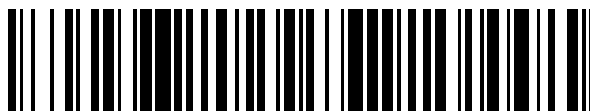


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 368**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.07.2012 PCT/US2012/045885**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.01.2013 WO13009666**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2012 E 12810860 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2729134**

54 Título: **Composiciones y procedimientos para superar la resistencia al tramadol**

30 Prioridad:

09.07.2011 US 201161506092 P

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

18.01.2018

73 Titular/es:

**SYNTRIX BIOSYSTEMS INC. (100.0%)
215 Clay Street NW Suite B-5
Auburn WA 98001, US**

72 Inventor/es:

ZEBALA, JOHN A.

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

ES 2 650 368 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones y procedimientos para superar la resistencia al tramadol.

5 **Campo técnico**

[0001] Esta descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden O-desmetiltramadol para la administración oral. Esta descripción proporciona además los usos de formulaciones orales de O-desmetiltramadol para superar la resistencia a tramadol en pacientes seleccionados.

10 [0002] La presente descripción se hizo con el apoyo del Instituto Nacional de Salud (NIH) con subvención SBIR R43 DA027304. El gobierno federal tiene ciertos derechos en esta invención.

15 **Antecedentes**

[0003] La patente de Estados Unidos 3.652.589 da a conocer un género de éteres de fenol, que se describen por tener propiedades analgésicas. El género incluye (1R, 2R o 1S, 2S)-2-((dimetilamino)metil)-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol, al que se ha dado el nombre genérico de "tramadol". El Tramadol (comercializado como la sal de HCl) es un analgésico opiáceo sintético atípico, de acción central, usado para el tratamiento del dolor moderado a severo con eficacia y potencia que oscilan entre opioides débiles y opioides muy potentes como la morfina (Raffa et al., "Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an "atypical" opioid analgesic". J. Pharmacol Exp Ther, 1992. 260 (1): pág. 275-85).

25 [0004] El tramadol fue desarrollado por la compañía farmacéutica alemana Grünenthal GmbH a finales de 1970 bajo el nombre comercial Tramal®. Una de las ventajas del tramadol sobre los opioides tradicionales es su menor riesgo de dependencia de opiáceos, lo que resulta en que tiene un estado no programado en los EE.UU. y otros países (Raffa, "Basic pharmacology relevant to drug abuse assessment: tramadol as example" J. Clin Pharm Ther, 2008. 33 (2): p 101-8).

30 [0005] El tramadol es un racemato que consiste en 1R, 2R-tramadol [(+)-tramadol], y 1S, 2S-tramadol [(-)-tramadol]. Después de la administración oral del racemato, tanto las formas (-) como (+) del tramadol y el metabolito M1 (es decir, tanto el isómero 1R, 2R como el isómero 1S, 2S de O-desmetiltramadol) se detectan en la circulación.

35 [0006] Al menos dos mecanismos sinérgicos aparecen operativos en la proporción de actividad analgésica: la unión a receptores μ -opioides y la inhibición de la recaptación de la norepinefrina y la serotonina (Raffa et al, "Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an "atypical" opioid analgesic" J. Pharmacol Exp Ther, 1992. 260 (1): p 275-85). La actividad monoaminérgica del origen realiza una contribución significativa a la analgesia mediante el bloqueo de impulsos nociceptivos a nivel espinal.

40 [0007] De acuerdo con mecanismos no opioides de analgesia, la analgesia inducida por tramadol sólo es parcialmente antagonizada por el antagonista de opioides naloxona en animales y seres humanos (Raffa et al., "Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an "atypical" opioid analgesic" J. Pharmacol Exp Ther, 1992. 260 (1): p 275-85; Kayser et al."Effects of the analgesic agent tramadol in normal and arthritic rats: comparison with the effects of different opioids, including tolerance and cross-tolerance to morphine" Eur J. Pharmacol, 1991. 195 (1): p 37-45; Kayser et al," Evidence for a noradrenergic component in the antinociceptive effect of the analgesic agent tramadol in an animal model of clinical pain, the arthritic rat" Eur. J. Pharmacol., 1992. 224(1): p. 83-8; Collart et al., "Partial inhibition of tramadol antinociceptive effect by naloxone in man" Br. J. Clin. Pharmacol., 1993. 35: p. 73P). Asimismo, en un estudio cruzado de doble ciego, controlado con placebo, en voluntarios, la analgesia por tramadol se redujo en más de la mitad por un antagonista del receptor adrenérgico, consistente con el mecanismo analgésico no opioide del tramadol que implica la inhibición de la captación neuronal de norepinefrina (Desmeules et al., " Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effect of tramadol " Br J. Clin Pharmacol, 1996. 41 (1): p 7-12).

55 [0008] Este mecanismo dual y sinérgico de acción se atribuye además a mecanismos de acción complementarios e interactivos, de cada enantiómero tramadol. El enantiómero (+) de tramadol muestra una actividad analgésica 10 veces mayor debido a una mayor afinidad por el receptor μ y es un inhibidor más eficaz de la recaptación de serotonina, mientras que el enantiómero (-) es un inhibidor más eficaz de la recaptación de noradrenalina y aumenta la liberación de noradrenalina mediante la activación automática del receptor (Raffa et al, " Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol" J. Pharmacol Exp Ther, 1993. 267 (1): p 331-40).

65 [0009] Además de tratar el dolor, se dice que el tramadol y el O-desmetiltramadol son eficaces para el tratamiento de la eyaculación precoz (patente de Estados Unidos 6.974.839) y la incontinencia urinaria (patente de Estados Unidos 6.660.774), y cada uno como su único enantiómero (-) se dice que es eficaz para la prevención o el tratamiento de náuseas y vómitos (Patente de Estados Unidos 6.297.286). El tramadol en sí se dice que es eficaz para el tratamiento de la tos, reacciones inflamatorias y alérgicas, depresión, trastornos del espectro obsesivo-compulsivo,

abuso de alcohol y/o fármacos, gastritis, diarrea, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, enfermedades mentales y/o epilepsia (patentes de Estados Unidos 6.387.956 y 6.723.343 y Rojas-Corrales et al., "Tramadol induces antidepressant-type effects in mice" Life Sciences, 1998. vol. 63, No. 12).

5 Resistencia a la analgesia por tramadol

10 **[0010]** El tramadol se metaboliza rápida y extensamente en el hígado. Las principales vías metabólicas implican isoenzimas de citocromo P-450 2D6 y 2B6 (O-desmetilación) y 3A4 (N-desmetilación). Es importante destacar que la producción de los dos enantiómeros de M1 (es decir, 1R, 2R-O-desmetiltramadol o "(+)-M1", y 1S, 2S-O-desmetiltramadol o "(-)-M1") depende de la isoenzima polimórfica del tipo debrisoquina, el citocromo P450 2D6 (CYP2D6). Aproximadamente el 10% de los caucásicos tienen un genotipo que resulta en la actividad reducida de CYP2D6. Estos individuos son metabolizadores pobres (MP) de tramadol, y muestran resistencia a la analgesia por tramadol y M1 disminuido o ausente en su sangre (Kirchheiner et al., "Effects of the CYP2D6 gene duplication on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tramadol" J. Clin. Psychopharmacol, 2008. 28 (1): p 78-83).

15 **[0011]** Varios estudios clínicos en humanos han demostrado que la eficacia del tramadol está significativamente disminuido o carente en pacientes de PM. En el primer estudio, usando dos diseños cruzados en paralelo, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, el efecto analgésico del tramadol se evaluó en 27 voluntarios (15 metabolizadores extensivos "EM" y 12 PM) utilizando varios modelos de dolor experimentales (Poulsen et al, "The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6" Clin Pharmacol Ther, 1996. 60 (6): pág. 636-44). Existían diferencias entre EM y PM que indicaban que M1 era crítico para una porción del efecto analgésico del tramadol.

20 **[0012]** En el segundo estudio, el efecto del polimorfismo CYP450-2D6 en analgesia por tramadol se evaluó en 300 pacientes caucásicos sometidos a cirugía abdominal mayor (Stamer et al., "Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia" Pain, 2003. 105 (1-2): pág. 231-8). Los pacientes que tenían uno o más alelos funcionales fueron clasificados como EM. El genotipado reveló que 35 pacientes fueron MP. En comparación con EM, los PM mostraron una incidencia significativamente mayor de no respuesta (P = 0,005) y requirieron más tramadol o medicación de rescate (P = 0,02).

25 **[0013]** En el tercer estudio, el efecto del polimorfismo CYP450-2D6 (específicamente CYP450-2D6*10, un SNP (polimorfismo de un solo nucleótido) que resulta en una sustitución Pro34 a Ser y actividad metabólica de CYP450-2D6 reducida) en analgesia inducida por tramadol (administrado a través de PCA) se evaluó en 63 pacientes chinos que se sometieron a gastrectomía por cáncer gástrico (Wang et al., "Effect of the CYP2D6*10 C188T polymorphism on postoperative tramadol analgesia in a Chinese population" Eur. J. Clin. Pharmacol. , 2006. 62 (11): pág 927-31). Los pacientes se clasificaron como EM (N = 17) o heterocigóticos (N = 26) u homocigotos (n = 20) para CYP2D6 * 10. En comparación con los otros grupos, el grupo homocigótico requirió más tramadol (P <0,05).

30 **[0014]** Finalmente, un cuarto estudio de pacientes (187) sometidos a cirugía abdominal mayor informaron de una tasa de no respuesta al tramadol superior a 4 veces en metabolizadores pobres de CYP450-2D6 (Stamer et al., "Concentrations of tramadol and O-desmethyltramadol enantiomers in different CYP2D6 genotypes" Clin Pharmacol Ther, 2007. 82 (1): pág. 41-7). En resumen, para el dolor de leve a moderado, tanto componentes opioides como no opioides del tramadol contribuyen a la analgesia. El efecto analgésico del tramadol está disminuido o ausente en los pacientes que tienen actividad enzimática CYP450-2D6 baja (CYP450-2D6, "pobres metabolizadores" o PM) debido a que su concentración en suero de M1 es considerablemente menor que la de otros genotipos.

35 La sensibilidad a los efectos adversos del tramadol

40 **[0015]** Aproximadamente el 2% de los europeos blancos del norte y el 7% de europeos del sur llevan la duplicación del gen CYP2D6 (más de dos alelos funcionales) que resulta en un metabolismo ultrarápido de tramadol, y estos metabolizadores ultrarápidos (UM) son más sensibles a los acontecimientos adversos de tramadol que otros genotipos (Kirchheiner et al, "Effects of the CYP2D6 gene duplication on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tramadol" J. Clin Psychopharmacol, 2008. 28 (1): pág. 78-83). En particular, la farmacocinética y los efectos fueron monitorizados después de una dosis única de 100 mg de tramadol racémico en 11 UM y 11 EM (es decir, dos alelos activos). Casi el 50% del grupo de UM experimentó náuseas en comparación con sólo el 9% del grupo de EM.

