	472 rpm	472 rpm	472 rpm	472 rpm
			Velocidad	5 min	5 min	5 min	5 min
	Impulso		472 rpm	472 rpm	472 rpm	472 rpm	
	Velocidad		35sec	35sec	35sec	35sec	
Granulado	Tiempo de mezcla	35sec	35sec	35sec	35sec		
	Amperios finales Adicional	13.7A	13.7A	13.8A	13.8A		
	Cantidad de solución de etanólica	N/A ml	N/A ml	N/A ml	N/A ml		
Secar	Glatt WSG 30	Flujo de aire de entrada (CFM)	1500-2000				
		Tª entrada (60 °C)	55-65°C	60°C	60°C	60°C	
		Tª salida	40-50°C	47°C	47°C	47°C	
		Intervalo de agitación	1 min				
		Duración de agitación	10 sec				
		Fin de tiempo de secado	MaFD: 1.0-3.0%	1.90% 50 min	1.95% 51 min	1.99% 50 min	
		Velocidad de tamaño de criba	Medium 1.5 mm	Medium 1.5 mm	Medium 1.5 mm	Medium 1.5 mm	
Molido	Fitz-mill						
Mezcla final	Mezclado-V	Tiempo de mezcla	Tiempo 15min	Tiempo 15min	Tiempo 15min	Tiempo 15min	
		Velocidad de mezcla	14rpm	14rpm	14rpm	14rpm	
Compresión	TMI Compresión No.1 or 2	Velocidad de máquina	32 rpm	32 rpm	32 rpm	32 rpm	
		Nº de estaciones	49 st	49 st	49 st	49 st	
		Tamaño de punzón	19.05/7.62 mm	same	same	same	
		Peso de tableta	925.81 mg ±5%	same	same	same	
Pre-calentamiento		Tª de entrada	70-80°C (75°C)	80°C	80°C	80°C	
		Tª de salida	40-50°C (45 °C)	50°C	50°C	50°C	
		Tiempo	20-30 min	20 min	20 min	20 min	
		Velocidad de rotación	4 - 6 rpm	5rpm	5rpm	5rpm	

(continuación)

Proceso	Equipo Pesado	Parámetros de proceso					
		Artículos	Preparación	Real			
				Lot 001	Lot 002	Lot 003	
Recubrimiento de película	Revestimiento	pan-revestidor	Tª de entrada	70-80°C (75 °C)	80°C	80°C	80°C
			Tª de salida	40-50°C (45 °C)	50°C	50°C	50°C
			Nº de pistolas de pulverización	2 ea			
			Boquilla				
			Diametro	1.0 mm			
			Distancia	15-20 cm			
			Velocidad de pulverización	160-200 g/min	180g/ min	180g/ min	180g/ min
			Presión de pulverización	4 bar 80 - 130 min	4bar 141min	4bar 146min	4bar 148min

La Tabla 11 muestra la distribución del tamaño de partícula en malla de los gránulos de liberación inmediata (IR) usados en los lotes 001, 002 y 003 para los comprimidos de liberación prolongada.

Tabla 11. Distribución del tamaño de partícula (en % en peso) de partículas de IR

	Malla	Lot 001	Lot 002	Lot 003
Distribución de tamaño de partícula (wt%)	#18	2.21	0.42	0.18
	#20	0.97	0.41	0.60
	#35	12.57	4.57	6.36
	#60	47.07	45.85	30.43
	#100	15.97	23.57	24.38
	#140	7.43	2.54	12.83
	#200	9.91	12.25	9.85
	pan	3.86	10.41	15.38

El peso de los comprimidos finales fue aproximadamente 951 mg por comprimido. El peso de los comprimidos fabricados fue aproximadamente 114 kg por lote.

En el comprimido de F-N.º 13 anterior, la capa de IR tiene aproximadamente 3,14 mm de espesor y la capa de ER tiene aproximadamente 3,82 mm de espesor, con un espesor total de 6,96 mm. Bajo la condición anterior, el valor medio de la dureza para el comprimido no recubierto fue $8,5 \pm 1$ PK y la friabilidad fue inferior al 1 % (0,23 %). La FIG. 34 muestra los perfiles de disolución para la F-N.º 13 (comprimidos recubiertos). Los puntos de datos de los diamantes representan los datos de APAP. Los puntos de datos cuadrados representan los datos de tramadol. El valor para la desviación estándar relativa (CV) fue inferior al 7 % para todos los puntos medidos (n=6). Comenzando desde la primera hora hasta la duodécima hora, el % en peso de la liberación acumulada de APAP estuvo muy próximo (inferior al 10 % de diferencia) al del tramadol. A partir de la segunda hora hasta la octava hora, la diferencia fue inferior al 5 %. El resultado muestra que la forma de dosificación de múltiples capas que se hizo podría proporcionar la liberación coordinada de APAP y tramadol. En esta realización, las velocidades de liberación de tramadol y APAP fueron muy similares. Las relaciones de T_{60} , T_{70} , T_{80} , T_{90} de APAP con respecto al tramadol es inferior a 2, de hecho inferior a 1,5 y es sustancialmente próxima a 1. De los resultados de los experimentos de velocidad de liberación es evidente que en un comprimido bi-capa la capa de IR se disgregaría y liberaría los fármacos rápidamente (en cuestión de minutos, tal como en 15 minutos). El tiempo de liberación del fármaco en la capa de IR es extremadamente corto en comparación con la liberación de la capa de ER, que dura 8 horas o más. Por lo tanto, es razonable suponer que la velocidad de liberación de los fármacos en la capa de ER en el comprimido bi-capa sería similar a la de una capa de ER en las pruebas de disolución *in vitro*, en las que solo se probó la capa de ER. Como la capa de ER en la F-N.º 13 es casi idéntica a la de la F- N.º 7, el exponente de liberación n sería

aproximadamente 0,75 para APAP y 0,6 para el tramadol en la capa de ER.

Se encontró que al formar complejos del tramadol con un polímero aniónico, preferentemente carragenina, para formar una capa de liberación prolongada en un comprimido, se proporciona liberación no fickiana y/o controlada por la erosión de caso II, permitiendo así la liberación coordinada con APAP. Para la comparación del rendimiento de los comprimidos de diferencia, se hizo preferentemente la determinación de MDT, el T_{80} y el exponente de liberación n en la ecuación de Korsmeyer mediante experimentos *in vitro* usando el aparato USP II (paletas) con el siguiente método. La posición de la paleta es de 25 mm desde el fondo interior del recipiente. El medio de disolución es disolución de tampón de fosfato a pH 6,8, preparada según el método de USP (USP SIF, sin enzima) y la disolución se hace a 50 rpm/900 ml a $37 \pm 0,5$ °C. Debe tomarse muestra de los medios de disolución a intervalos regulares para filtrarla por el filtro de membrana de 0,45 μ y las concentraciones de tanto el HCl de tramadol como el APAP en el medio de liberación se midieron mediante HPLC usando una disolución de tampón acuosa / disolución de metanol como fase móvil. La fase móvil (tampón a pH 2,7: metanol = 73: 27) se filtra a través de un filtro Millipore de 0,45 μ m (HAWP 04700) o equivalente, y se desgasifica por burbujeo de helio. Se prepara una disolución estándar (100 %), 37,5/325 mg pesando exactamente 36,11/mg de pureza (± 1 %) de acetaminofeno en un matraz volumétrico de 50 ml, transfiriendo 10,0 ml de disolución madre de clorhidrato de tramadol, disolviendo y enrasando con tampón fosfato a pH 6,8. La disolución madre de clorhidrato de tramadol se prepara pensando 41,66/ mg de pureza (± 1 %) de clorhidrato de tramadol en un matraz volumétrico de 100 ml, disolviendo y enrasando con tampón fosfato a pH 6,8. La columna de HPLC es SUPELCO LC-8-DB 150 x 4,6 mm; 5 μ m. El volumen de inyección es 10 μ l y el caudal es 2,5 ml/min, con tiempo de ejecución de 16 minutos, tiempo de retención para el APAP: aproximadamente 1,2 min, y tiempo de retención para el clorhidrato de tramadol: aproximadamente 4,0 min. El detector es el detector programable Waters 490 UV o equivalente (APAP 280 nm - 1.0 AUFS; clorhidrato de tramadol 215 nm - 0.5 AUFS). La temperatura de la columna es aproximadamente 35 °C. El método USP II es un método normalizado. Un experto en la materia puede referirse a la farmacopea para el método USP II.

El cálculo del porcentaje de la cantidad etiquetada (L_a , especificada) del fármaco en la muestra puede calcularse como

$$\% \text{ La Disuelto} = \frac{A_{\text{mue}} \times C_{\text{std}}}{A_{\text{std}} \times C_{100}} \times 100$$

en la que A_{mue} = área del pico de clorhidrato de tramadol o acetaminofeno para la muestra,

A_{pat} = área del pico de clorhidrato de tramadol o acetaminofeno para el patrón,

C_{pat} = concentración de patrón en mg/ml,

C_{100} = concentración teórica al 100 % en mg/ml,

L_a = cantidad etiquetada de clorhidrato de tramadol o APAP.

Con la presente invención, con respecto a la capa de ER, los presentes inventores fueron capaces de obtener el exponente de liberación n en la ecuación de Korsmeyer para el tramadol a aproximadamente por encima de 0,45, incluso por encima de 0,7, e incluso por encima de 0,85. Preferentemente, el exponente de liberación n para el APAP es aproximadamente 0,46 a 1, más preferentemente aproximadamente 0,6 a 0,9, más preferentemente aproximadamente 0,6 a 0,8. Preferentemente, el exponente de liberación n para el tramadol es aproximadamente 0,46 a 0,7, más preferentemente aproximadamente 0,5 a 0,7, más preferentemente 0,5 a 0,65.

Los presentes inventores también fueron capaces de lograr relaciones de T_{80} de APAP con respecto a tramadol a valores próximos a 1 en el comprimido bi-capa. Preferentemente, la relación de T_{80} está aproximadamente por debajo de 2, preferentemente aproximadamente por debajo de 1,5 y más preferentemente aproximadamente entre 1,5 y 1. Es más preferible que la relación T_{80} esté entre 0,9 y 1,1. También se prefiere que T_{80} sea aproximadamente de 8 a 12 horas, más preferentemente aproximadamente de 10 a 12 horas. La Tabla 12 muestra los datos de T_{80} para F-N.º 13.

Tabla 12. Datos de T_{80} para comprimidos de F-N.º 13

Tiempo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
T_{80}	1.096	1.009	1.007	0.997	0.995	0.998	1.002	1.010	1.021	1.032	1.042	1.047

Liberación prolongada *in vivo* del comprimido bi-capa

Se compararon comprimidos de liberación prolongada (preparados según la formulación de planta piloto descrita en la Tabla 9) con una formulación de marca establecida de combinación de tramadol/APAP (ULTRACET) en voluntarios sanos masculinos en Corea sobre la biodisponibilidad relativa y otras propiedades farmacocinéticas. Un comprimido ULTRACET contiene 37,5 mg de clorhidrato de tramadol y 325 mg de APAP. Tales comprimidos

ULTRACET están disponibles comercialmente. Los principios inactivos en el comprimido son celulosa en polvo, almidón de maíz pregelatinizado, glicolato sódico de almidón, almidón, agua purificada, estearato de magnesio, OPADRY® Light Yellow y cera carnauba. La descripción del etiquetado y el uso de los comprimidos ULTRACET puede encontrarse en la etiqueta que describe esta actualización y su uso en, por ejemplo, USFDA NDA N.º 021123 (la etiqueta aprobada el 16 de abril de 2004, ©OMP 2003), que se incorpora por referencia en el presente documento en su totalidad.

Se realizó un estudio de grupos cruzados, aleatorizado, de dosis múltiples, dos tratamientos, dos periodos, dos secuencias, en voluntarios sanos masculinos coreanos en condiciones de ayuno con un lavado de 4 días entre los periodos de estudio, como se muestra en la siguiente Tabla 13.

Tabla 13

Secuencia	N (individuales)	Primer periodo(4días)	Segundo periodo(4días)
Secuencia 1 (AB)	6	ULTRACET (A)	ER tableta (B)
Secuencia 2 (BA)	6	ER tableta (B)	ULTRACET (A)

Después de la selección, al inicio de la secuencia de administración del fármaco, a cada individuo se le administró el fármaco seleccionado según el primer periodo durante 4 días, seguido de 4 días de lavado sin administración del fármaco y, después, seguido de 4 días de administración del fármaco según el segundo periodo. Los individuos se siguieron durante 4 días después de la administración del fármaco para registrar los datos de las muestras de sangre de los individuos. Durante las secuencias de administración del fármaco, los comprimidos ULTRACET comerciales (designados A en la Tabla 13 y los comprimidos de ER (designados B en la Tabla 13) se administraron por vía oral 14 veces a intervalos de 6 h, y 7 veces a intervalos de 12 h, respectivamente, según la Tabla 13. Se recogieron muestras de sangre según intervalos de tiempo predeterminados después de la dosis.

Los datos de la Tabla 13 se usaron para determinar la biodisponibilidad de los fármacos en los comprimidos. Como se usa en el presente documento, el término "biodisponibilidad" se refiere a la velocidad y grado al que el principio activo o resto activo se absorbe a partir de un fármaco y se vuelve disponible en el sitio de acción. La velocidad y el grado se establecieron mediante parámetros farmacocinéticos, tales como la concentración máxima en la sangre o en el plasma ($C_{m\acute{a}x}$) del fármaco y el área bajo la curva de concentración-tiempo del fármaco en la sangre o en el plasma (ABC).

En farmacocinética, el término "ABC" significa el área bajo la curva obtenida en un sujeto representando la concentración en suero del agente beneficioso en el sujeto contra el tiempo, como se mide desde el momento de inicio de la dosificación, hasta un tiempo "t" después del inicio de la dosificación. Para la administración del fármaco en un estado de equilibrio, el ABC_{ss} es el área bajo la curva para un periodo de dosificación con dosis administradas periódicamente a tiempo infinito. El ABC puede obtenerse ensayando muestras de suero de un paciente.