45 Metabolito M1 (O-desmetiltramadol)

50 **[0016]** Potschka et al. dosificaron ratas hembra Wistar (intraperitoneal) con la el enantiómero (+)-M1 seguido por la observación de efectos adversos (Potschka et al, "Anticonvulsant and proconvulsant effects of tramadol, its enantiomers and its M1 metabolite in the rat kindling model of epilepsy" Br. J. Pharmacol., 2000. 131 (2): p 203-12). Garrido et al. dosificaron ratas macho Sprague-Dawley i.v. (intravenosa) con el enantiómero (+)-M1 solo, o (+)-M1 junto con el enantiómero (-)-M1 (Garrido et al, "Modeling of the in vivo antinociceptive interaction between an opioid agonist, (+)-O-desmethyltramadol, and a monoamine reuptake inhibitor, (-)-O-desmethyltramadol, in rats" J. Pharmacol Exp Ther, 2000. 295 (1): p 352-9). KuKanich y Papich administraron i.v. M1 racémico a perros beagle

(KuKanich y Papich, "Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyltramadol in dogs" J. Vet Pharmacol Ther, 2004. 27 (4): pág. 239-46).

Características

5
 10
 15
[0017] Esta descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende el metabolito M1 del tramadol (es decir, O-desmetiltramadol) en una formulación farmacéutica oral. La presente descripción se basa en el hallazgo de que la resistencia a la analgesia por tramadol en sujetos con actividad reducida de CYP2D6 (es decir, los metabolizadores pobres o "PM") es superada mediante la administración de M1 y tramadol juntos, una combinación sinérgica de agentes para el alivio de un trastorno modulado por actividad de receptor opioide y/o actividad de la monoamina y, en particular para aliviar el dolor agudo, crónico y neuropático. Sin estar ligado por la teoría, la presente descripción se basa en la hipótesis de que la resistencia al tramadol en PM se supera cuando el M1 y tramadol se administran juntos como resultado de complementar estos pacientes con el metabolito M1 que los pacientes PM son incapaces de generar adecuadamente por sí solos. Al proporcionar tanto el metabolito M1 como tramadol, todo el espectro de la actividad opioide y monoaminérgica sinérgica se restaura en sujetos con fenotipo PM. Ventajosamente, también se obtiene la analgesia cuando M1 y tramadol se administran juntos en sujetos con genotipos no resistentes a tramadol, y con menos efectos adversos en sujetos con fenotipo UM.

20
 25
 30
 35
[0018] Esta descripción también se basa en el descubrimiento de que el logro de una sinergia óptima entre tramadol y M1 en cualquier sujeto se lleva a cabo preferiblemente con M1 en una forma de liberación prolongada, y el tramadol en una de forma de liberación inmediata o de liberación prolongada. Sin estar ligado por la teoría, con el fin de ser eficaz en el tratamiento de un trastorno modulado por la actividad del receptor opioide y/o actividad de la monoamina y, en particular para aliviar el dolor agudo, crónico y neuropático, es necesario que cantidades suficientes de tanto M1 como tramadol estén presentes, en particular en las concentraciones y relaciones de concentración requeridas para producir este efecto sinérgico sorprendente. Estas concentraciones y relaciones de concentración se reflejan en los niveles en plasma sanguíneo de estos dos principios activos. El mantenimiento de dichos niveles en plasma sanguíneo dentro de un intervalo de relaciones de concentración particulares es, por lo tanto, un objetivo deseable. Se ha descubierto inesperadamente, sin embargo, que esta meta es extremadamente difícil debido a la muy diferente vida media de M1 en circulación debido a la administración de tramadol oral (es decir, M1 derivados del metabolismo del tramadol) en comparación con la vida media del M1 en circulación debido a la administración oral directa de M1 en una forma de liberación inmediata. De hecho, el aclaramiento de M1 a partir del plasma debido a la administración de tramadol oral es relativamente lento, mientras que el aclaramiento de M1 debido a la dosificación oral de M1 es relativamente rápido. Por lo tanto, sin medidas especiales, el nivel en plasma sanguíneo de M1 después de la administración de M1 y tramadol juntos, ya sea como una dosis única o como ciclos de dosis, será insuficiente para ser eficaz con niveles de tramadol en plasma, y el efecto sinérgico ya no estará presente.

40
 45
[0019] De este modo, un aspecto de esta descripción proporciona una composición farmacéutica para la administración oral de O-desmetiltramadol. Preferiblemente, O-desmetiltramadol es el isómero 1R, 2R o "(+)-M1", el isómero 1S, 2S o "(-)-M1", o una mezcla racémica de ambos isómeros o "(+/-)-M1". Preferiblemente, la composición farmacéutica es un comprimido o cápsula para administración oral. Más preferiblemente, la composición farmacéutica comprende un sistema de suministro de liberación prolongada de O-desmetiltramadol. Preferiblemente, la cantidad de O-desmetiltramadol en la composición farmacéutica es de 5 mg a 100 mg. Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende además tramadol en una cantidad de 5 mg a 200 mg. En realizaciones preferidas, la sal de M1 es M1 HCl.

50
[0020] La presente descripción proporciona además una composición farmacéutica que comprende O-desmetiltramadol y tramadol, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que las concentraciones de O-desmetiltramadol y tramadol están en una relación de 95:5 a 5:95 en peso de O-desmetiltramadol a tramadol, y más preferiblemente de 80:20 a 20:80, de 75:25 a 45:55, y en particular de 20:2,5, 20:5,0, 20:7,5, 20:10, 20:12,5, 20:15, 20:17,5, 20:20, 20:22,5 y 20:25.

55
 60
 65
[0021] En las realizaciones que implican una forma de dosificación oral de O-desmetiltramadol (M1) y tramadol, M1 se proporciona preferiblemente en una forma de dosificación de liberación prolongada y el tramadol se proporciona como una forma de dosificación de liberación inmediata (por ejemplo, cada uno dentro de gránulos discretos comprendidos dentro de la misma cápsula, en la que los gránulos de M1 proporcionar una liberación prolongada o, alternativamente, como un comprimido de múltiples capas, en el que una capa proporciona libera prolongada y la otra capa proporciona una liberación inmediata). En otras realizaciones preferidas de una forma de dosificación oral, M1 y tramadol son ambos proporcionados en una forma de dosificación de liberación prolongada, en la que cada forma proporciona una liberación prolongada con la misma o diferente cinética (por ejemplo, cada uno dentro de los gránulos de liberación prolongada comprendidos dentro de la misma cápsula, o alternativamente, ambos dentro del mismo comprimido de liberación prolongada monolítico). Así, la forma de dosificación de liberación prolongada comprende un sustrato y una cantidad farmacéuticamente eficaz de M1 o tramadol o ambos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que el término "sustrato" se refiere a cualquier material o combinación de materiales, o formas de los mismos, que dan como resultado el patrón de liberación in vitro (es decir, disolución) especificado a continuación para M1 o tramadol o ambos.

5 [0022] En realizaciones adicionales, dicho sustrato es un material de matriz adecuado en el que se incorpora M1 o su forma de sal, comprendiendo dicho material de matriz preferentemente acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona y mezclas de los mismos, o alternativamente, un polímero hinchable hidrófilo, tal como hidroxipropilmetil celulosa y una sal (es decir, un "electrolito").

10 [0023] En un aspecto adicional, las presentes preparaciones farmacéuticas comprenden dos o más fases. En ciertas realizaciones, las respectivas partes principales de M1 o su forma de sal, y de tramadol, se encuentran en diferentes fases de las preparaciones farmacéuticas. En estas realizaciones, al menos una fase puede contener la mayor parte de tramadol o la mayor parte de M1 o una forma de sal del mismo. En realizaciones particulares, una fase contiene la mayor parte de M1 o una sal del mismo y la otra fase contiene la mayor parte de tramadol. Otras realizaciones particulares son preparaciones farmacéuticas que toman la forma de un comprimido bifásico que tiene una fase que comprende la mayor parte de tramadol y otra fase que comprende la mayor parte de M1 o una forma de sal del mismo. Las fases en estas realizaciones pueden tomar la forma de capas.

15 [0024] En un aspecto específico, una realización se refiere a preparaciones farmacéuticas, tal como se describen en el presente documento, que comprende dos o más fases, en las que M1 o su forma de sal y tramadol se encuentran en diferentes fases de las preparaciones farmacéuticas. En realizaciones particulares, una fase contiene el M1 o una sal del mismo y otra fase contiene el tramadol. Otras realizaciones particulares son preparaciones farmacéuticas que toman la forma de un comprimido bifásico que tiene una primera fase que comprende el principio activo tramadol y una segunda fase que comprende el principio activo M1 o una forma de sal del mismo.

20 [0025] En un aspecto particular, la presente descripción proporciona preparaciones farmacéuticas tal como se definen en el presente documento, en las que dichas preparaciones son comprimidos bicapa o multicapa y en las que el tramadol y M1, o una forma de sal del mismo, se localizan exclusivamente en una capa. En realizaciones particulares, las preparaciones farmacéuticas antes mencionadas adoptan la forma de un comprimido bicapa que tiene una primera fase que comprende el principio activo tramadol y una segunda fase que comprende el principio activo M1 o una forma de sal del mismo.

25 [0026] En un aspecto adicional, se proporciona un comprimido bifásico o multifásico que contiene una cantidad eficaz de tramadol que tiene al menos una fase o capa que contiene de aproximadamente 20% a aproximadamente 100%, en particular de aproximadamente 30% a aproximadamente 90% o de aproximadamente 50% a 80% de material de matriz polimérica.

30 [0027] En una realización particular, los comprimidos se recubren con un recubrimiento apropiado. El recubrimiento puede ser para enmascarar el sabor o para otros fines.

35 [0028] Se proporcionan también preparaciones farmacéuticas, tal como se definen en el presente documento, que son cápsulas o sobres. La fase o fases que contienen tramadol y/o M1 en estas realizaciones pueden tomar la forma de gránulos.

40 [0029] Se proporciona además un proceso para la fabricación de la preparación farmacéutica oral descrita en el presente documento, que comprende mezclar HCl M1, siendo incorporado en un sustrato de liberación prolongada adecuada, y tramadol, formulada preferiblemente en forma de soporte sólido adecuado.

45 [0030] Se proporciona además un procedimiento para fabricar un comprimido bifásico o multifásico, que comprende la compresión de dos o más fases de preformadas en un aparato de compresión apropiada.