Como se usa en el presente documento, el término " $C_{m\acute{a}x}$ " se refiere a la concentración máxima en la sangre o en el plasma del fármaco. El tiempo " $t_{m\acute{a}x}$ " se refiere al tiempo para alcanzar la concentración máxima en la sangre o en el plasma del fármaco. El término " $t_{1/2}$ " es la semivida y se refiere al tiempo que tarda la concentración plasmática del fármaco en disminuir a la mitad.

Se determinaron las concentraciones plasmáticas de APAP/tramadol usando un método de CL/EM/EM validado. Se generó una curva de concentración plasmática-tiempo para cada voluntario, a partir de la cual se determinaron los parámetros primarios ($C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$, ABC_{0-12hr}) en el primer día después de la dosis y los parámetros secundarios ($C_{m\acute{a}x(ss)}$, $T_{m\acute{a}x(ss)}$, $AUC_{0-12h,ss}$, y $t_{1/2}$) en el estado estacionario mediante análisis no compartimental con WINNONLIN® 5.2.1 (Pharsight Co, CA, EE.UU.). La bioequivalencia, por ejemplo, se definió usando requisitos reglamentarios establecidos por Corea y la Agencia Estadounidense del Medicamento (intervalo de aceptación de bioequivalencia, 0,80-1,25). Para ser bioequivalente al comprimido ULTRACET comercial, el intervalo de confianza del 90 % (IC) de la relación entre la $C_{m\acute{a}x}$ media del estado estacionario de un nuevo comprimido de ER con respecto al comprimido de ULTRACET de la misma concentración de dosis necesita estar dentro del 80 % al 125 % (es decir, 0,8 a 1,25) a $\alpha = 0,05$; y el intervalo de confianza del 90 % (IC) de la relación del ABC_{ss} media de un nuevo comprimido de ER con respecto al ULTRACET comercial necesita estar dentro del 80 % al 125 %.

Un total de 12 individuos voluntarios completaron el estudio. La edad media de los voluntarios fue $24,4 \pm 5,2$ años, y el peso corporal medio fue $65,0 \pm 6,0$ kg. Los valores de la media (con DE) de los parámetros farmacocinéticos del tramadol después de la administración de los comprimidos ULTRACET comerciales y los comprimidos de ER de la presente invención se muestran en la Tabla 14 y la Tabla 15 a continuación.

Tabla 14. Parámetros farmacocinéticos para el tramadol

Parámetros	ULTRACET (N=12)			ER (N=12)		
	Media	SD	CV (%)	Media	SD	CV (%)
T_{max} (h)	1.0 [1.0-3.5] ¹⁾			4.0 [2.0-6.0] ¹⁾		
C_{max} (µg/L)	206.13	29.06	14.1	179.30	28.88	16.1
AUC_{0-12h} (µg*h/L)	1380.1	207.6	15.0	1501.0	307.9	20.5
$T_{max,ss}$ (h)	1.0 [0.5-2.0] ¹⁾			3.0 [1.0-4.0] ¹⁾		
$C_{max,ss}$ (µg/L)	351.81	55.86	15.9	305.64	53.21	17.4
$AUC_{0-12h,ss}$ (µg*h/L)	2789.0	507.7	18.2	2638.7	469.1	17.8
$t_{1/2}$ (h)	7.08	1.94	27.4	7.01	0.96	13.7
1) media [mínimo-máximo]						

Tabla 15. Comparación de $C_{max,ss}$, $AUC_{0-12h,ss}$ para tramadol

Parámetros	ULTRACET (N=12)	ER (N=12)	Diferencia de media geométrica (90% CI)	Ratio de meda geométrica ³⁾ (90% CI)
$C_{max,ss}$ (µg/L)	351.81 ± 55.86 ¹⁾	305.64 ± 53.21 ¹⁾	-0.144 (-0.227 - 0.061)	0.87 (0.80 - 0.94)
	5.85 ± 0.15 ²⁾	5.71 ± 0.18 ²⁾		
$AUC_{0-12h,ss}$ (µg*h/L)	2789.0 ± 507.7 ¹⁾	2638.7 ± 469.1 ¹⁾	-0.054 (-0.094 - 0.014)	0.95 (0.91 - 0.99)
	7.92 ± 0.18 ²⁾	7.86 ± 0.17 ²⁾		
1) Media aritmética ± desviación estandar 2) Media logarítmica de geometría transformada ± desviación estandar 3) Ratio de media geométrica de ER a ULTRACET. Los valores aritméticos fueron obtenidos de los datos reales individuales. Sin embargo, la bioequivalencia es decidida por la diferencia de la media geométrica a 90% de intervalo de confianza, por lo que las medias geométricas fueron convertidas de medias aritméticas.				

La FIG. 36 muestra en la porción los perfiles medios de concentración plasmática-tiempo del tramadol después de múltiples administraciones por vía oral de los comprimidos ULTRACET y los comprimidos de ER de la presente invención. Las barras en el gráfico representan las desviaciones estándar. La curva con los puntos de datos de los discos sólidos representan los datos de ER, que muestran picos aproximadamente cada 12 horas. La curva con los puntos de datos de los círculos representan los datos de ULTRACET, que muestran picos aproximadamente cada 6 horas.

Los valores medios (con DE) de los parámetros farmacocinéticos de APAP después de la administración de los comprimidos ULTRACET comerciales y los comprimidos de ER de la presente invención se muestran en la Tabla 16 y Tabla 17 a continuación.

Tabla 16. Parámetros farmacocinéticos for APAP

Parámetros	ULTRACET (N=12)			ER (N=12)		
	Media	SD	CV (%)	Mean	SD	CV (%)
T_{max} (h)	0.5 [0.5-1.5] ¹⁾			0.5 [0.5 - 2.0] ¹⁾		
C_{max} (µg/L)	7388.1	2022.7	27.4	6574.8	1100.4	16.7
AUC_{0-12h} (µg*h/L)	33780.6	6262.5	18.5	35294.3	7222.9	20.5
$T_{max,ss}$ (h)	0.5 [0.5-1.5] ¹⁾			0.5 [0.5 - 2.0] ¹⁾		
$C_{max,ss}$ (µg/L)	8180.8	2025.1	24.8	6853.9	1290.0	18.8
$AUC_{0-12h,ss}$ (µg*h/L)	42635.0	8711.2	20.4	40394.3	10127.7	25.1
$t_{1/2}$ (h)	5.21	1.01	19.4	6.67	2.37	35.5

¹⁾ media [mínimo-máximo]

Tabla 17. Comparación de $C_{max,ss}$, $ABC_{0-12h,ss}$ para APAP

Parámetros	ULTRACET (N=12)	ER (N=12)	Diferencia de media geométrica (90% CI)	Ratio de meda geométrica ³⁾ (90% CI)
$C_{max,ss}$ (µg/L)	8180.8 ± 2025.1 ¹⁾	6853.9 ± 1290.0 ¹⁾	-0.164 (-0.270- -0.059)	0.85 (0.76 - 0.94)
	8.98 ± 0.26 ²⁾	8.82 ± 0.19 ²⁾		
$AUC_{0-12h,ss}$ (µg*h/L)	42635.0 ± 8711.2 ¹⁾	40394.3 ± 10127.7 ¹⁾	-0.085 (-0.119- -0.011)	0.94 (0.89 - 0.99)
	10.64 ± 0.23 ²⁾	10.57 ± 0.28 ²⁾		

¹⁾ Media aritmética ± desviación estandar
²⁾ Media logarítmica de geometría transformada ± desviación estandar
³⁾ (Ratio de media geométrica de ER a ULTRACET.)

La FIG. 37 muestra en la porción los perfiles medios de concentración plasmática-tiempo del APAP después de múltiples administraciones por vía oral de los comprimidos ULTRACET y los comprimidos de ER de la presente invención. Las barras en el gráfico representan las desviaciones estándar. La curva con los puntos de datos de los discos sólidos representan los datos de ER, que muestran picos aproximadamente cada 12 horas. La curva con los puntos de datos de los círculos representan los datos de ULTRACET, que muestran picos aproximadamente cada 6 horas.

El análisis de los datos de la varianza del estudio *in vivo* anterior, que incluye los datos de la FIG. 36 y la FIG. 37, no mostró efectos significativos de la formulación, periodo o secuencia sobre los parámetros farmacocinéticos estudiados. Los IC del 90 % de las relaciones del tratamiento para los valores de $C_{max,ss}$ y $ABC_{0-12h(ss)}$ fueron 0,87 y 0,95 para el tramadol y 0,85 y 0,94 para el APAP, respectivamente. Todos estuvieron dentro del intervalo de aceptación de bioequivalencia estándar de 0,80 a 1,25. En este estudio *in vivo* en una población seleccionada de voluntarios sanos, $C_{max,ss}$ y $ABC_{0-12h,ss}$ no fueron estadísticamente significativamente diferentes entre los comprimidos ULTRACET comerciales y la nueva formulación de liberación prolongada, y estas resultaron ser bioequivalentes. Además, ambas formulaciones fueron bien toleradas. No se informaron acontecimientos adversos en este estudio. Por lo tanto, se muestra que la nueva formulación de ER de la presente invención es bioequivalente *in vivo* a los comprimidos ULTRACET comerciales y, por lo tanto, deben dar el efecto terapéutico efectivo y eficaz para el tratamiento del dolor en los seres humanos, de la misma manera bioequivalente que los comprimidos ULTRACET comerciales.

La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique lo contrario, métodos convencionales usados por aquellos con experiencia en el desarrollo de productos farmacéuticos. Las realizaciones de la presente invención se han descrito con especificidad. Las realizaciones pretenden ser ilustrativas en todos los aspectos, en vez de restrictivas, de la presente invención. Además, cuando se describe que una sustancia comprende ciertos componentes, se contempla que también pueda prepararse una sustancia que consiste esencialmente en esos componentes.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende un acetaminofeno y un material de tramadol complejado, que presenta liberación sostenida coordinada tras la disolución produciendo la liberación acumulativa coordinada de tramadol y la liberación acumulativa de acetaminofeno con el tiempo, en la que el material de tramadol complejado se forma en complejo usando carragenina.
- 10 2. La composición según la reivindicación 1, en la que el material de tramadol complejado se forma en complejo usando carragenina y sal de tramadol.
3. La composición según la reivindicación 1, en la que la liberación sostenida es durante un periodo de 4 a 12 horas durante todo el periodo completo o durante un periodo de 10 horas o más para tanto el tramadol como el acetaminofeno.
- 15 4. La composición según la reivindicación 1, en la que en la liberación sostenida cuando el % en peso de liberación acumulativa de tramadol es del 40 % en peso, el % en peso de liberación acumulativa de acetaminofeno es inferior al 25 % en peso diferente del % en peso de la liberación acumulativa de tramadol.
- 20 5. La composición según la reivindicación 1, en la que en la liberación sostenida, que comienza cuando el % en peso de liberación acumulativa de tramadol es del 40 % en peso, el % en peso de liberación acumulativa de acetaminofeno nunca es superior al 20 % o nunca es superior al 10 % en peso diferente del % en peso de liberación acumulativa de tramadol.
- 25 6. La composición según la reivindicación 1, en la que en la liberación sostenida después de la primera hora en una liberación sostenida de al menos 12 horas, el % en peso de liberación acumulativa de acetaminofeno nunca es superior al 10 % en peso diferente del % en peso de liberación acumulativa de tramadol.
- 30 7. La composición según la reivindicación 1, en la que las liberaciones acumulativas en liberación sostenida se determinan por el método de la paleta con el Aparato II (USP II) de la Farmacopea de los Estados Unidos a 37 °C a 50 rpm/900 ml *in vitro* en un medio de disolución de fluido intestinal simulado a pH 6,8 sin enzima.
- 35 8. La composición según la reivindicación 1, comprendiendo la composición una capa de una composición de liberación prolongada unida a una capa de liberación inmediata, incluyendo la composición de liberación prolongada acetaminofeno y el material de tramadol complejado, incluyendo la capa de liberación inmediata acetaminofeno y material de tramadol que en su mayor parte no está en forma de complejo.
- 40 9. La composición según la reivindicación 1, comprendiendo la composición una capa de una composición de liberación prolongada unida a una capa de liberación inmediata, incluyendo la composición de liberación prolongada disgregante, acetaminofeno y el material de tramadol complejado, el material de tramadol complejado es un complejo de carragenina lambda y HCl de tramadol, incluyendo la capa de liberación inmediata agente retardador hidrófilo polimérico, acetaminofeno y material de tramadol que en su mayor parte no está en forma de complejo.
- 45 10. La composición según la reivindicación 9, en la que el agente retardador hidrófilo polimérico está seleccionado del grupo que comprende polisacárido o derivado del mismo, agar, agarosa, goma; y la composición de liberación prolongada incluye hidroxipropilmetilcelulosa y carga.
- 50 11. La composición según la reivindicación 1, comprendiendo la composición una capa de una composición de liberación prolongada adyacente a una capa de liberación inmediata, incluyendo la composición de liberación prolongada un vehículo disgregante, acetaminofeno y el material de tramadol complejado, el material de tramadol complejo es un complejo de carragenina lambda y HCl de tramadol, incluyendo la capa de liberación inmediata agente retardador hidrófilo polimérico, acetaminofeno y material de tramadol que en su mayor parte no está en forma de complejo.
- 55 12. La composición según la reivindicación 11, en la que en la composición de liberación prolongada la relación de peso del acetaminofeno con respecto al material de tramadol en el material de tramadol complejado es de 1:1 a 20:1, o de 5:1 a 10:1.
- 60 13. La composición según la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica que comprende acetaminofeno y un material de tramadol complejado es una capa y tanto el acetaminofeno como el tramadol en la capa se liberan de una manera no fickiana.
- 65 14. La composición según la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica que comprende acetaminofeno y un material de tramadol complejado es una capa y tanto el acetaminofeno como el tramadol en la capa se liberan de una manera con un exponente de liberación n de aproximadamente 0,5 a 0,7 para el tramadol y un exponente de liberación n de 0,6 a 0,9 para el acetaminofeno en la ecuación de Korsmeyer.

- 5 15. La composición según la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica que comprende acetaminofeno y un material de tramadol complejoado es una capa y tanto el acetaminofeno como el tramadol en la capa se liberan de una manera que la relación de T_{80} de acetaminofeno con respecto a T_{80} de tramadol está entre 0,9 a 1,0 con un T_{80} de 8 horas o más.
- 10 16. Un método de preparación de una forma de dosis de una composición farmacéutica, que comprende formar un material de tramadol complejoado; y formar una forma compactada que incluye el material de tramadol complejoado y acetaminofeno, en el que la forma compactada presenta liberación sostenida coordinada tras la disolución en uso produciendo la liberación acumulativa coordinada de tramadol y la liberación acumulativa de acetaminofeno con el tiempo, y en el que el material de tramadol complejoado se compleja usando carragenina.
- 15 17. El método según la reivindicación 16, que comprende usar una sal de tramadol y carragenina para formar el material de tramadol complejoado.
- 20 18. El método según la reivindicación 16, que comprende usar una sal de tramadol y carragenina para formar el material de tramadol complejoado como una pasta, secar la pasta y formar los gránulos a partir de ésta.
- 25 19. El método según la reivindicación 16, que comprende usar una sal de tramadol y carragenina para formar el material de tramadol complejoado como una pasta, secar la pasta, formar los gránulos a partir de ésta y compactar los gránulos para formar la forma compactada.
- 30 20. El método según la reivindicación 16, que comprende usar una sal de tramadol y carragenina lambda para formar el material de tramadol complejoado, formar los gránulos a partir de ésta, compactar los gránulos para formar la forma compactada, y formar una capa adicional sobre dicha forma compactada, incluyendo la capa adicional el agente retardador hidrófilo polimérico, acetaminofeno y un material de tramadol que en su mayor parte no está en forma de complejo.
- 35 21. El método según la reivindicación 20, que comprende usar una relación de peso de 1:1 a 20:1, o de 5:1 a 10:1, para el acetaminofeno con respecto al material de tramadol para formar la forma compactada.
- 40 22. El método según la reivindicación 20, de forma que en la liberación sostenida cuando el % en peso de liberación acumulativa de tramadol es el 40 % en peso, el % en peso de liberación acumulativa de acetaminofeno es inferior al 25 % en peso diferente del % en peso de liberación acumulativa de tramadol.
- 45 23. El método según la reivindicación 20, en el que en la liberación sostenida que comienza cuando el % en peso de liberación acumulativa de tramadol es el 40 % en peso, el % en peso de liberación acumulativa de acetaminofeno nunca es superior al 20 % en peso diferente del % en peso de liberación acumulativa de tramadol.
- 50 24. El método según la reivindicación 16, que comprende usar al menos dos tipos diferentes de hidroxipropilmetilcelulosa en la preparación de la forma compacta.
- 55 25. Un material de tramadol complejoado y acetaminofeno para su uso en un método de tratamiento del dolor, en el que dicho material de tramadol complejoado y acetaminofeno presenta liberación sostenida coordinada de dicho tramadol y acetaminofeno tras la administración por vía oral en un paciente, produciendo la liberación acumulativa coordinada del tramadol y la liberación acumulativa del acetaminofeno con el tiempo, y en el que el material de tramadol complejoado se compleja usando carragenina.
- 60
- 65

FIG. 1A

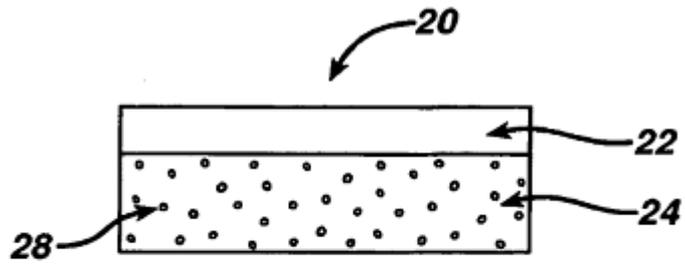


FIG. 1B

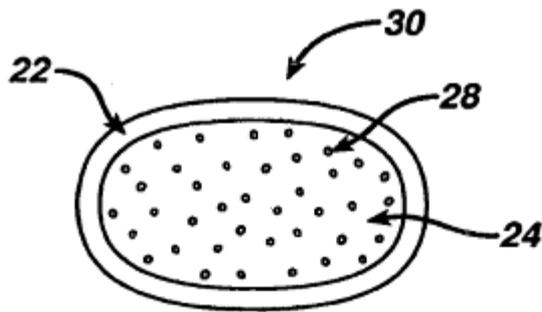


FIG. 1C

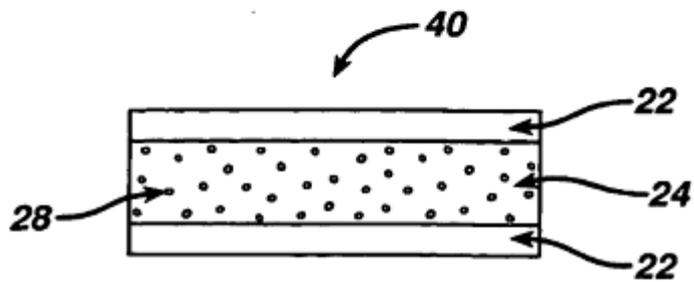


FIG. 2

Perfil de liberación de acetaminofeno / Combo de Tramadol a partir de una matriz con y sin un complejo de tramadol

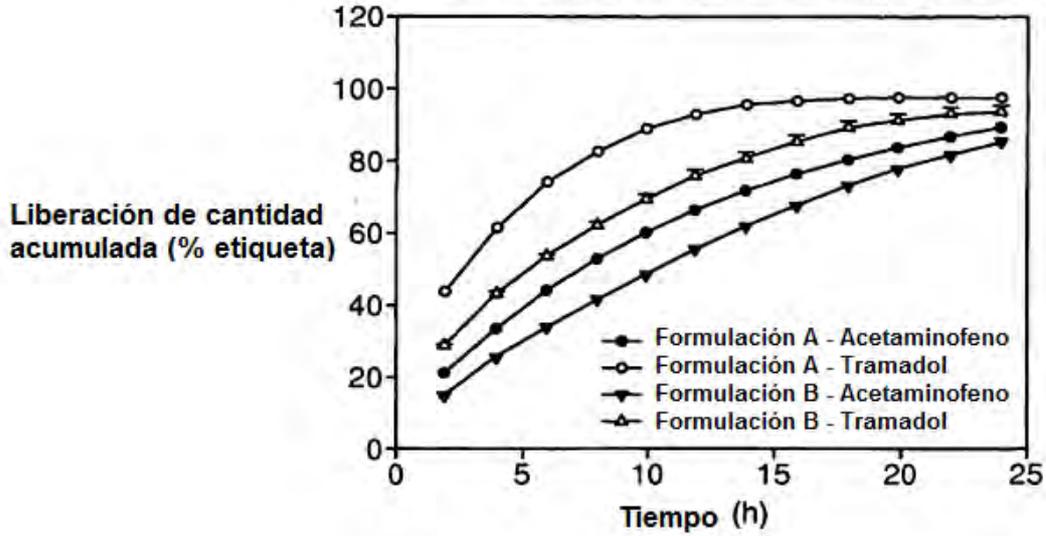


FIG. 3

Perfil de liberación de acetaminofeno / Combo de Tramadol a partir de una matriz (Formulación C)

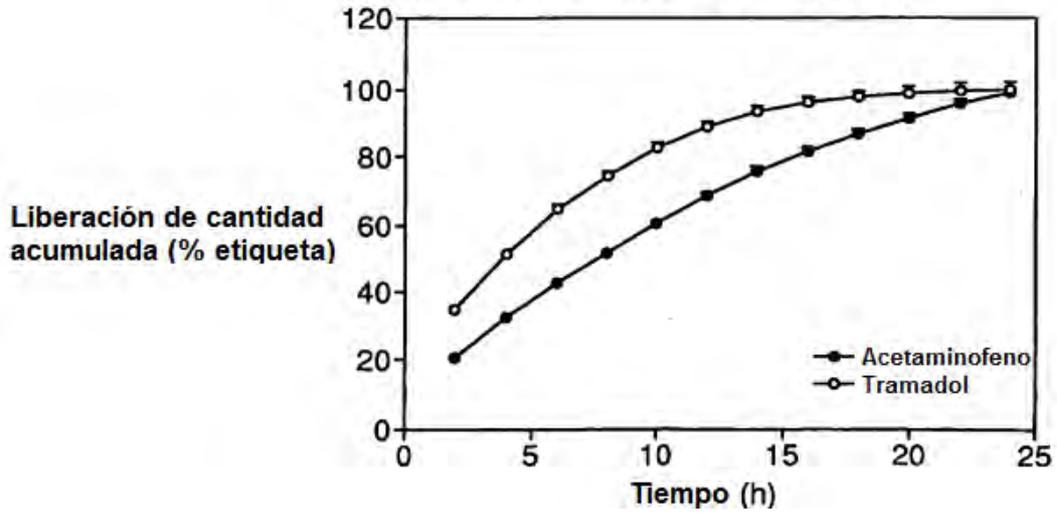


FIG. 4

Perfil de liberación de acetaminofeno / Combo de Tramadol a partir de una matriz (Formulación D)

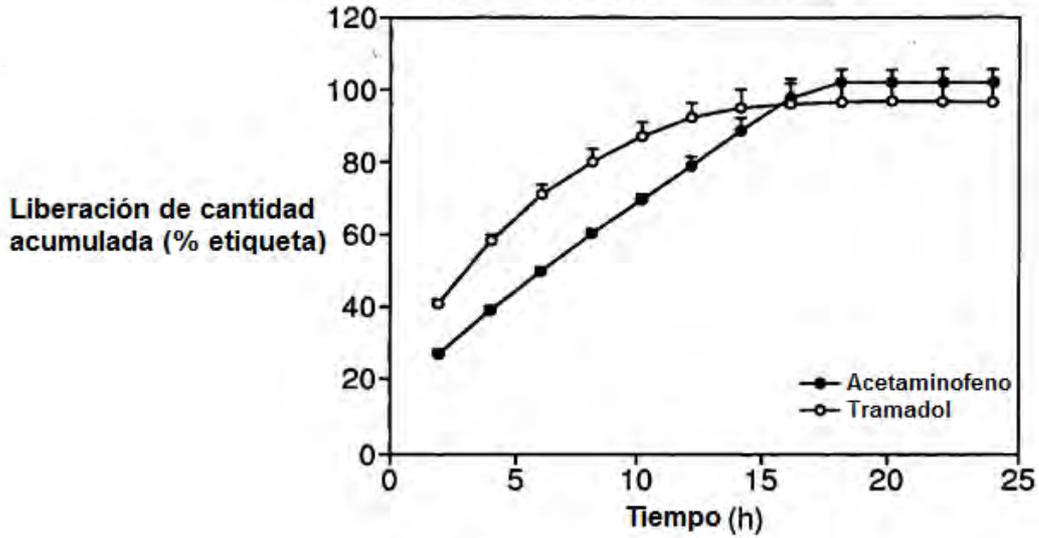


FIG. 5

Perfil de liberación de acetaminofeno / Combo de Tramadol a partir de una matriz (Formulación E)

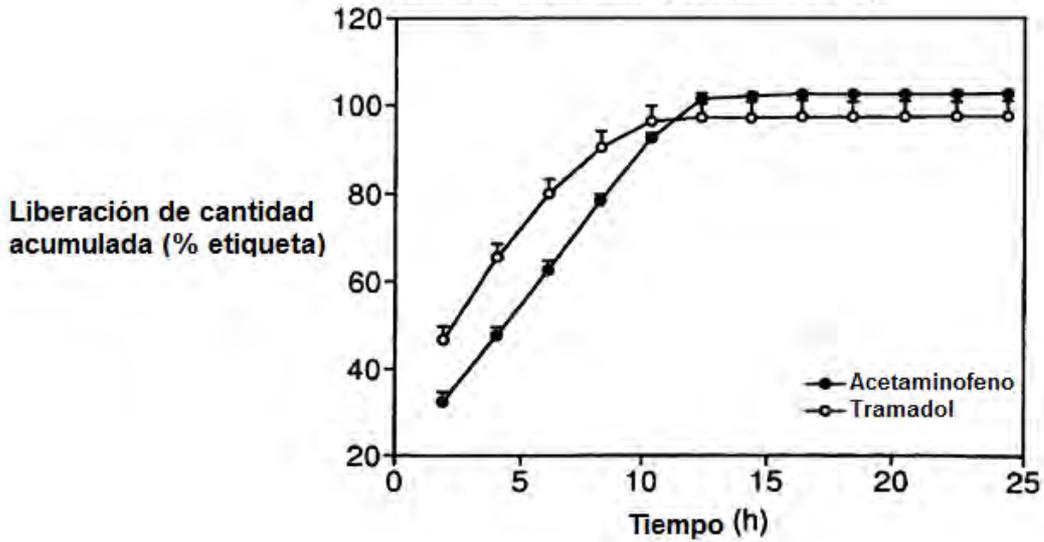


FIG. 6

Efecto del contenido de HPMC

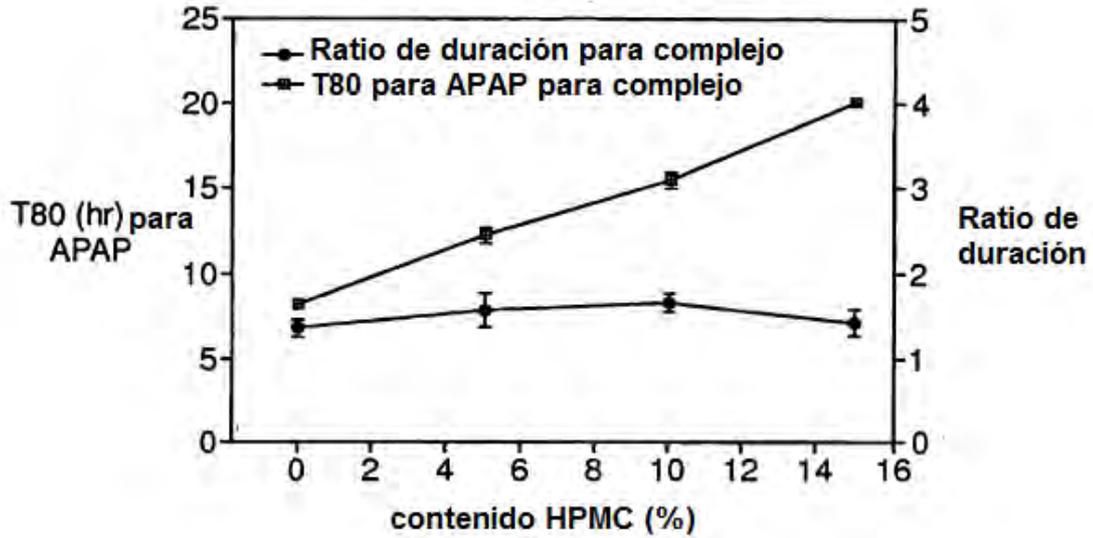


FIG. 7a

Perfil de liberación de acetaminofeno / Combo de Tramadol a partir de una matriz (Formulación F)