50 [0031] En un aspecto adicional, se proporciona un proceso para fabricar un comprimido bicapa o multicapa que comprende comprimir una composición adecuada que contiene tramadol como para formar una capa, depositar un material de matriz que contiene M1 sobre esta capa que contiene tramadol, comprimir el conjunto, y si se desea, depositar más composiciones de tramadol y/o más material de matriz que contiene M1 sobre las mismas y cada vez someter el conjunto a una compresión y, si se desea aún más, recubrir la forma de dosificación preparada de este modo.

55 [0032] En un aspecto adicional, se proporciona un proceso para fabricar un comprimido bicapa o multicapa de acuerdo con la descripción comprende comprimir material de matriz que contiene M1 para formar una capa, depositar una mezcla adecuada que contiene tramadol sobre este material de matriz que contiene M1, comprimir el conjunto, y si se desea, depositar más composiciones de tramadol y/o más material de matriz que contiene M1 sobre las mismas y cada vez someter el conjunto a una compresión y, si se desea aún más, recubrir la forma de dosificación preparada de este modo.

60 [0033] La presente descripción proporciona además un procedimiento para el tratamiento de trastornos modulados por al menos la actividad del receptor opiáceo o la actividad de la monoamina que comprende administrar oralmente a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de O-desmetiltramadol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente descripción proporciona además un procedimiento para aliviar el dolor agudo y crónico, que comprende administrar oralmente a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad

terapéuticamente eficaz de O-desmetiltramadol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Preferiblemente, el procedimiento comprende además la administración oral de tramadol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Preferiblemente, la cantidad de O-desmetiltramadol es de 5 mg a 100 mg y la cantidad de tramadol es de 5 mg a 200 mg. Más preferiblemente, la cantidad de O-desmetiltramadol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de 10 mg a 40 mg y la cantidad de tramadol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de 10 mg a 40 mg.

Breve descripción de las figuras

[0034]

La **figura 1** muestra una representación gráfica de (A) concentraciones de tramadol en plasma y (B) concentraciones de O-desmetiltramadol en plasma en un sujeto después de una dosis oral única de formas IR de 100 mg de tramadol racémico (comprimidos Ultram®) y 20 mg y 40 mg de O-desmetiltramadol racémico.

La **figura 2** muestra una representación gráfica de (A) concentraciones de O-desmetiltramadol en plasma prevista (basada en parámetros PK de dosis única) y reales en el sujeto después de haber recibido 10 dosis de 20 mg de O-desmetiltramadol de IR cada 6 horas (9ª y 10ª dosis mostradas), y (B) el mismo perfil en plasma para la formulación de 20 mg de O-desmetiltramadol IR como en el panel A vs. las concentraciones plasmáticas de O-desmetiltramadol en el mismo sujeto después de haber recibido 10 dosis de 25, 50, 75 o 100 mg de tramadol IR (comprimidos Ultram® cada 6 horas (9ª y 10ª dosis mostradas)).

La **figura 3** muestra una representación gráfica de la concentración de O-desmetiltramadol (M1) plasmática promedio (M1) en función de la dosis de tramadol IR (comprimidos Ultram®) administrada cada 6 horas para los datos de dosis 9ª y 10ª de la figura 2 (es decir, M1 promedio durante las horas 48-60 del inicio de la dosificación).

La **figura 4** muestra una representación gráfica de la cinética de disolución de la formulación de liberación prolongada de SR100 en función del pH.

La **figura 5** muestra una representación gráfica de (A) datos de disolución de formulaciones de liberación prolongada, SR100, SR101 y SR102 y (B) datos de disolución de formulaciones de liberación prolongada SR103 SR104 y SR105 con un gráfico \sqrt{t} proporcionado como recuadro.

La **figura 6** muestra una representación gráfica de los datos de disolución de SR100, SR101 y SR102 (series de resistencia de 20 mg de HCl M1) superpuestas en los paneles (A)-(C) con los datos de disolución de SR103, SR104 y SR105 (series de resistencia de 40 mg de HCl M1).

La **figura 7** muestra una representación gráfica de los datos de disolución de formulación de liberación prolongada de SR301 en medio a pH 1,2 y 7,4 y control de liberación extendida de tramadol HCl (Ultram ER®) en un medio con pH 7,4.

La **figura 8** muestra una representación gráfica de los datos de disolución de formulación de liberación prolongada de SR302, SR303, SR304 y SR305. También se representan los datos de disolución del control de liberación extendida de tramadol HCl (Ultram ER®).

La **figura 9** muestra una representación gráfica de los datos de disolución de la formulación de liberación prolongada de SR302 en los medios a pH 1,2 y 7,4.

La **figura 10** muestra una representación gráfica de los datos de disolución de la formulación de liberación prolongada de SR306 y el control de liberación extendida de tramadol HCl (Ultram ER®) en un medio con pH 7,4.

La **figura 11** muestra una representación gráfica de los datos de disolución de formulación de liberación prolongada de SR307, SR308, SR309, SR310 y SR311.

La **figura 12** muestra una representación gráfica de la cinética de disolución de la formulación de liberación prolongada de SR311 en función del pH.

La **figura 13** muestra una representación gráfica de las concentraciones en plasma de O-desmetiltramadol (M1) en un sujeto después de una dosis oral única de la forma combinación M1 de SR + tramadol de IR (A) SR307 + T₃ y (B) SR105 + T₃, en el que SR307 y SR105 son las formas M1 de SR con 40 mg M1 HCl, y T₃ es 30 mg de tramadol racémico de IR (fracción proporcional de un comprimido Ultram® de 50 mg). Los mismos datos de control para dos dosificaciones individuales de 100 mg de tramadol HCl de IR (dos comprimidos de 50 mg Ultram®) se muestran en los paneles (A) y (B) a efectos de comparación.

La **figura 14** muestra una representación gráfica de la fracción absorbida en función de la fracción liberada de acuerdo con el modelo IVIVC desarrollado en el presente documento para formulaciones de liberación prolongada SR103, SR104, SR105, SR203, SR206, SR307, SR308 y SR310.

La **figura 15** muestra una representación gráfica de los perfiles de concentración en plasma de M1 predicho según el modelo IVIVC frente a real para una sola dosis de SR103, SR104 y SR105 (serie monolítica CDT®).

La **figura 16** muestra una representación gráfica de los perfiles de concentración en plasma de M1 predicho según el modelo IVIVC frente a real para una sola dosis de SR203 y SR206 (serie monolítica HPMC).

La **figura 17** muestra una representación gráfica de los perfiles de concentración en plasma de M1 predicho según el modelo IVIVC frente a real para una sola dosis de SR307, SR308 y SR310 (serie monolítica SR Kollidon®).

La **figura 18** muestra una representación gráfica de las concentraciones en plasma de O-desmetiltramadol (M1) en el sujeto después de haber recibido 10 dosis de SR102 cada 6 horas (las dosis 9ª y 10ª se muestran). También se reproduce a partir de la Figura 2B para propósitos de comparación los perfiles en plasma de M1 para 20 mg de O-desmetiltramadol de IR y 25, 50, 75 o 100 mg de tramadol de IR (Comprimidos Ultram®), todos administrados cada 6 horas (las dosis 9ª y 10ª se muestran para cada uno).

La **figura 19** muestra una representación gráfica de las concentraciones en plasma de O-desmetiltramadol (M1) en el sujeto después de haber recibido 10 dosis cada 6 horas (las dosis 9ª y 10ª se muestran) de (i) un comprimido de

SR102 más 15 mg de comprimido de tramadol de IR (Ultram®), o (ii) dos comprimidos de SR102 más 30 mg de comprimido de tramadol de IR. También se reproduce a partir de la Figura 2B para propósitos de comparación los perfiles en plasma de M1 para 20 mg de O-desmetiltramadol de IR y 25, 50, 75 o 100 mg de tramadol de IR (Comprimidos Ultram®), todos administrados cada 6 horas (las dosis 9ª y 10ª se muestran para cada uno).

La **figura 20** muestra los niveles plasmáticos promedio real en comparación con los niveles plasmáticos promedio predichos para (panel a) M1 y (panel B) tramadol después de administrar simultáneamente M1 de SR con tramadol HCl de IR como una formulación de combinación.

Descripción detallada

[0035] Esta descripción proporciona una composición farmacéutica del metabolito M1 del tramadol (es decir, O-desmetiltramadol) en una formulación oral. Este hallazgo condujo al descubrimiento adicional de que la resistencia a la analgesia por tramadol en sujetos con actividad reducida de CYP2D6 (es decir, los metabolizadores pobres o "PM") es superada mediante la administración de M1 y tramadol juntos, una combinación sinérgica de agentes para el alivio de un trastorno modulado por actividad de receptor opioide y/o actividad de la monoamina y, en particular para aliviar el dolor agudo, crónico y neuropático. Sin estar ligado por la teoría, se cree que la resistencia al tramadol en PM se supera cuando el M1 y tramadol se administran juntos como resultado de complementar estos pacientes con el metabolito M1 que son incapaces de generar adecuadamente por sí solos. Al proporcionar tanto el metabolito M1 como el fármaco original, los dos agentes son capaces de actuar sinérgicamente y todo el espectro de la actividad opioide y monoaminérgica se restaura en sujetos con fenotipo PM. Ventajosamente, también se obtiene la analgesia cuando M1 y tramadol se administran juntos en sujetos con genotipos no resistentes a tramadol, y con menos efectos adversos en sujetos con fenotipo UM.

[0036] La presente descripción proporciona tramadol y su metabolito principal, O-desmetiltramadol (M1). El tramadol y O-desmetiltramadol (M1) cada uno existen como el isómero conformacional *trans*, con cada isómero conformacional existente como un par de enantiómeros debido a que dos centros quirales están presentes en el anillo de ciclohexano de cada compuesto. Por consiguiente, el tramadol y O-desmetiltramadol cada uno consisten en un par enantiomérico, designado (1R, 2R)-tramadol, (1S, 2S)-tramadol, (1R, 2R)-O-desmetiltramadol, y (1S, 2S)-O-desmetiltramadol.

[0037] Como se usa en el presente documento, los términos "tramadol", "O-desmetiltramadol" y "M1", a menos que se especifique lo contrario, significará la mezcla racémica del isómero 1R, 2R y el isómero 1S, 2S. Como se usa en el presente documento, los términos "especie de tramadol" o "especie de O-desmetiltramadol" significará el racemato, el isómero 1R, 2R o el isómero 1S, 2S de tramadol o O-desmetiltramadol, respectivamente.