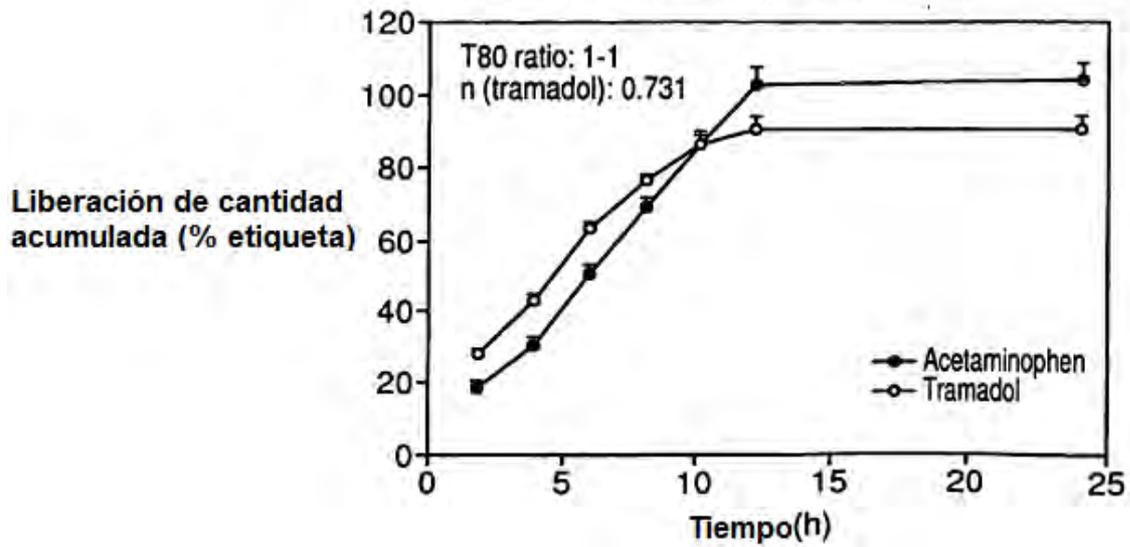


FIG. 7b

Perfil de liberación de acetaminofeno / Combo de Tramadol a partir de una matriz sin λ -carragenano (Formulación G)

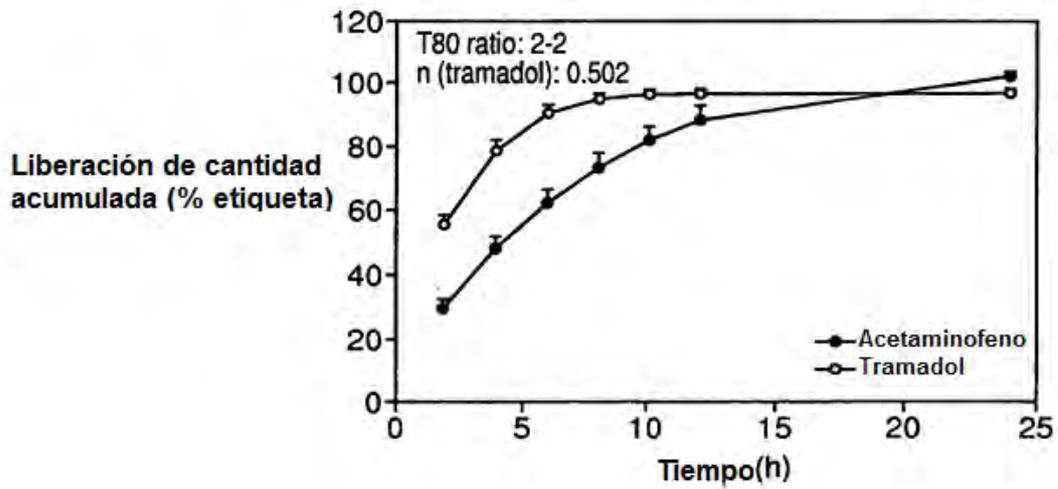


FIG. 8

Liberación in vitro para Acetaminofen a partir de diferentes formulaciones de la tableta matriz (F-Nº 2-5)

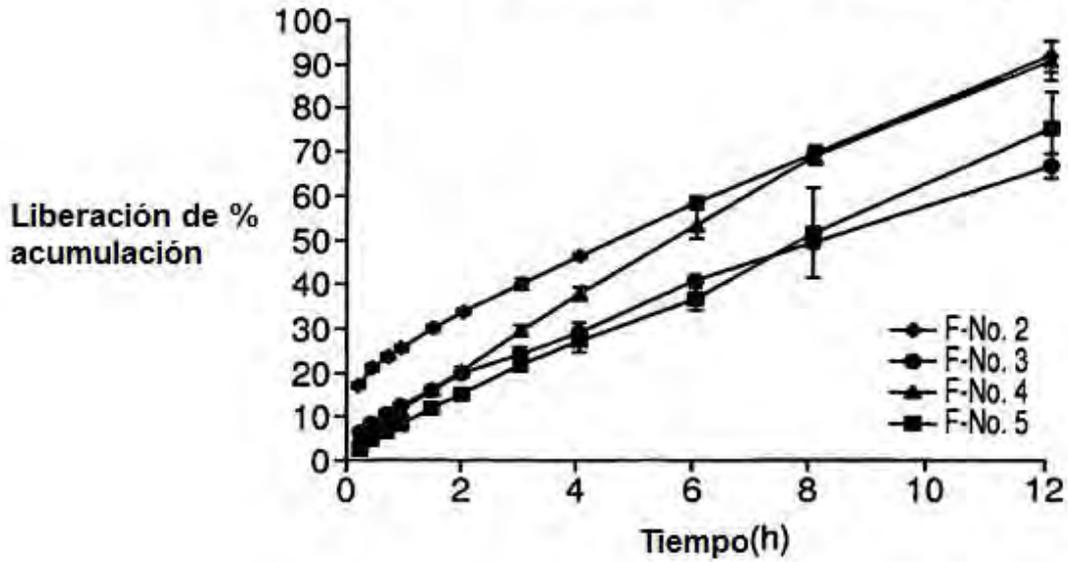


FIG. 9

Liberación in vitro de HCl Tramadol a partir de diferentes formulaciones de la tableta matriz (F-Nº 2-5)

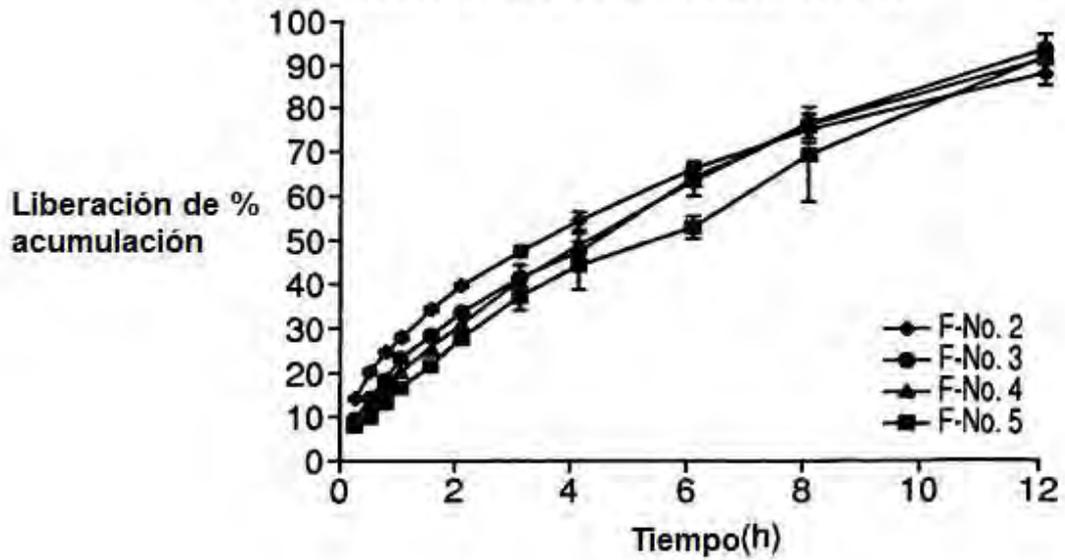


FIG. 10

Perfiles de liberación simulados suponiendo contenido de la capa IR o de acetaminofeno de diferentes formulaciones de la tableta matriz (F-Nº 2-5)

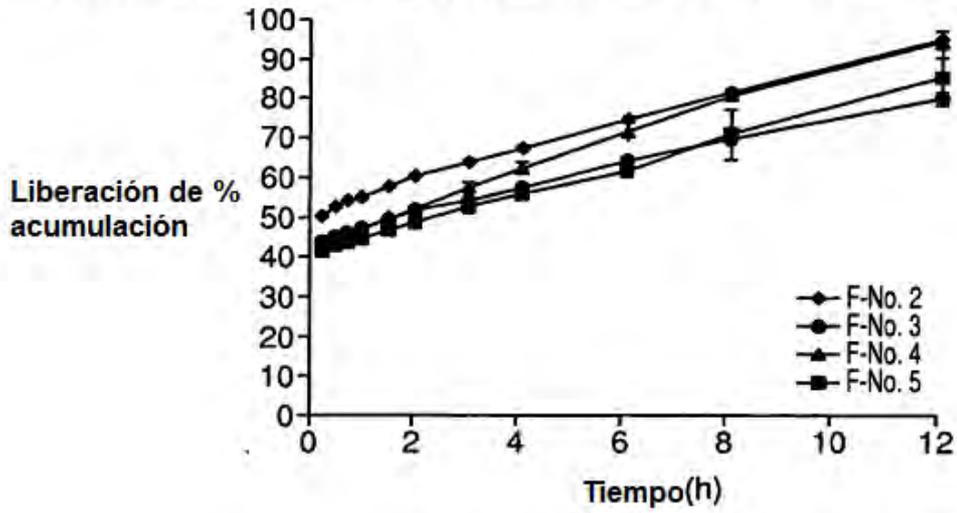


FIG. 11

Perfiles de liberación simulados suponiendo contenido de la capa IR o de Tramadol HCl de diferentes formulaciones de la tableta matriz (F-Nº 2-5)

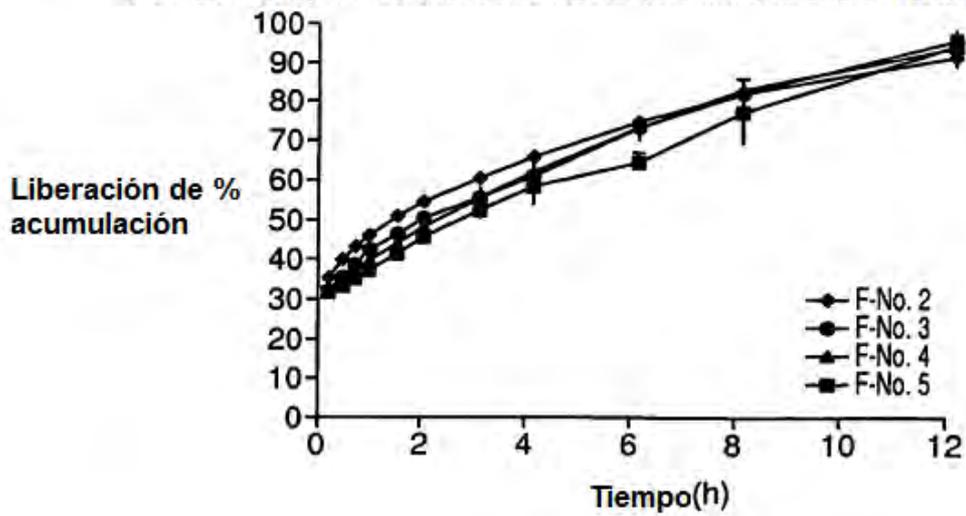


FIG. 12

Perfiles de liberación in vitro para Acetaminofeno y Tramadol HCl para F-N°6

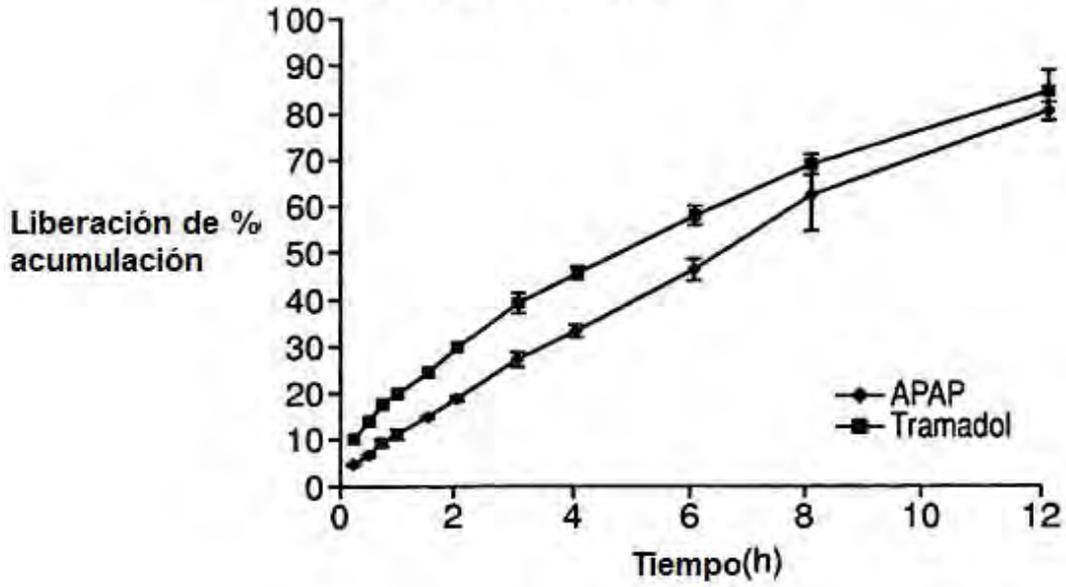


FIG. 13

Perfiles de liberación simulados suponiendo contenido de la capa IR para Acetaminofeno y Tramadol HCl a partir de F-N° 6

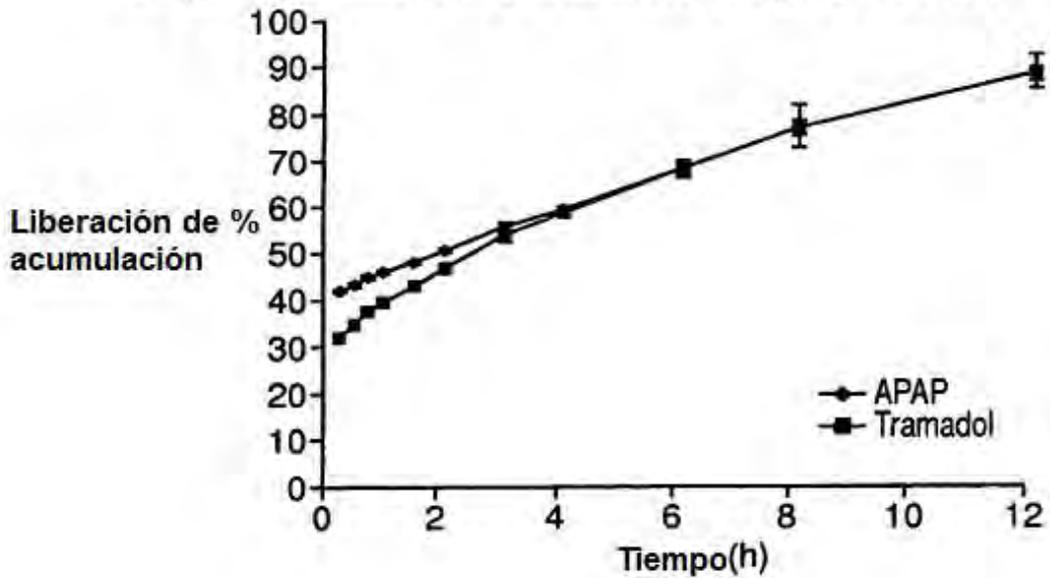


FIG. 14

Perfiles de liberación in vitro para Acetaminofeno a partir de F-Nº 7 y F-Nº 8

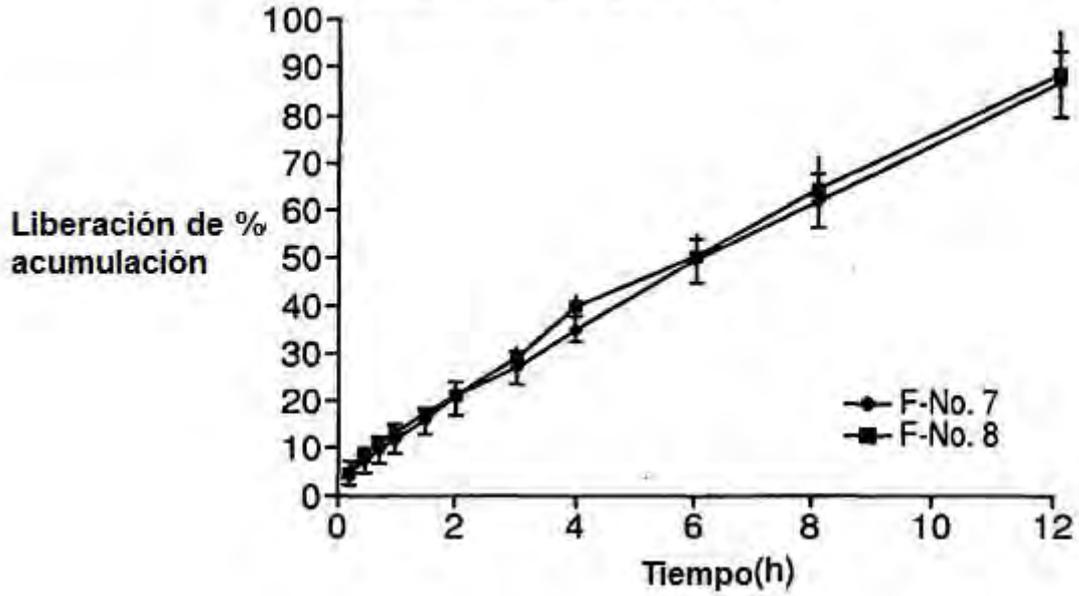


FIG. 15

Perfiles de liberación in vitro para Tramadol HCl a partir de F-Nº 7 y F-Nº 8

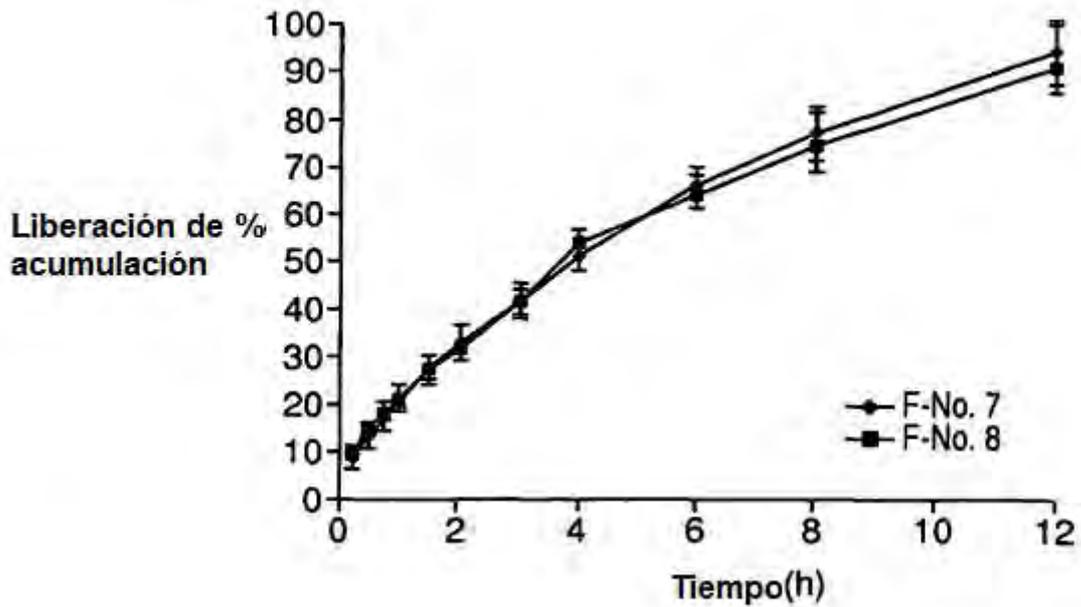


FIG. 16

Perfiles de liberación simulados suponiendo contenido de la capa IR para Acetaminofeno a partir de F-Nº 7 y F-Nº 8

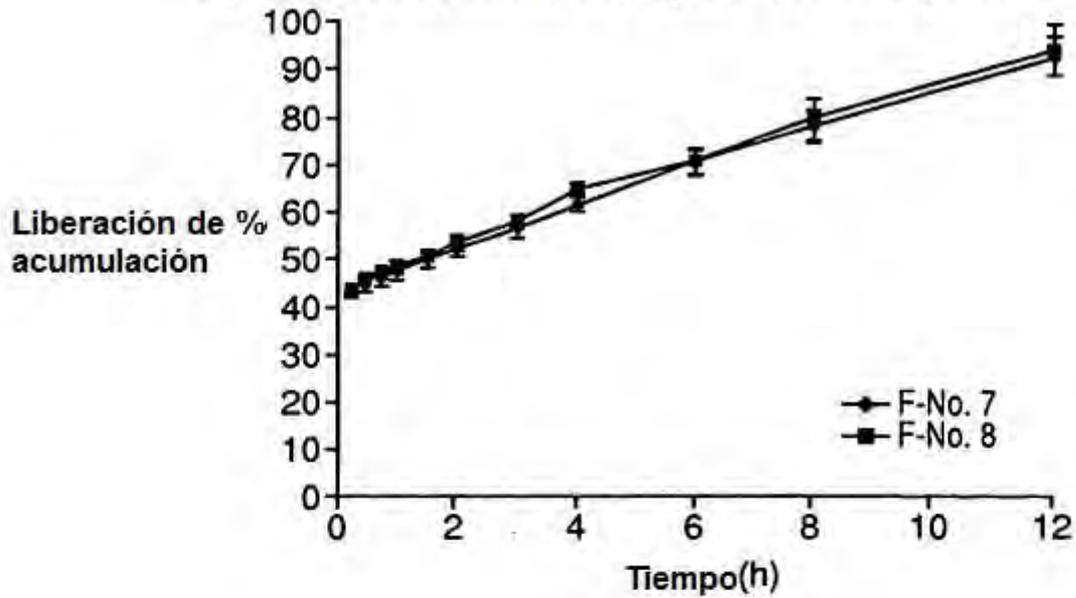


FIG. 17

Perfiles de liberación simulados suponiendo contenido de la capa IR para Tramadol HCl a partir de F-Nº 7 y F-Nº 8

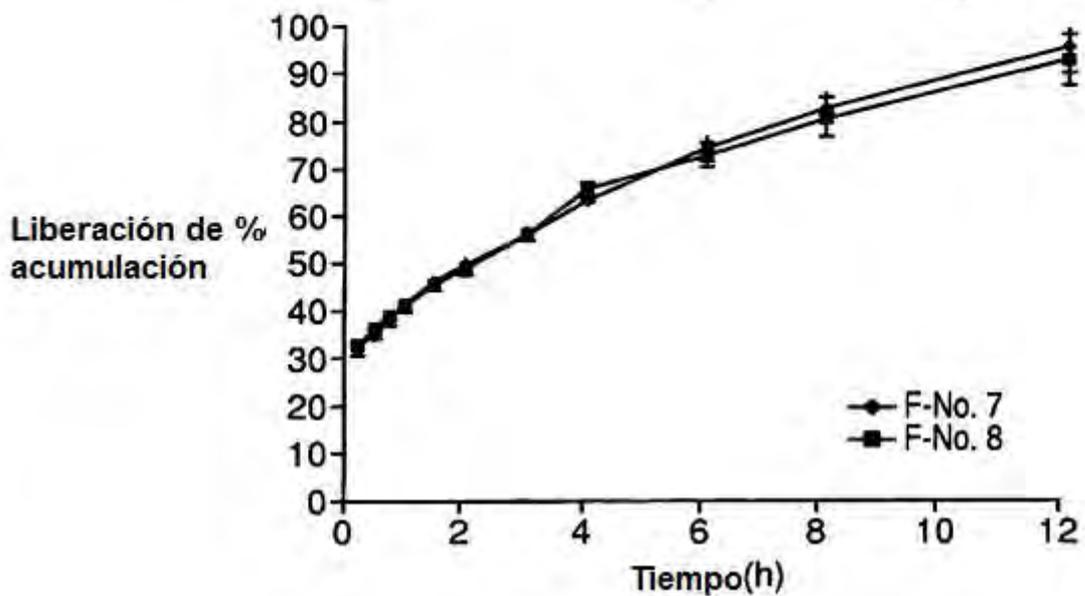


FIG. 18

Perfiles de liberación in vitro para Acetaminofeno a partir de F-No. 7, F-No. 9 y F-No. 10