[0038] En realizaciones preferidas, se proporciona una combinación de O-desmetiltramadol y tramadol. En ciertas realizaciones, la combinación comprende O-desmetiltramadol y tramadol en un intervalo de relación en peso de 95:5 a 5:95. Se prefiere un intervalo de relación en peso de 80:20 a 20:80. Otras relaciones en peso preferidas de O-desmetiltramadol a tramadol incluyen 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60, 30:70, 20:80 y 10:90. Para 200 mg de la combinación, las relaciones en peso anteriores proporcionan O-desmetiltramadol y tramadol en cantidades de (mg:mg) 180:20, 160:40, 140:60, 120:80, 100:100, 80:120, 60:140, 40:160 y 20:180. Por 100 mg de la combinación, las relaciones en peso anteriores proporcionan O-desmetiltramadol y tramadol en cantidades de (mg:mg) 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60, 30:70, 20:80 y 10:90. Para 50 mg de la combinación, estas relaciones en peso proporcionan O-desmetiltramadol y tramadol en cantidades de (mg:mg) 45:5, 40:10, 35:15, 30:20, 25:25, 20:30, 15:35, 10:40 y 5:45.

[0039] Otras relaciones en peso preferidas de O-desmetiltramadol a tramadol incluyen 20:7,5, 20:10, 20:12,5, 20:15, 20:17,5, 20:20, 20:22,5 y 20:25. Para un comprimido de combinación que contiene 20 mg de O-desmetiltramadol, las relaciones en peso anteriores proporcionan O-desmetiltramadol y tramadol en cantidades de (mg:mg) 20: 7,5, 20:10, 20:12,5, 20:15, 20:17,5, 20:20, 20:22,5 y 20:25. Para un comprimido de combinación que contiene 40 mg de O-desmetiltramadol, las relaciones en peso anteriores proporcionan O-desmetiltramadol y tramadol en cantidades de (mg:mg) 40:15, 40:20, 40:25, 40:30, 40:35, 40:40, 40:45 y 40:50.

[0040] La presente descripción proporciona además ocho combinaciones adicionales, incluyendo: (1) O-desmetiltramadol racémico con (1R, 2R)-tramadol; (2) O-desmetiltramadol racémico con (1S, 2S)-tramadol; (3) (1R, 2R)-O-desmetiltramadol con tramadol racémico; (4) (1S, 2S)-O-desmetiltramadol con tramadol racémico; (5) (1R, 2R)-O-desmetiltramadol con (1R, 2R)-tramadol; (6) (1R, 2R)-O-desmetiltramadol con (1S, 2S)-tramadol; (7) (1S, 2S)-O-desmetiltramadol con (1R, 2R)-tramadol; y (8) (1S, 2S)-O-desmetiltramadol con (1S, 2S)-tramadol. En estas realizaciones, el intervalo de relación en peso para el racemato al isómero, isómero a racemato, o isómero a isómero es un intervalo de relaciones en peso de 95:5 a 5:95 para especies de O-desmetiltramadol:tramadol. Las relaciones en peso preferidas para especies de O-desmetiltramadol:tramadol incluyen 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60, 30:70, 20:80 y 10:90. Para 200 mg de la combinación, las relaciones en peso anteriores proporcionan las especies de O-desmetiltramadol y tramadol en cantidades de (mg:mg) 180:20, 160:40, 140:60, 120:80, 100:100, 80:120, 60:140, 40:160 y 20:180. Para cada 100 mg de la combinación, las relaciones en peso anteriores proporcionan especies de O-desmetiltramadol y tramadol en cantidades de (mg:mg) 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60,

30:70, 20:80 y 10:90. Para 50 mg de la combinación, estas relaciones en peso proporcionan especies de O-desmetiltramadol y tramadol en cantidades de (mg:mg) 45:5, 40:10, 35:15, 30:20, 25:25, 20:30, 15:35, 10:40 y 5:45.

[0041] El O-desmetiltramadol (M1) es útil para tratar trastornos modulados por la actividad de receptor opioide o la actividad de monoamina, o ambas actividad de receptor opioide y actividad de la monoamina. En consecuencia, esta descripción proporciona procedimientos para tal tratamiento. Esta descripción proporciona un procedimiento para el tratamiento de trastornos modulados por la actividad de receptor opioide o la actividad de la monoamina, o ambas la actividad del receptor opioide y la actividad de la monoamina, que comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de O-desmetiltramadol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El O-desmetiltramadol administrado puede ser (1R, 2R)-O-desmetiltramadol, (1S, 2S)-O-desmetiltramadol, o una mezcla racémica de los mismos. En algunas realizaciones, la cantidad de especies de O-desmetiltramadol administrada es de 5 mg a 200 mg, 5 mg a 100 mg, 5 mg a 50 mg, de 5 a 25 mg, y más preferiblemente de 20 mg a 50 mg. En otras realizaciones, la cantidad de especies de O-desmetiltramadol administrada es 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 mg. Las cantidades preferidas de especies de O-desmetiltramadol administradas son 20, 25, 30, 35, 40, 45 y 50 mg. La administración es preferiblemente a través de la ruta oral.

[0042] Como se usa en el presente documento, los términos “mamífero”, “sujeto” o “paciente” se usan de forma intercambiable y pretenden tener significados equivalentes.

[0043] En una realización preferida, particularmente aquellas que implican el tratamiento del dolor agudo y crónico, es un procedimiento para administrar a un sujeto O-desmetiltramadol junto con tramadol, o una sal farmacéuticamente aceptable de ambos o cualquiera. El O-desmetiltramadol administrado es, por ejemplo, (1R, 2R)-O-desmetiltramadol, (1S, 2S)-O-desmetiltramadol, o la mezcla racémica de los mismos, y el tramadol administrado puede ser (1R, 2R)-tramadol, (1S, 2S)-tramadol, o la mezcla racémica de los mismos. Tales procedimientos se prefieren particularmente en sujetos que son “metabolizadores pobres” de tramadol a O-desmetiltramadol, en particular aquellos con un genotipo que da lugar a la actividad reducida de CYP2D6. También se prefieren tales procedimientos en los sujetos que son “metabolizadores ultrarrápidos” de tramadol a O-desmetiltramadol, particularmente aquellos con un genotipo que da lugar a actividad anormalmente alta de CYP2D6. Los términos “metabolizadores pobres” y “metabolizadores ultrarrápidos” de tramadol se definen en la técnica; véase, por ejemplo Kirchheiner et al. (Kirchheiner et al, "Effects of the CYP2D6 gene duplication on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tramadol" J. Clin Psychopharmacol, 2008. 28 (1): p 78-83) y las referencias en él. Con respecto a los genotipos de CYP2D6, la población humana en general se ha subdividido en las siguientes categorías: metabolizador pobre (“PM”, dos alelos inactivos, ~ 10% de la población), metabolizadores intermedios (“IM”, un alelo inactivo, ~ 35% de la población), metabolizador extenso o “normal” (“EM”, dos alelos activos, ~ 50%) y metabolizador ultra-rápido (“UM”, duplicaciones de genes produciendo más de dos alelos activos, ~ 2% en los blancos del norte de Europa y ~ 7% en el sur de Europa). La producción in vivo en seres humanos de ambos enantiómeros de M1 (es decir, 1R, 2R-O-desmetiltramadol o “(+)-M1”, y 1S, 2S-O-desmetiltramadol o “(-)-M1”) a partir de tramadol racémico es dependiente de la isoenzima polimórfica de tipo debrisoquina, el citocromo P450 2D6 (CYP2D6).

[0044] Los procedimientos para la administración de O-desmetiltramadol junto con tramadol se proporcionan en el presente documento, en los que la cantidad de O-desmetiltramadol es de 5 mg a 100 mg y la cantidad de tramadol es de 5 mg a 200 mg. En realizaciones preferidas, la cantidad de O-desmetiltramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de 10 mg a 50 mg, y la cantidad de tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de 10 mg a 100 mg. Preferiblemente, el O-desmetiltramadol y tramadol son cada uno el racemato, pero los isómeros aislados también son adecuados de acuerdo con la descripción.

[0045] En los procedimientos para la administración de O-desmetiltramadol junto con tramadol, cualquier relación en peso de especies de O-desmetiltramadol:tramadol dentro del intervalo de 95:5 a 5:95 está abarcada por la descripción. Las relaciones en peso preferidas de especies de O-desmetiltramadol:tramadol incluyen 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60, 30:70, 20:80 y 10:90. Se prefiere un intervalo de relación en peso de 80:20 a 20:80, y más preferiblemente de 75:25 a 45:55, y en particular las relaciones de 20:7,5, 20:10, 20:12,5, 20:15, 20:17,5, 20:20, 20:22,5 y 20:25 son preferibles.

[0046] Para un peso combinado de 200 mg de especies de O-desmetiltramadol y tramadol, las relaciones anteriores proporcionan especies de O-desmetiltramadol:tramadol en cantidades que incluyen, pero no limitado a, (mg:mg) 180:20, 160:40, 140:60, 120:80, 100:100, 80:120, 60:140, 40:160 y 20:180. Para un peso combinado de 100 mg de especies de O-desmetiltramadol:tramadol, las relaciones anteriores proporcionan especies de O-desmetiltramadol y tramadol en cantidades que incluyen, pero no se limitan a, (mg:mg) 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60, 30:70, 20:80 y 10:90. Para un peso combinado de 50 mg de especies de O-desmetiltramadol y tramadol, estas relaciones proporcionan especies de O-desmetiltramadol:tramadol en cantidades que incluyen, pero no se limitan a, (mg:mg) 45:5, 40:10, 35:15, 30:20, 25:25, 20:30, 15:35, 10:40 y 5:45. Para un comprimido de combinación que contiene 20 mg de O-desmetiltramadol, las relaciones en peso anteriores proporcionan O-desmetiltramadol y tramadol en cantidades que incluyen, pero no se limitan a, (mg:mg) 20:7,5, 20:10, 20:12,5, 20:15, 20:17,5, 20:20, 20: 22,5 y 20:25. Para un comprimido de combinación que contiene 40 mg de O-desmetiltramadol,

las relaciones en peso anteriores proporcionan O-desmetiltramadol y tramadol en cantidades que incluyen, pero no se limitan a, (mg:mg) 40:15, 40:20, 40:25, 40:30, 40:35, 40:40, 40:45 y 40:50.