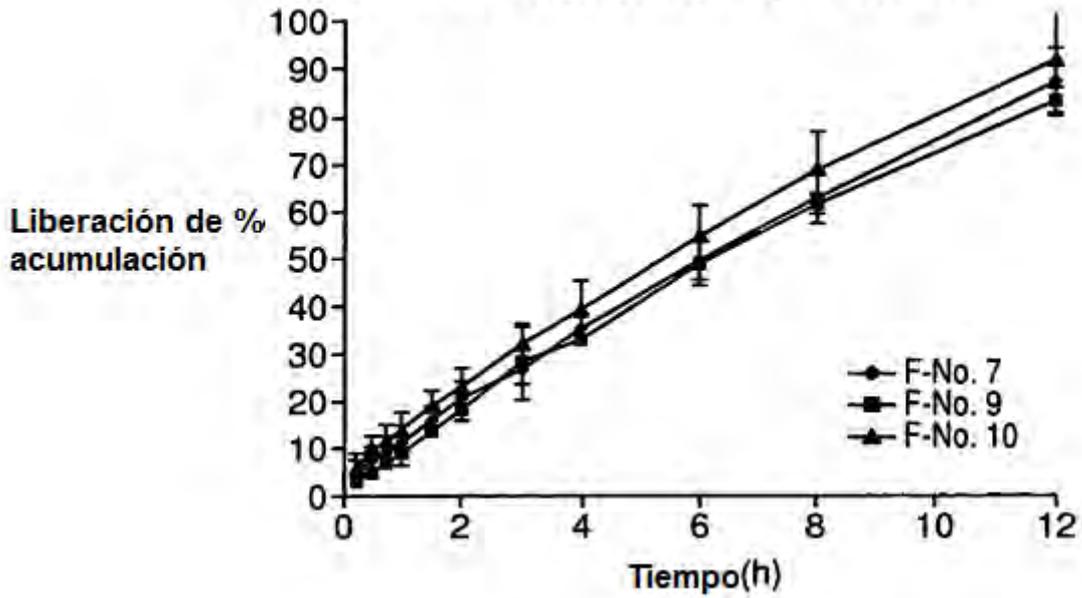


FIG. 19

Perfiles de liberación in vitro para Tramadol HCl a partir de F-No. 7, F-No. 9 y F-No. 10

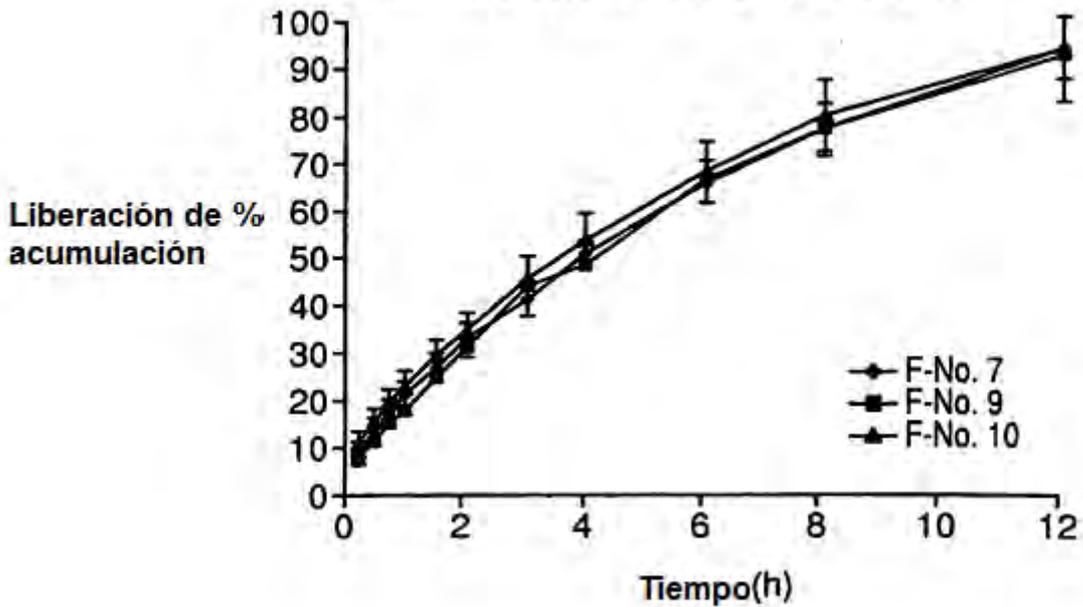


FIG. 20

Perfiles de liberación simulados suponiendo contenido de la capa IR para Acetaminofeno a partir de F-Nº 7, F-Nº 9 y F-Nº10

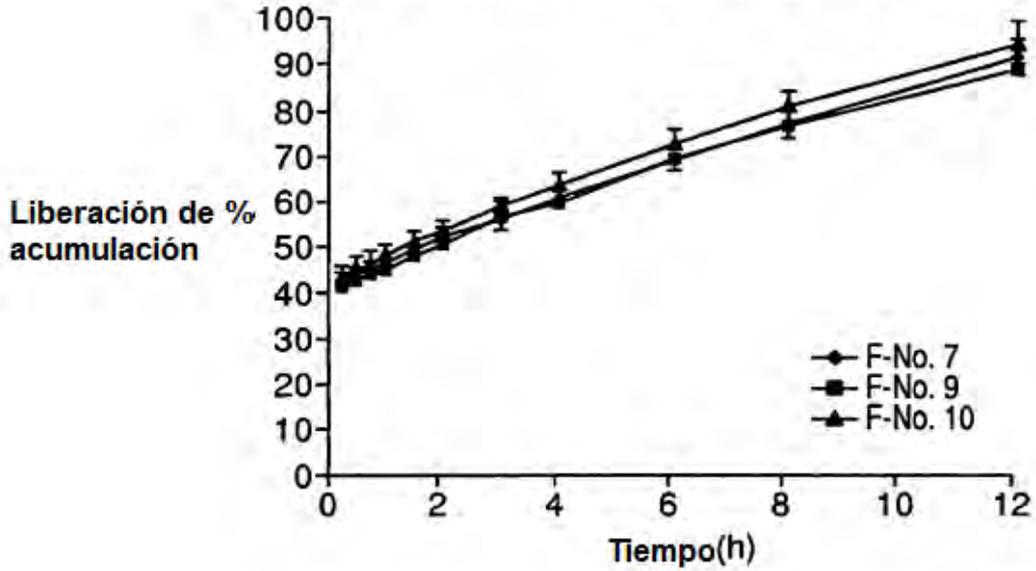


FIG. 21

Perfiles de liberación simulados suponiendo contenido de la capa IR para Tramadol HCl a partir de F-Nº 7, F-Nº 9 y F-Nº10

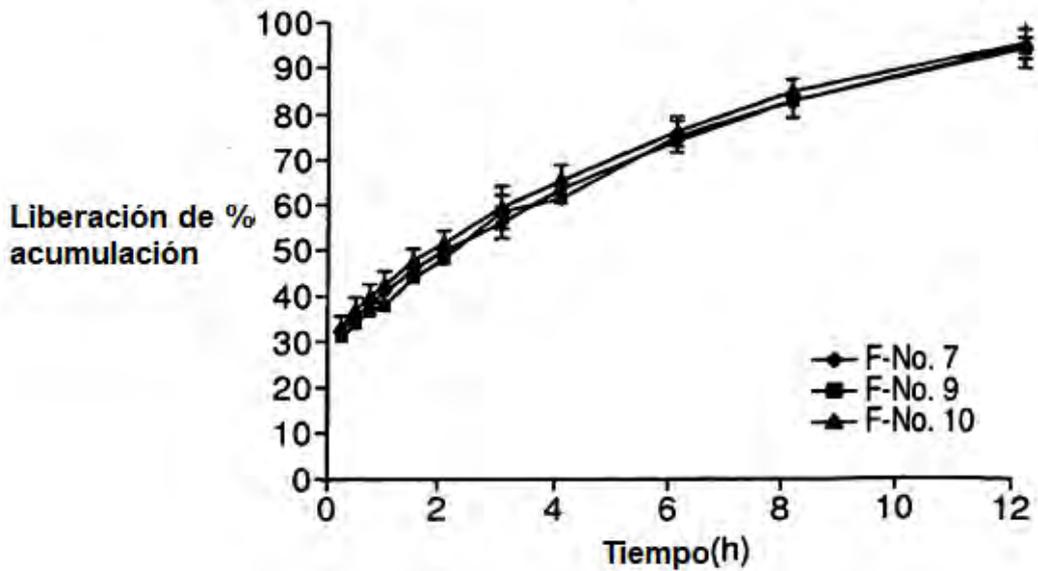


FIG. 22

Perfiles de liberación in vitro para Acetaminofeno a partir de F-Nº 10, F-Nº 11 y F-Nº 12

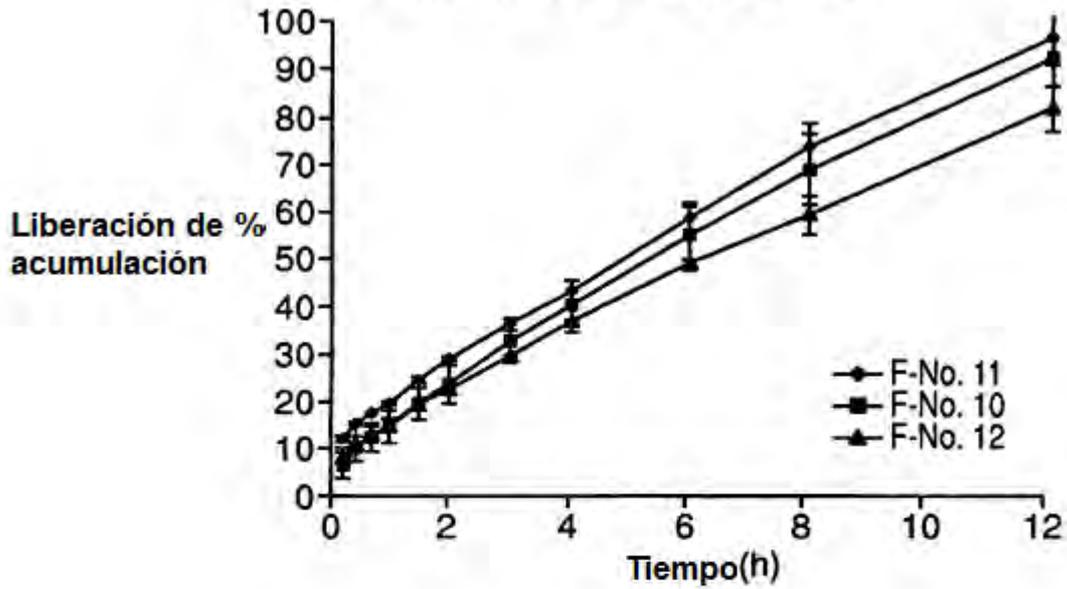


FIG. 23

Perfiles de liberación in vitro para Tramadol HCl a partir de F-Nº 10, F-Nº 11 y F-Nº 12

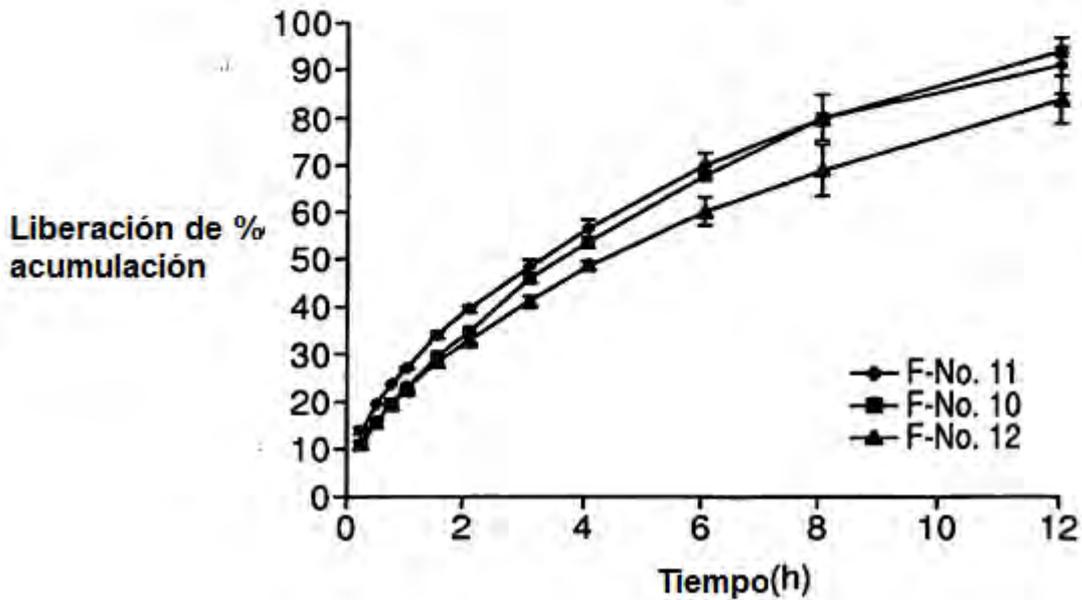


FIG. 24

Perfiles de liberación simulados suponiendo contenido de la capa IR para Acetaminofeno a partir de F-Nº 10, F-Nº 11 y F-Nº 12

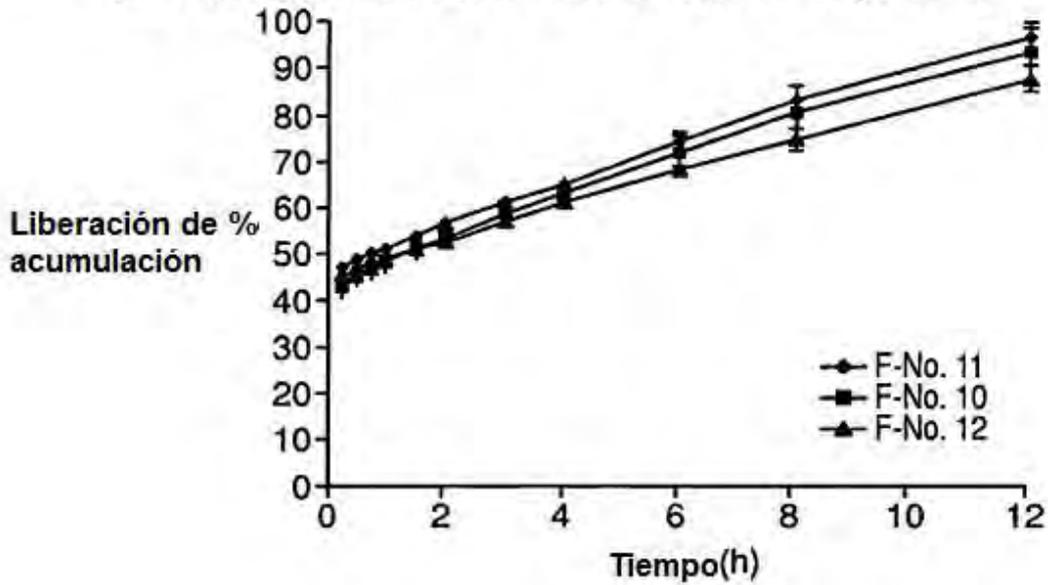


FIG. 25

Perfiles de liberación simulados suponiendo contenido de la capa IR para Tramadol HCl a partir de F-Nº 10, F-Nº 11 y F-Nº 12

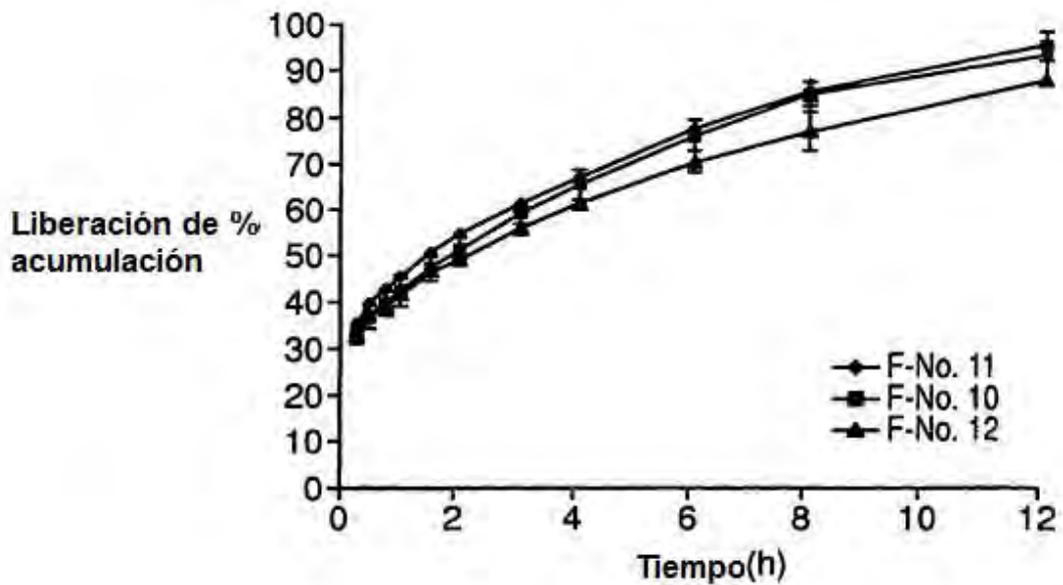


FIG. 26

Perfiles de liberación In vitro para Acetaminofeno a partir de F-N^o10

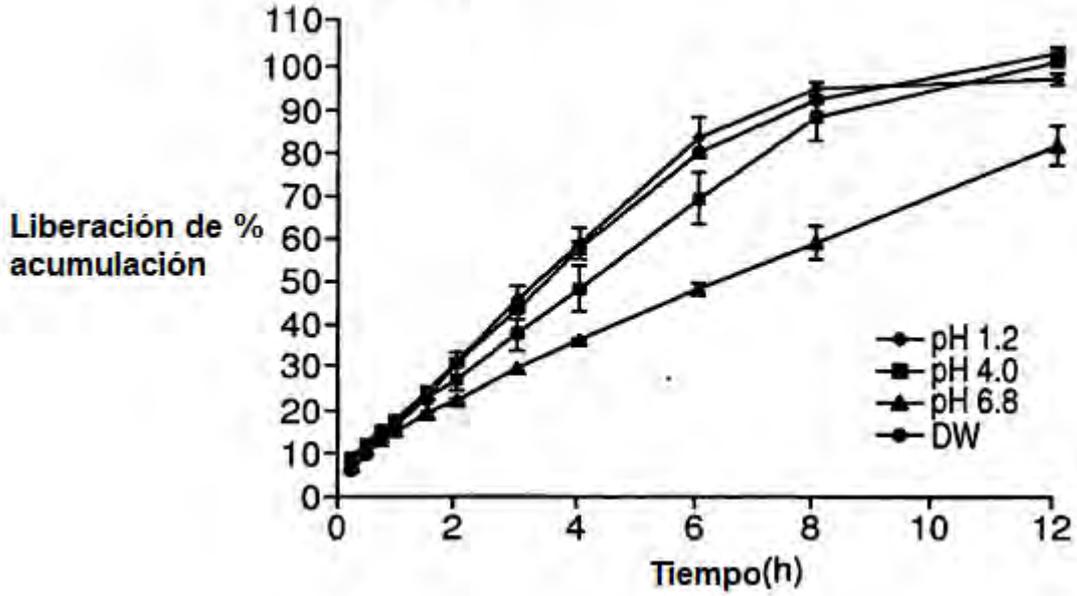


FIG. 27

Perfiles de liberación In vitro para Tramadol HCl a partir de F-N^o10

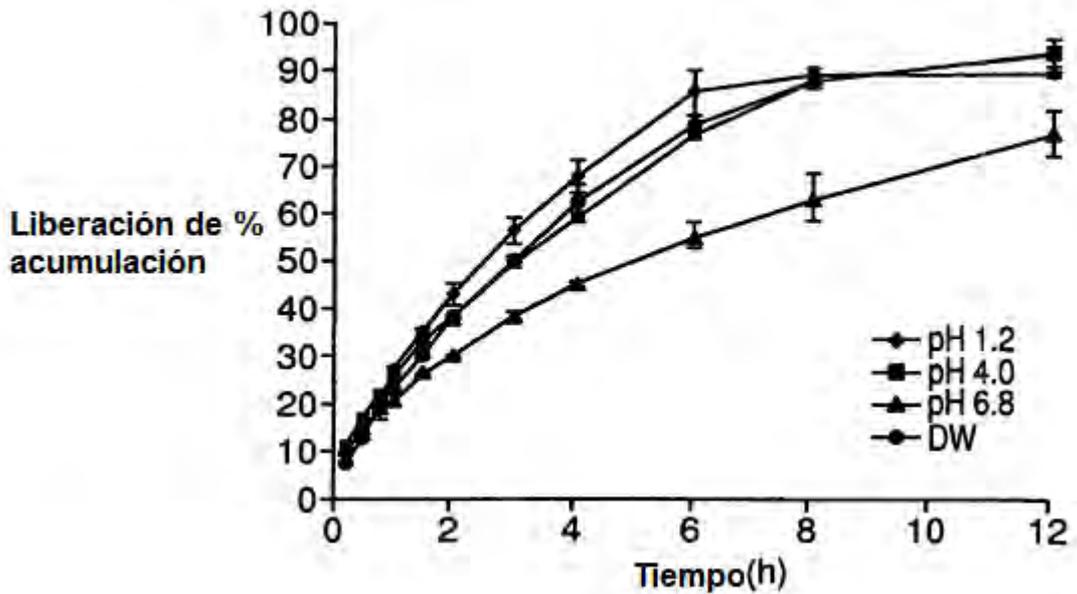


FIG. 28

Perfiles de liberación simulados suponiendo contenido de la capa IR para Acetaminofeno a partir de F-Nº 10

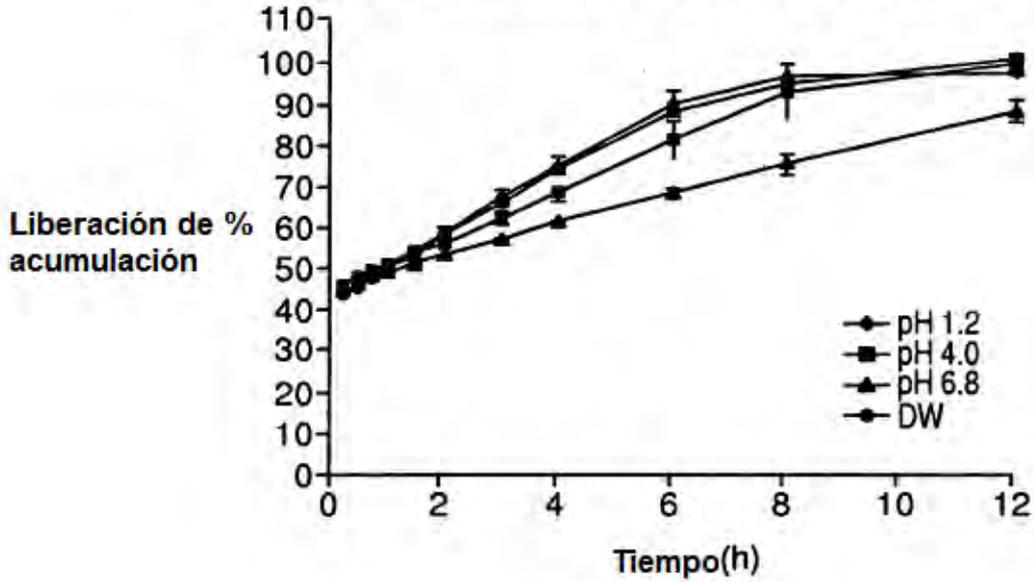


FIG. 29

Perfiles de liberación simulados suponiendo contenido de la capa IR para Tramadol HCl a partir de F-Nº 10

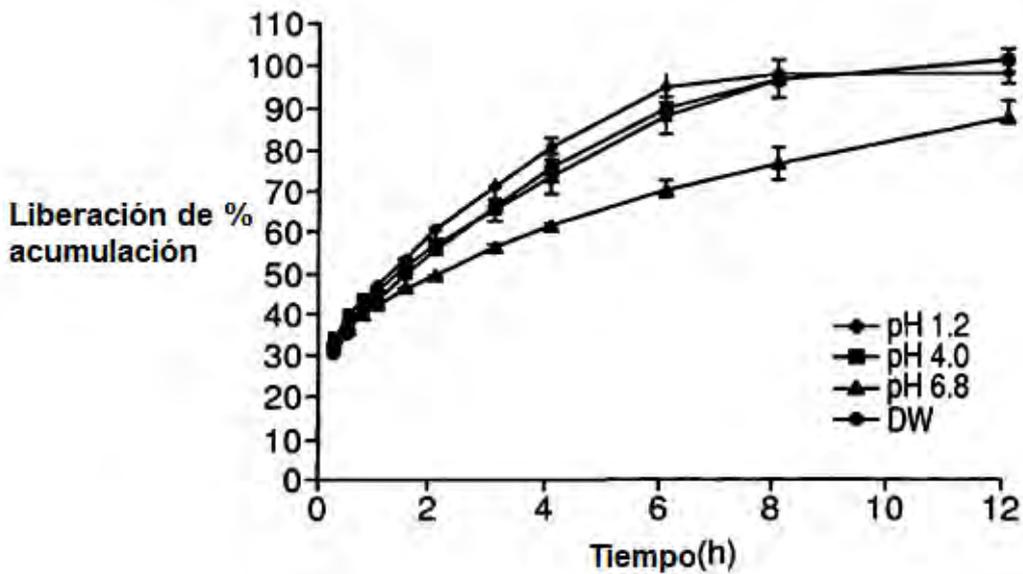


FIG. 30

Perfiles de liberación in vitro para Acetaminofeno a partir de F-N° 7 a 50, 75 y 100rpm

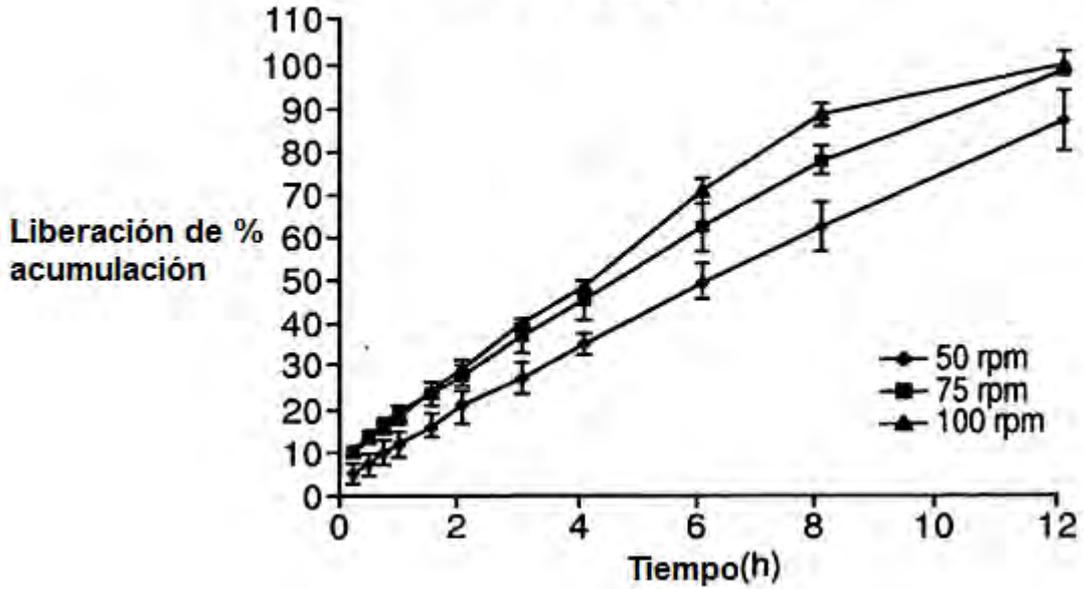


FIG. 31

Perfiles de liberación in vitro para Tramadol HCl a partir de F-N° 7 a 50, 75 y 100rpm