[0047] Como se usa en el presente documento, el término "trastorno" modulado por la actividad del receptor opioide y/o actividad de la monoamina se refiere a un trastorno, enfermedad o afección en la que la modulación de la actividad del receptor opioide y/o actividad de la monoamina es un medio eficaz de aliviar el trastorno o una o más de las manifestaciones biológicas de la enfermedad o trastorno; o interfiere con uno o más puntos en la cascada biológica que conduce al trastorno o es responsable del trastorno subyacente; o alivia uno o más síntomas del trastorno. Por lo tanto, los trastornos sujetos a modulación incluyen aquellos para los cuales:

(a) la falta de actividad del receptor opioide y/o actividad de la monoamina es una causa del trastorno o una o más de las manifestaciones biológicas, si la actividad se vio alterada genéticamente, por infección, por irritación, por estímulo interno o por alguna otra causa;

(b) la enfermedad o trastorno o la manifestación o manifestaciones de la enfermedad o trastorno observables se alivian por la actividad del receptor opioide y/o actividad de la monoamina. La falta de actividad de los receptores de opiáceos y/o actividad de la monoamina no necesita ser causalmente relacionada con la enfermedad o trastorno o las manifestaciones observables los mismos; o

(c) la actividad del receptor opioide y/o actividad de la monoamina interfiere con parte de la cascada bioquímica o celular que da lugar a o se relaciona con la enfermedad o trastorno. A este respecto, la actividad del receptor opioide y/o actividad de la monoamina altera la cascada, y controla así la enfermedad, afección o trastorno.

[0048] Los trastornos modulados por la actividad del receptor opioide y/o actividad de la monoamina incluyen dolor agudo y crónico, dolor neuropático, trastornos afectivos, incluyendo la depresión y la ansiedad, trastornos de conducta, incluyendo los trastornos de déficit de atención, trastornos alimenticios, trastornos de la función cerebral, abuso de sustancias, incontinencia urinaria y la eyaculación precoz, tal como estos términos se definen en las patentes US 6,780,891, 6,660,774 y 6,974,839, incorporadas por referencia en el presente documento. El término "dolor neuropático" se aplica a cualquier síndrome de dolor agudo o crónico en el que se cree que el mecanismo de sostenimiento para el dolor implica la transmisión anormal (periférica) o procesamiento (central) de la información somatosensorial.

[0049] La presente descripción se refiere a un procedimiento para aliviar un trastorno modulado por la actividad del receptor opioide y/o actividad de la monoamina. Lo más preferiblemente, el trastorno es el dolor agudo, dolor crónico o dolor neuropático. El procedimiento comprende la administración oral a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de O-desmetiltramadol (M1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización preferida, el procedimiento comprende la administración oral a un mamífero en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de O-desmetiltramadol (M1) y tramadol, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0050] La presente descripción también proporciona una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de una especie de O-desmetiltramadol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. También se puede incluir un portador farmacéuticamente aceptable. Se prefiere particularmente una composición farmacéutica adaptada para la administración oral de una especie de O-desmetiltramadol. También se pueden incluir otros ingredientes terapéuticos. Un ingrediente terapéutico preferido es una cantidad terapéuticamente eficaz de una especie de tramadol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las composiciones farmacéuticas contienen O-desmetiltramadol y especies de tramadol opcionales, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en cantidades y en proporciones en peso tal como se proporcionan en esta descripción (vide supra).

[0051] El término "sales farmacéuticamente aceptables" significa sales preparadas a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Ejemplos de ácidos que forman sales farmacéuticamente aceptables con especies tramadol y O-desmetiltramadol incluyen ácido acético, ácido benzenosulfónico (besilato), ácido benzoico, ácido alcanforsulfónico, ácido cítrico, ácido etenosulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido isetiónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múxico, ácido nítrico, ácido pamoico, ácido pantoténico, ácido fosfórico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico y ácido p-toluenosulfónico. La sal de ácido clorhídrico es particularmente preferida.

[0052] Cualquier vía de administración adecuada puede emplearse para proporcionar al paciente una dosificación eficaz de O-desmetiltramadol y especies de tramadol opcionales, o sus sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, se puede emplear administración oral, rectal, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, e intravenosa). Las formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas y parches. En particular, la composición puede formularse para administración oral, y puede estar en forma de un comprimido o cápsula.

[0053] Los portadores farmacéuticamente aceptables para uso en las composiciones de la presente descripción pueden tomar una amplia variedad de formas, dependiendo de las formas de preparación deseadas para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). En la preparación de la composición para la forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, agua,

glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, y agentes colorantes en el caso de la preparación líquida oral, incluyendo suspensión, elixires y soluciones. Portadores, tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes se pueden utilizar en el caso de preparaciones sólidas orales, tales como polvos, cápsulas y comprimidos oblongos, con la preparación oral sólida prefiriéndose sobre las preparaciones líquidas. Las preparaciones orales sólidas preferidas son comprimidos o cápsulas, debido a su facilidad de administración. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse por técnicas acuosas o no acuosas estándar. También se pueden usar formas de dosificación orales y parenterales de liberación prolongada.

[0054] Los jarabes orales, así como otras formulaciones líquidas orales, son bien conocidos para los expertos en la técnica, y los procedimientos generales para prepararlos se encuentran en cualquier libro de texto de farmacia estándar, por ejemplo Remington: The Science and Practice of Pharmacy. El capítulo 86 de la 19ª edición de Remington titulado "Solutions, Emulsions, Suspensions and Extracts" describe con todo detalle la preparación de jarabes (páginas 1503-1505) y otros líquidos orales. Del mismo modo, las formulaciones de liberación prolongada (es decir, controlada) son bien conocidos en la técnica, y en el capítulo 94 de la misma referencia, titulado "Sustained-release Drug Delivery Systems", describe los tipos más comunes de formas de dosificación de liberación prolongada orales y parenterales (páginas 1660-1675). La descripción relevante, los capítulos 84 y 96, se incorpora en el presente documento por referencia. Debido a que reducen las concentraciones plasmáticas pico y valle, en comparación con las formas de dosificación oral de liberación inmediata (IR) convencional, las formas de dosificación de liberación prolongada son particularmente útiles para proporcionar una concentración plasmática terapéutica de O-desmetiltramadol a la vez que (i) evitan los efectos secundarios asociados con concentraciones plasmáticas máximas elevadas, y/o (ii) con respecto a las concentraciones plasmáticas mínimas de O-desmetiltramadol que se producen con las formas de dosificación de IR, evitar una falta de sinergia con tramadol o la falta de eficacia en conjunto.

[0055] El término "liberación inmediata" o "IR", se entenderá que la forma de dosificación produce un tiempo de disolución o disgregación de menos de aproximadamente 90, 60, 30 o 20 minutos (preferiblemente 20 minutos) (85% o más de disolución o de disgregación) cuando se prueba de acuerdo con USP 28 <701>, USP 28 <711> o el procedimiento en la base de datos en línea de procedimientos FDA CDER para la formulación comercial particular. Como se usa en el presente documento, "liberación inmediata" comprenderá también formulaciones en las que el principio activo está completamente solubilizado, en la que el tiempo de disolución es cero por definición. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "liberación prolongada" o "SR", se entenderá que la forma de dosificación produce un tiempo de disolución o disgregación más largo de que sería necesario para satisfacer la definición de liberación inmediata.

[0056] En las realizaciones que implican una forma de dosificación oral de O-desmetiltramadol y tramadol, el O-desmetiltramadol se proporciona preferiblemente en una forma de dosificación de liberación prolongada y el tramadol se proporciona como una forma de dosificación de liberación inmediata (por ejemplo, cada uno dentro de gránulos discretos comprendidos dentro de la misma cápsula, en el que los gránulos de O-desmetiltramadol proporcionan una liberación prolongada o, alternativamente, como un comprimido de múltiples capas, en el que una capa proporciona liberación prolongada y la otra capa proporciona una liberación inmediata). En otras realizaciones preferidas de una forma de dosificación oral, el O-desmetiltramadol y el tramadol son ambos proporcionados en una forma de dosificación de liberación prolongada, en el que cada forma proporciona una liberación prolongada con las mismas o diferentes cinéticas (por ejemplo, cada uno dentro de gránulos de liberación prolongada comprendidos dentro de la misma cápsula o, alternativamente, ambos dentro del mismo comprimido de liberación prolongada monolítico). Así, la forma de dosificación de liberación prolongada comprende un sustrato y una cantidad farmacéuticamente eficaz de O-desmetiltramadol o tramadol o ambos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en el que el término "sustrato" se refiere a cualquier material o combinación de materiales, o las formas de los mismos, que da lugar a un patrón de liberación in vitro (es decir, disolución) especificado a continuación para O-desmetiltramadol o tramadol o ambos.

[0057] En todavía otras realizaciones preferidas, las formas de dosificación de liberación prolongada o de liberación inmediata contendrán un principio activo adicional, por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en acetaminofeno, aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, indometacina, fenoprofeno, oxicodona, hidromorfona, codeína, hidrocodona y topiramato, tal como se proporciona en las solicitudes de patente de Estados Unidos números de serie 10/538,946, 12/252,117, 12/298,922, 12/604,560, 12/644.444 y las patentes de Estados Unidos 5.336.691, 5.516.803, 5,968,551 y 7,906,141, las descripciones de las cuales se incorporan por referencia en el presente documento.

[0058] Una forma de dosificación oral de liberación prolongada que comprende un sustrato que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de O-desmetiltramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (es decir, el principio activo), tendrá un perfil (es decir, tasa) de disolución in vitro cuando se mide utilizando el procedimiento USP Apparatus I Basket Method a 75 rpm en 900 ml de tampón fosfato 0,05 M con un pH 7,2 a 37°C de:

entre 15 y 74% de O-desmetiltramadol liberado después de 1 hora;
entre 28 y 91% de O-desmetiltramadol liberado después de 2 horas;

entre 38 y 101% de O-desmetiltramadol liberado después de 3 horas;
entre 47 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 4 horas;
entre 59 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 6 horas;
entre 68 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 8 horas;
5 entre 75 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 10 horas;
entre 79 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 12 horas;
aproximadamente 100% de O-desmetiltramadol liberado después de 24 horas; en peso, proporcionando dicha forma de dosificación oral de liberación prolongada un efecto terapéutico durante aproximadamente 6 a aproximadamente 12 horas después de la administración oral y adecuada para la dosificación cada 6 a 24 horas. El término “adecuada para la dosificación cada 6 a 24 horas” significa que las formas de dosificación son tales que se pueden administrar cada 6 a 24 horas y proporcionan concentraciones en plasma sanguíneo eficaces de O-desmetiltramadol, u opcionalmente O-desmetiltramadol y tramadol, de tal manera que que son eficaces para tratar el dolor agudo, crónico y neuropático, y más generalmente, son eficaces para el alivio de un trastorno modulado por la actividad del receptor opiode y/o actividad de la monoamina. Las formas de dosificación oral de liberación prolongada se pueden dosificar cada 24 horas, pero también pueden ser dosificados de manera diferente, por ejemplo cada 12 horas (b.i.d) o cada 6 horas (q.i.d).

[0059] En una realización preferida, se proporciona una forma de dosificación oral de liberación prolongada como se definió anteriormente que tendrá un perfil de disolución, como se mide usando el procedimiento definido anteriormente, que se indica a continuación:

entre 21 y 72% de O-desmetiltramadol liberado después de 1 hora;
entre 34 y 89% de O-desmetiltramadol liberado después de 2 horas;
entre 44 y 99% de O-desmetiltramadol liberado después de 3 horas;
entre 52 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 4 horas;
25 entre 65 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 6 horas;
entre 70 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 8 horas;
entre 81 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 10 horas;
entre 86 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 12 horas;
aproximadamente de 100% de O-desmetiltramadol liberado después de 24 horas; en peso.

[0060] En una realización más preferida, se proporciona una forma de dosificación oral de liberación prolongada como se definió anteriormente, que tendrá un perfil de disolución, como se mide usando el procedimiento definido anteriormente, que se indica a continuación:

entre 25 y 54% de O-desmetiltramadol liberado después de 1 hora ;
entre 40 y 69% de O-desmetiltramadol liberado después de 2 horas;
entre 52 y 82% de O-desmetiltramadol liberado después de 3 horas;
entre 61 y 92% de O-desmetiltramadol liberado después de 4 horas;
entre 78 y 101% de O-desmetiltramadol liberado después de 6 horas;
entre 83 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 8 horas;
40 entre 89 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 10 horas;
entre 91 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 12 horas;
aproximadamente de 100% O-desmetiltramadol liberado después de 24 horas; en peso.

[0061] En una realización más preferida, se proporciona una forma de dosificación oral de liberación prolongada como se definió anteriormente, que tendrá un perfil de disolución, como se mide usando el procedimiento definido anteriormente, que se indica a continuación:

entre 25 y 35% de O-desmetiltramadol liberado después de 1 hora ;
entre 40 y 50% de O-desmetiltramadol liberado después de 2 horas;
entre 52 y 62% de O-desmetiltramadol liberado después de 3 horas;
50 entre 61 y 71% de O-desmetiltramadol liberado después de 4 horas;
entre 78 y 88% de O-desmetiltramadol liberado después de 6 horas;
entre 83 y 93% de O-desmetiltramadol liberado después de 8 horas;
entre 89 y 99% de O-desmetiltramadol liberado después de 10 horas;
entre 91 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 12 horas;
55 aproximadamente de 100% de O-desmetiltramadol liberado después de 24 horas; en peso.

[0062] En realizaciones de una forma de dosificación oral en la que O-desmetiltramadol y tramadol son ambos proporcionados en una forma de dosificación de liberación prolongada, la tasa de disolución de tramadol caerán dentro de los mismos intervalos de % en función del tiempo tal como se define anteriormente para O-desmetiltramadol. En una realización preferida, O-desmetiltramadol y tramadol estarán en la misma forma de dosificación oral de liberación prolongada juntos, y tendrán sustancialmente las mismas cinéticas de disolución (es decir, se entenderá por “mismos cinética de disolución” que la diferencia entre el % de O-desmetiltramadol y % de tramadol liberado en un punto de tiempo dado será menor que o igual a 10% y más preferiblemente 5%).

[0063] Como se mencionó anteriormente, con el fin de actuar de manera sinérgica, las relaciones de los niveles en plasma sanguíneo de tramadol:M1 debe estar dentro de ciertos intervalos y, en particular, los niveles en plasma

sanguíneo de estos ingredientes debe estar en el intervalo de aproximadamente 0,4:1 a aproximadamente 33:1, en particular de aproximadamente 0,4:1 a aproximadamente 6:1 de tramadol:M1, y de aproximadamente 0,5:1 a 2,0:1 de tramadol:M1. Una relación óptima para estos ingredientes es de aproximadamente 0,5:1 a 2,0:1 de tramadol:M1. Además, se ha encontrado que cuando M1 se libera in vitro en las cantidades descritas anteriormente, en administraciones múltiples durante períodos específicos de tiempo, por ejemplo cada 24 horas, o, que se prefiere, cada 6 horas, las concentraciones plasmáticas de M1 in vivo alcanzan un estado estacionario y son constantes dentro de ciertos intervalos durante un período prolongado de tiempo. Además, se ha encontrado que en preparaciones farmacéuticas como se describe en el presente documento, que contiene M1 o una sal del mismo y tramadol, cuando la liberación de M1 sigue el patrón de liberación como se describe anteriormente, la relación de las concentraciones plasmáticas de tramadol vis a vis M1 es constante dentro de ciertos intervalos. Esta relación se ha encontrado que es aproximadamente de 0,5:1 a 2,0:1 (p/p) o tras la selección de las concentraciones apropiadas del tramadol y M1, o su forma de sal, y del sustrato y otros portadores en una forma de dosificación farmacéutica, esta relación puede ser de aproximadamente 0,5:1 a 2,0:1. Esto igualmente significa que tras múltiples administraciones de las preparaciones farmacéuticas en el presente documento, también durante períodos específicos de tiempo, por ejemplo cada 24 horas, o, que se prefiere, cada 6 horas, las concentraciones plasmáticas de tramadol in vivo alcanzan un estado estacionario y son constantes dentro de ciertos intervalos durante un largo período de tiempo. Los hallazgos anteriores relacionados con los niveles en plasma sanguíneo de tramadol y M1 permiten a ambos agentes actuar sinérgicamente en cualquier sujeto, independientemente de su genotipo CYP2D6, y por lo tanto ser eficaces en el tratamiento de un trastorno modulado por la actividad del receptor opioide y/o actividad de la monoamina, incluyendo dolor agudo, crónico y el dolor neuropático, en cualquier sujeto. Además, los sujetos con fenotipo UM experimentarán menos eventos adversos.

[0064] Como se usa en este documento, “constante dentro de ciertos intervalos” significa que puede haber fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas de M1 o tramadol, o de la relación anteriormente indicada de concentraciones plasmáticas de M1:tramadol dentro de un intervalo aceptable, por ejemplo, dentro de 100% en particular, dentro de 75%, más en particular menos de 50%. Alternativamente, la fluctuación de las concentraciones plasmáticas de tramadol o M1 puede ser expresada por el “índice de fluctuación” en estado estacionario, que se define como se indica a continuación: $F_i = [C_{ss_{max}} - C_{ss_{min}}]/C_{ss_{Av}}$ en la que F_i es el índice de fluctuación, $C_{ss_{max}}$ la concentración máxima en plasma en estado estacionario, $C_{ss_{min}}$ la concentración plasmática mínima en estado estacionario, y C_{Av} la concentración promedio en plasma en estado estacionario, donde $C_{Av} = (C_{ss_{max}} + C_{ss_{min}})/2$. El índice de fluctuación puede variar, pero por ejemplo, es de 40% a 50%, de 50% a 60%, de 60% a 80% y de 80% a 110%.

[0065] Los perfiles de disolución in vitro de M1 y tramadol indicados anteriormente están soportados por un modelo de correlación in vitro/in vivo (IVIVC) que se correlaciona las concentraciones de M1 de plasma y la liberación in vitro de M1 y tramadol de las formas de dosificación de liberación inmediata y de liberación prolongada. La administración de una cantidad eficaz de M1 o tramadol mostrará una evolución particular de las concentraciones plasmáticas de M1. Idealmente, el tramadol en plasma debe seguir la misma evolución que M1, de manera que la relación de las concentraciones en plasma de ambos agentes se mantiene más o menos constante, aunque esto no es esencial. Al consultar el modelo IVIVC de M1 y el tramadol se ha encontrado que es posible predecir qué perfil de concentración de M1 en plasma se correlaciona con un perfil de liberación in vitro determinado y viceversa (es decir, un IVIVC invertido). Este último permite un cálculo inverso del perfil de liberación in vitro que provocaría un perfil de M1 en plasma in vivo.

[0066] Típicamente, las preparaciones farmacéuticas comprenden M1 o su forma de sal en una forma de liberación prolongada adecuada, que puede ser cualquier forma que proporciona liberación de M1 dentro de los intervalos especificados anteriormente.

[0067] En ciertas realizaciones, las preparaciones comprenden formas de liberación en las que el M1 o su forma de sal se incorporan en una matriz adecuada, que puede ser una matriz de liberación prolongada o una matriz de liberación normal que tiene un recubrimiento de liberación prolongada prolongada. La forma de liberación prolongada puede adoptar diversas formas, por ejemplo partículas de diferentes tamaños, gránulos (o microesferas), comprimidos, fases dentro de una unidad más grande, tales como capas o secciones de otra forma dentro de una unidad más grande (por ejemplo, como en un comprimido multicapa o un comprimido de ojo de buey). Un número de tales formatos, así como las formas de dosificación unitaria, en los que éstos se pueden incorporar se describen en más detalle más adelante.

[0068] Tal como se utiliza en el presente documento, el término “fase” se refiere a una sección definida en tres dimensiones en una forma de dosificación de comprimido que contiene el mismo material y en el que cada fase se separa de la otra. Los ejemplos de fases son capas, que se incorporan en comprimidos bicapa o multicapa. Otros ejemplos son secciones cilíndricas, esféricas u otras secciones tridimensionales que pueden estar presentes en los comprimidos. Esto da lugar a diferentes formatos de comprimidos, tales como los comprimidos llamados “de ojo de buey”, o comprimidos concéntricos (una sección de forma cilíndrica central completamente rodeada con una o más capas adicionales cilíndricas (es decir, una combinación similar a un anillo), o comprimidos “recubiertos” en los que el recubrimiento es una capa que rodea completamente un núcleo del comprimido y los formatos de tipo comprimido. Se da preferencia a comprimidos bicapa o multicapa.

[0069] Las realizaciones preferidas son comprimidos que contienen al menos dos fases, en particular comprimidos que contienen al menos dos capas.

5 [0070] En realizaciones particulares, la mayor parte de M1 o su forma de sal y del tramadol se encuentran en diferentes fases de dichas preparaciones farmacéuticas. En dichas realizaciones, al menos una fase puede contener o bien la mayor parte de tramadol o la mayor parte de M1 o una forma de sal del mismo. En realizaciones particulares, una fase contiene la mayor parte de M1 o una sal del mismo y otra fase contiene la mayor parte de tramadol.

10 [0071] Como se usa en este documento, "mayor parte" significa que la mayor cantidad de M1 o su forma de sal o de tramadol está presente en una fase particular. Preferiblemente, el término "mayor parte" se refiere a una situación en la que por lo menos más de aproximadamente 90% del principio activo en cuestión está presente en una fase particular, por ejemplo más de 95%, o más de 98%, o más de 99%, o incluso más de 99,5%. Lo mismo se aplica a la situación con formas particulares, tales como capas.