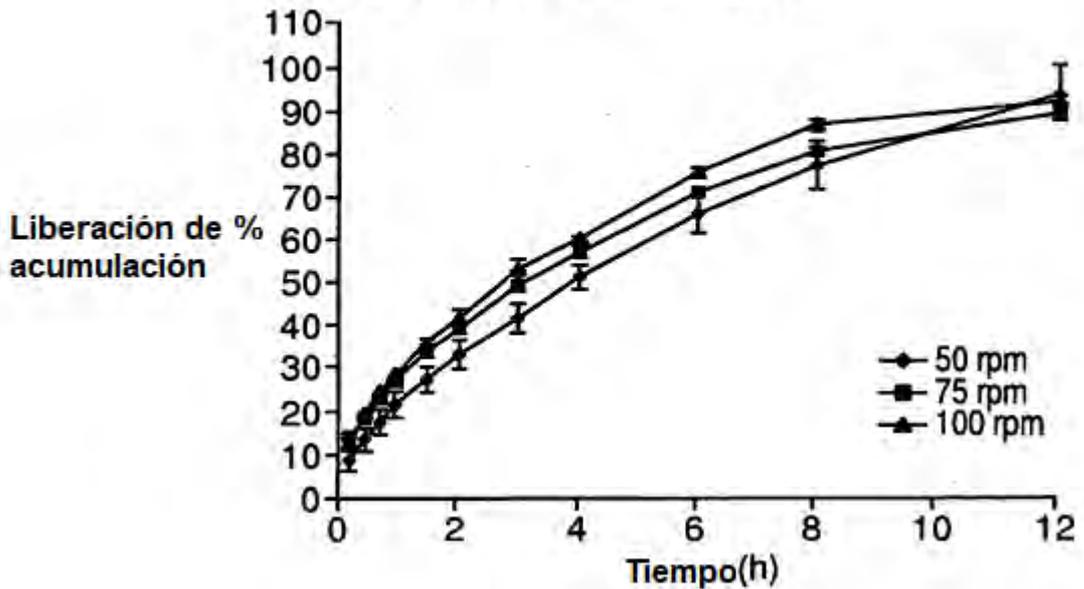


FIG. 32

Perfiles de liberación simulados suponiendo contenido de la capa IR para Acetaminofeno a partir de F-Nº 7 a 50, 75 y 100 rpm

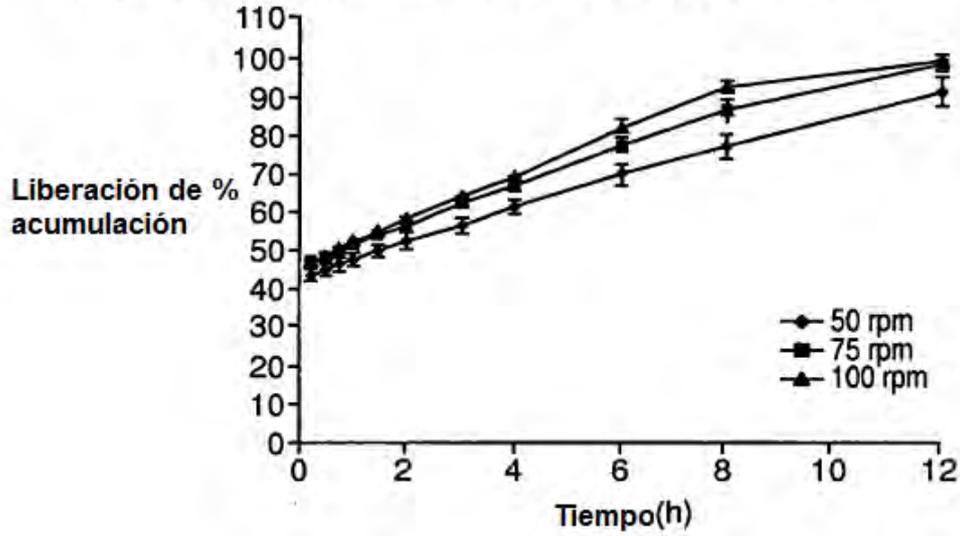


FIG. 33

Perfiles de liberación simulados suponiendo contenido de la capa IR para Tramadol HCl a partir de F-Nº 7 a 50, 75 y 100 rpm

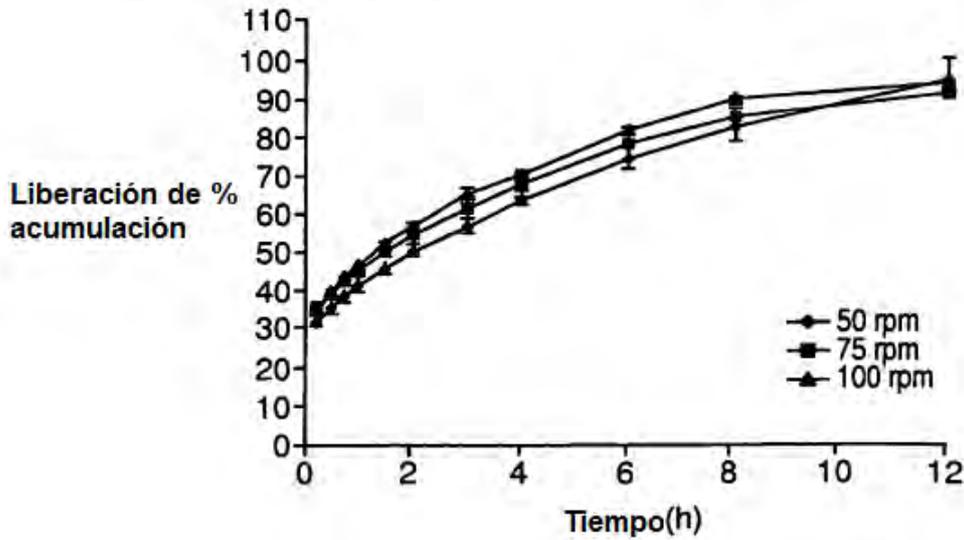


FIG. 34

Perfiles de liberación In vitro para (a) Acetaminofeno y (b) Tramadol HCl a partir de F-N° 13 a 50 rpm en pH 1.2 solución amortiguadora para las 2 primeras horas y pH 6.8 solución amortiguadora desde 2 a 12 horas.

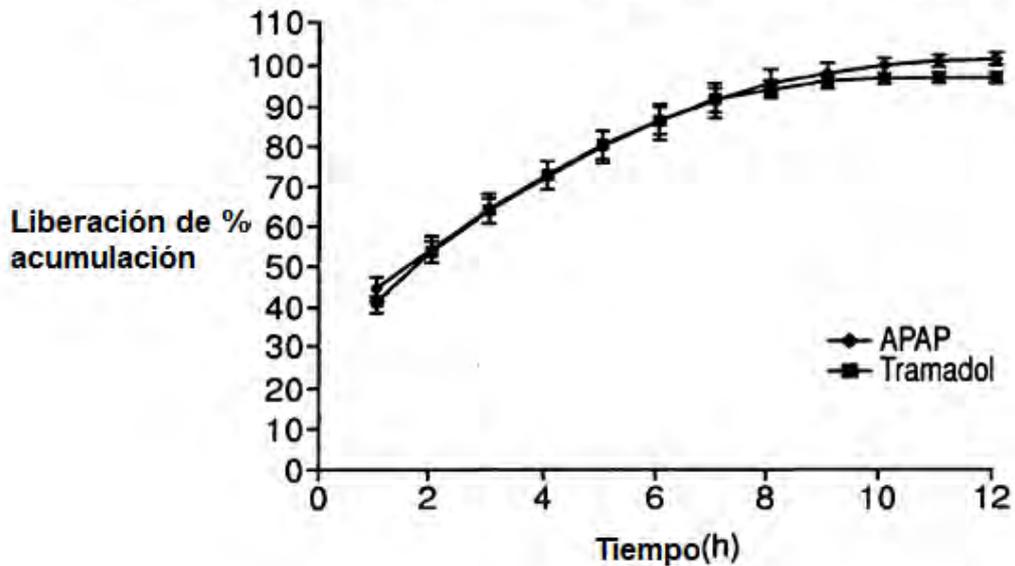


FIG. 35

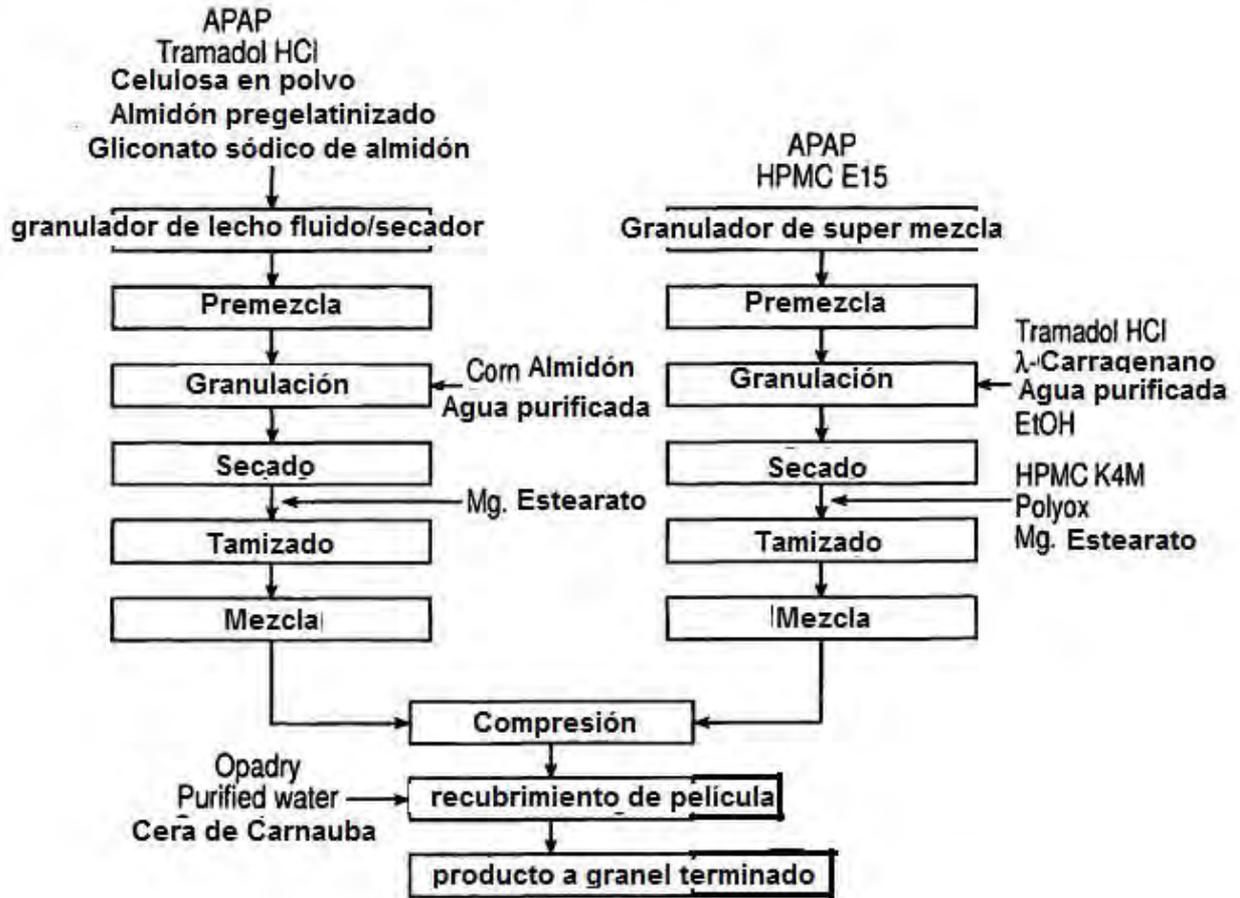


FIG. 36

Perfil de concentración-tiempo de medio de plasma de Tramadol (Escala Log)

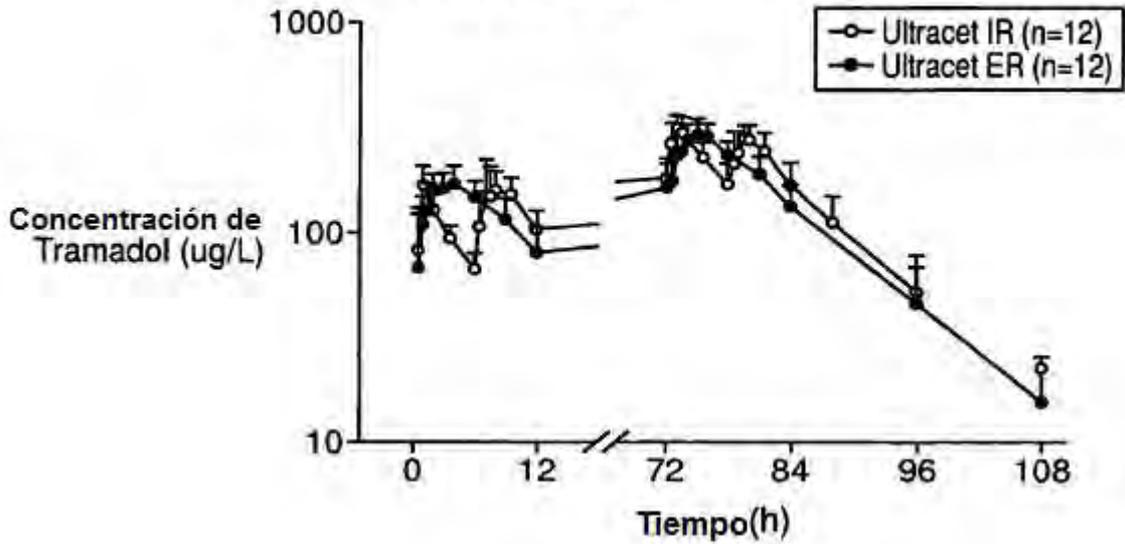


FIG. 37

Perfil de concentración-tiempo de medio de plasma de Acetaminofeno(Escala Log)