15 [0072] Lo más preferiblemente, una fase que contiene uno de los dos principios activos debe contener sólo una cantidad mínima del otro principio activo, o incluso ninguno de los otros principios activos, por ejemplo una fase puede contener tramadol y una cantidad mínima, por ejemplo menos de 1 %, o menos de 0,5% de M1 o una forma de sal del mismo, o viceversa.

20 [0073] Preferiblemente, una fase que comprende M1 o una forma de sal del mismo es adyacente a una fase que contiene tramadol.

25 [0074] De particular interés son los comprimidos que son bifásicos, prefiriéndose este último, o multifásicos, por ejemplo, que tiene 3, 4, 5 o más fases. Al menos una capa debe comprender M1 o una forma de sal del mismo, pero en caso de comprimidos multifásicos, más de una capa que comprende M1 o una forma de sal puede estar presente. De aún mayor interés son aquellas preparaciones en las que una o más de las fases son capas.

30 [0075] Las realizaciones particularmente preferidas son comprimidos en los que tramadol está presente en cantidades de aproximadamente 10 mg a 500 mg de tramadol por unidad, preferiblemente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 200 mg de tramadol por unidad, por ejemplo, comprimidos que tienen 25, 50, 100 o 200 mg por unidad.

35 [0076] En un aspecto particular, los comprimidos contendrán una cantidad eficaz de tramadol, en los que los comprimidos tienen al menos una capa que contiene de aproximadamente 20% a aproximadamente 100%, en particular de aproximadamente 30% a aproximadamente 90% o de aproximadamente 50 % a 80% de material de matriz polimérica. La capa que contiene material de la matriz higroscópica puede contener otros ingredientes tales como los ingredientes mencionados de aquí en adelante.

40 [0077] Las formulaciones adecuadas para proporcionar la liberación prolongada de O-desmetiltramadol y la liberación inmediata de tramadol, o la liberación prolongada de O-desmetiltramadol y tramadol se proporcionan en las solicitudes de patente de No. de serie US 12/225.498, 12/252.117, 12/298.922, 12/336.495, 12/406.272, 12/604.560, 12/644.444 y las patentes de Estados Unidos 5.427.799, 5.580.578, 5.591.452, 6.090.411, 6.143.327, 6.245.357, 6.254.887, 7.074.430, 7.611.730 y 7.906.141, las descripciones de las cuales se incorporan por referencia en el presente documento. La preparación de liberación prolongada debe liberar O-desmetiltramadol, y tramadol opcionalmente, in vitro, en las cantidades descritas anteriormente. En algunas realizaciones, éstas se obtienen por medición utilizando el procedimiento USP Apparatus I Basket Method a 75 rpm en 900 ml de tampón fosfato 0,05 M con un pH 7,2 a 37°C y usando espectrofotometría a una longitud de onda de detección apropiada, por ejemplo a 270 nm en el caso de O-desmetiltramadol y tramadol. La liberación de los principios activos también se puede medir in situ con un sistema de disolución de fibra óptica, utilizando el procedimiento de corrección de segunda derivada en un intervalo de longitud de onda adecuada, que, en caso de tramadol está en el intervalo de 283-289 nm. Alternativamente, la liberación de O-desmetiltramadol y tramadol a partir de una forma de dosificación de combinación (es decir, tanto en una forma SR, cada uno en una forma SR diferente, o uno en una SR y el otro en una forma de IR) se pueden medir por separado utilizando cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y un sistema de detección adecuado, tal como, por ejemplo, detección UV a una longitud de onda apropiada (por ejemplo, a 274, 272 o 271 nm para tramadol HCl, HCl M1 y base libre de M1, respectivamente), o con un detector de índice de refracción.

60 [0078] En general, la liberación prolongada se puede conseguir usando cualquiera de las tres amplias categorías de liberación: (1) liberación prolongada desde una matriz, (2) liberación prolongada desde un depósito y (3) liberación prolongada desde microesferas recubiertas y multipartículas.

65 [0079] **Liberación prolongada desde una matriz.** Cuando la matriz es una liberación prolongada puede comprender polimérico hidrófilo o hidrófobo digerible adecuado o materiales no poliméricos.

5 [0080] Ejemplos de tales materiales poliméricos son polímeros hidrófilos o hidrófobos, tales como polisacáridos, en particular gomas (más en particular gomas dependientes del pH), éteres de celulosa, especialmente alquilcelulosas, en particular alquilcelulosa C₁-C₆, especialmente etilcelulosa, resinas acrílicas, materiales derivados de proteínas, polialquilenglicoles, gomas de polisacáridos, tales como goma de xantano, y similares. Los preferidos son los polímeros tales como acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona y mezclas de los mismos, en particular la mezcla conocida como Kollidon® SR que es acetato de polivinilo (8 partes p/p) y polivinilpirrolidona (2 partes p/p).

10 [0081] Ejemplos de materiales no poliméricos que pueden ser utilizados son lípidos digeribles que tienen un resto alquilo de cadena larga, que puede ser lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido. De particular interés son lípidos C₈₋₅₀, especialmente C₁₂₋₄₀. Los ejemplos comprenden ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, aceites minerales y vegetales y ceras. Se prefieren lípidos que tienen un punto de fusión entre 25 y 90°C de fusión.

15 [0082] La forma de liberación prolongada puede contener convenientemente entre 1% y 90%, en particular de 10% a 90%, aún más en particular de 20% a 80% (en peso) de uno o más polímeros hidrófilos o hidrófobos o lípidos digeribles. En realizaciones en las que el material polimérico es una mezcla de acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona y mezclas tales como Kollidon® SR o una goma de polisacárido, tal como goma de xantano, alginato o goma arábiga, la preparación puede contener entre 20% y 90%, en particular de 30% a 80% (en peso). Tal como se usa en este documento, "alginato" se refiere a alginato o sus sales, en particular sus sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio o de potasio. En realizaciones que contienen polialquilenglicoles, la preparación puede, en particular, contener hasta un 60% (en peso) de uno o más polialquilenglicoles. En otras realizaciones particulares, la preparación puede contener hasta 60% (en peso) de al menos uno de los lípidos de cadena larga digerible.

25 [0083] Son de interés las matrices de liberación prolongada que comprenden goma de xantano, opcionalmente en mezcla con otras gomas, en particular con otras gomas dependientes del pH, tales como, por ejemplo, alginato.

30 [0084] Opcionalmente, la matriz de liberación prolongada también puede contener otros ingredientes farmacéuticamente aceptables que son convencionales en la técnica farmacéutica, tales como diluyentes (en particular lactosa), lubricantes, aglutinantes, medios de granulación, colorantes, aromatizantes, tensioactivos, ajustadores de pH, antiadherentes y deslizantes (por ejemplo, sílice coloidal) y plastificantes (por ejemplo, sebacato de dibutilo) y otros ingredientes adecuados (por ejemplo, hidróxido de amonio, ácido oleico). Se prefieren los ingredientes descritos en la patente de Estados Unidos 6.090.411 que controlan aún más la tasa de erosión de la matriz a través de cambios en el espesor del gel, la ionización de electrolito, y las interacciones iónicas (es decir, tecnología CDT®).

40 [0085] La forma de liberación prolongada puede ser convenientemente una película recubierta usando cualquier material de recubrimiento de película convencional en la técnica farmacéutica. Un recubrimiento de película se añade por ejemplo, como un acabado, para los propósitos colorantes o enmascaramiento del sabor o una combinación de éstos. Preferiblemente se utiliza un recubrimiento de película acuosa.

45 [0086] Alternativamente, la forma de liberación prolongada puede comprender una matriz de liberación inmediata o prolongada, como núcleo, y que tiene además un recubrimiento de liberación controlada. En tales realizaciones, el núcleo de liberación inmediata se puede preparar a través de procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo mediante un proceso de granulación adecuado, seguido de compresión, o por compresión directa, seguido de una etapa de recubrimiento con un material de recubrimiento que asegura la liberación controlada. En tales preparaciones, la sección o núcleo de liberación inmediata de la preparación puede contener cualquiera de los ingredientes habituales empleados usualmente para hacer tales secciones o núcleos de liberación inmediata. Cualquiera de los ingredientes mencionados en el presente documento con respecto a portadores utilizados para las formas de liberación inmediata se puede emplear convenientemente. En el caso de un núcleo de liberación prolongada, tales realizaciones se pueden preparar a través de los procedimientos del presente documento, seguido de una etapa de recubrimiento con un material de recubrimiento que asegura la liberación controlada.

55 [0087] El perfil de liberación prolongada de O-desmetiltramadol y opcionalmente también tramadol se puede ajustar en un número de maneras. Por ejemplo, una mayor carga del fármaco estará asociada con un aumento de las tasas de liberación iniciales. Mediante la selección de ingredientes particulares y controlando las cantidades relativas de los mismos en la preparación es posible ajustar el perfil de liberación de O-desmetiltramadol y en realizaciones que proporcionan tramadol en una forma de liberación prolongada, también el perfil de liberación de tramadol. Tales ingredientes particulares, por ejemplo, son los materiales de la matriz mencionados anteriormente, por ejemplo los materiales poliméricos mencionados anteriormente.

65 [0088] **Liberación prolongada desde un depósito.** En realizaciones adicionales, la forma de liberación prolongada comprende un depósito que contiene el principio activo o principios activos, o una pluralidad de depósitos que contienen cada uno uno o más principios activos. Los dispositivos de depósito por lo general consisten en una barrera semipermeable que está implicada en la liberación del principio activo desde un sitio central dentro del

comprimido. El proceso de fabricación puede implicar la incorporación de orificios realizados con láser en la membrana semipermeable. Las formas de liberación prolongada representativas que comprenden un depósito se describen en por ejemplo la Patente de Estados Unidos 6.245.357. Otras formas de liberación prolongada que comprenden un depósito incluyen, por ejemplo, una forma de dosificación osmótica para la liberación de diversos fármacos a un paciente se presenta en las patentes de Estados Unidos 3.845.770 y 3.916.899. Las formas de dosificación descritas en estas patentes se fabrican, por ejemplo, comprendiendo una pared que rodea un compartimento que comprende un fármaco con una salida en la pared para administrar el fármaco a un paciente. En las patentes de Estados Unidos 4.008.719, 4.014.334, 4.058.122, 4.116.241 y 4.160.452 se fabrican formas de dosificación disponibles que comprenden una pared interior y una pared exterior fabricada de poli(acilato de celulosa) para suministrar una dosis de medicamento a un paciente en necesidad del mismo.

[0089] Liberación prolongada desde Microesferas y multipartículas. En realizaciones adicionales, la forma de liberación prolongada comprende gránulos esféricos que contienen el principio activo y un agente de esferonización. El mismo principio activo también puede estar mezclado en una pluralidad de formas de liberación prolongada a fin de proporcionar una mezcla de gránulos esféricos con diferentes tasas de disolución para liberación prolongada o liberación pulsátil. Los gránulos pueden estar recubiertos por película o no. El agente esferonizante puede ser cualquier material adecuado farmacéuticamente aceptable, que se puede esferonizar junto con el principio activo para formar gránulos. El término "gránulo esférico" pretende comprender gránulos, microesferas o esferoides que son más o menos de forma regular. En realizaciones particulares la forma es redonda o aproximadamente redonda, es decir, con forma o se acerca a la forma de una pequeña esfera.

[0090] El tamaño promedio de los gránulos puede variar, pero preferiblemente el diámetro está en el intervalo de aproximadamente 0,1 mm a 3 mm, en particular de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 2 mm, más preferiblemente de aproximadamente 1 mm.

[0091] La distribución del tamaño de los gránulos puede variar pero en general se prefiere que sea una variación limitada. Puede variar entre dentro de un intervalo del 10 al 20%. La distribución del tamaño puede variar de una manera estadística, es decir, en una curva en forma de campana, en la que por ejemplo, 90% o, por ejemplo 95% del número de gránulos están dentro de un intervalo de tamaño que varía entre aproximadamente 10% y aproximadamente 20% de los tamaños promedio mencionados anteriormente.

[0092] El principio activo (es decir, O-desmetiltramadol y opcionalmente además tramadol) o su sal farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad que está en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50%, en particular de aproximadamente 1 a aproximadamente 40%, más en particular de aproximadamente 10 a aproximadamente 35%, p/p con relación al peso total del gránulo.

[0093] Los gránulos pueden comprender adicionalmente un portador apropiado que puede ser cualquier portador conocido en la técnica usado para hacer gránulos. Los materiales portadores particulares son agentes esferonizantes que pueden ser de cualquier material adecuado farmacéuticamente aceptable, que pueden ser esferonizados junto con el principio activo para formar gránulos. Un agente de esferonización preferido es celulosa microcristalina. La celulosa microcristalina usada puede ser adecuadamente, por ejemplo, el producto vendido bajo el nombre comercial "Avicel™". El agente esferonizante está presente en una cantidad, que está en el intervalo de aproximadamente 25% a aproximadamente 90%, en particular de aproximadamente 35% a aproximadamente 70% p/p, con respecto al peso total del gránulo.

[0094] Opcionalmente, los gránulos pueden contener otros ingredientes farmacéuticamente aceptables tales como aglutinantes, agentes de carga y colorantes. Los aglutinantes adecuados, algunos de los cuales también pueden contribuir a las propiedades de liberación prolongada de los gránulos, incluyen polímeros solubles en agua, hidroxialquilcelulosas, por ejemplo solubles en agua, tales como hidroxipropil celulosa e hidroxipropilmetil celulosa, o polímeros insolubles en agua, tales como polímeros o copolímeros acrílicos, o alquilcelulosas, tales como, por ejemplo, etilcelulosa. Los agentes de carga adecuados incluyen lactosa o dióxido de silicio coloidal. La cantidad de estos otros ingredientes en los gránulos será relativamente pequeño, por ejemplo menor que 30%, o 20%, o incluso menor que 10% o 5% p/p con relación al peso total del gránulo.

[0095] Los gránulos para usar en las preparaciones de algunas realizaciones se realizan mediante un proceso de extrusión seguido de esferonización. La mezcla utilizada en el proceso de extrusión comprende principio activo, un material de soporte adecuado y otros ingredientes opcionales, y un lubricante adecuado. El lubricante normalmente es agua y la mezcla de extrusión normalmente se convierte en un granulado. Después de la extrusión, el material extruido se esferoniza para obtener gránulos. Si se desea, estos últimos pueden estar recubiertos con un material de recubrimiento adecuado.

[0096] Si los principios activos actúan como un aglutinante adicional en la mezcla que se extruye y esferoniza (es decir, formar una masa pegajosa al entrar en contacto con agua y/o los otros excipientes utilizados en la mezcla de producto extruido), la adición de un lubricante seco será preferible. Además de proporcionar la lubricación, el lubricante seco también permite que el material se extruya a un contenido de humedad mucho más bajo reduciendo de este modo la adherencia observada en el esferonizador.

[0097] Otras realizaciones, por lo tanto, son gránulos esféricos de liberación prolongada que comprenden O-desmetiltramadol o tramadol o una sal del mismo, o O-desmetiltramadol y tramadol o sus sales, un agente de esferonización y lubricante seco. En un aspecto adicional, dichos gránulos tienen un bajo contenido de agua. Si se desea, los gránulos se pueden recubrir.

[0098] El lubricante seco, en particular, es un mono-, di- o triglicérido, o mezclas de los mismos. Los mono-, di- o triglicéridos adecuados son los mono-, di- o triésteres de glicerina y uno o más ácidos grasos. Los mono-, di- o triglicéridos pueden contener los mismos o diferentes restos de ácidos grasos o mezclas de los mismos, por ejemplo mezclas técnicas obtenidas a partir de la saponificación de aceites naturales. De particular interés son los triglicéridos de ácidos grasos en los que el residuo de ácido graso tiene de 12 a 30 átomos de carbono y está saturado o parcialmente insaturado o puede estar sustituido, por ejemplo con uno o más funciones hidroxilo. Los preferidos son mono-, di- o triglicéridos derivados de ácidos grasos C₁₈₋₃₀, en particular, derivados de ácidos grasos C₂₂₋₂₆. De particular interés preferido están los mono- di- o triglicéridos de ácido behénico.

[0099] El lubricante seco preferiblemente es sólido a temperatura ambiente y tiene un punto de fusión o intervalo de fusión que está en el intervalo de 60°C a 90°C, en particular, está en el intervalo de 70°C a 80°C. Un lubricante seco particularmente adecuado es la mezcla de glicéridos que se vende bajo el nombre comercial "Compritol™ 888ATO", que es una mezcla de glicerilmono-, di- y tribehenato, la fracción de dibehenato siendo predominante, y que tiene un intervalo de fusión de aproximadamente 69- 74°C.

[0100] Preferiblemente, el lubricante seco se selecciona de tal manera que no influye en el comportamiento de disolución del principio activo.

[0101] El lubricante seco está presente en una cantidad, que está en el intervalo de aproximadamente 2% a aproximadamente 50%, en particular entre 10% y 35% p/p, con respecto al peso total del comprimido.

[0102] De particular interés, son gránulos que tienen un bajo contenido de agua. En realizaciones particulares, el contenido de agua en los gránulos es inferior al 5%, más en particular menor que 3%, p/p con relación al peso total del comprimido.

[0103] Los gránulos esféricos, que contienen un lubricante seco, se pueden preparar por un procedimiento que comprende la extrusión de una mezcla del principio activo con un portador adecuado en presencia de un lubricante seco y la esferonización del producto extruido, en el que el lubricante seco es un triglicérido. La cantidad de lubricante seco en esta mezcla puede variar, pero en general está comprendida entre 10% y 35% (p/p). Una pequeña cantidad de agua se puede añadir a la mezcla. En una ejecución particular, la cantidad de agua es del 5% o inferior, o 3% o inferior, o 1,5% o inferior, p/p, con respecto al peso total de la mezcla para la extrusión. En un proceso específico, los gránulos se recubren posteriormente con un recubrimiento adecuado.

[0104] Los ingredientes se pueden mezclar juntos en cualquier secuencia dada. En una realización, se añade el lubricante seco a una mezcla de principio activo y el material de soporte a temperatura ambiente. La mezcla se extruye a continuación a través de un pequeño orificio. El diámetro de éste último está en relación con el tamaño de los gránulos que se producen con el tiempo desde el material extruido. En una realización, el diámetro de los orificios está en el intervalo de 0,5 mm a 2,0 mm. La extrusión puede realizarse a temperatura ligeramente elevada, pero preferiblemente se lleva a cabo sin calentamiento aplicado. El material extruido se coloca posteriormente en un esferonizador que se hace girar a alta velocidad.

[0105] En realizaciones específicas de esta descripción, los gránulos (o esferoides), con o sin lubricante seco, se recubren posteriormente con un recubrimiento adecuado utilizando procedimientos conocidos en la técnica. El recubrimiento puede ser un recubrimiento funcional o un recubrimiento de control de la difusión.

[0106] Un recubrimiento funcional puede aplicarse para el enmascaramiento por ejemplo, del sabor, la protección de los gránulos, para tener una mejor estabilidad (vida útil) o para la identificación (por ejemplo, por la coloración). El recubrimiento funcional a menudo será un recubrimiento de película utilizando cualquier material de recubrimiento de película convencional en la técnica farmacéutica. Preferiblemente, se utiliza un recubrimiento de película acuosa.

[0107] Los recubrimientos de control de la difusión están diseñados para lograr un perfil de liberación objetivo tal como liberación controlada o prolongada que permite la liberación del principio activo a una velocidad controlada en un medio acuoso. Los materiales de recubrimiento de liberación controlada o prolongada adecuados incluyen ceras insolubles en agua y polímeros tales como polimetacrilatos, por ejemplo, polímeros Eudragit™, o celulosas insolubles en agua, en particular alquil celulosas, tales como etilcelulosa. Opcionalmente, pueden incluirse los polímeros solubles en agua, tales como polivinilpirrolidona o celulosas solubles en agua, tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o hidroxipropilcelulosa (HPC). Otros componentes que pueden añadirse son agentes solubles en agua, tales como polisorbato. De particular interés es la etilcelulosa (EC). Preferiblemente, se añade un plastificante adecuado. Un material de recubrimiento que es particularmente adecuado es el material de recubrimiento que se vende bajo el nombre comercial Surelease™ (Colorcon), que es una dispersión de etilcelulosa.

[0108] Alternativamente, el principio activo o su forma de sal se pueden recubrir sobre microesferas de azúcar no iguales inertes, en particular, sobre perlas de azúcar, y las microesferas cargadas con fármaco recubiertas con un material, que permite el control de la liberación del principio activo en el medio acuoso.

5 [0109] Debido al sabor amargo de uno o más de los principios activos, los gránulos pueden recubrirse con fines de enmascaramiento de sabor, aunque esto puede ser de menor importancia si los gránulos se usan en una forma de dosificación de cápsula.

10 [0110] **Colocación de principios activos en la forma de dosis.** El tramadol en las preparaciones puede estar presente a través de las preparaciones farmacéuticas descritas en el presente documento, o en secciones particulares de la misma. En realizaciones particulares está presente en una o más fases de las preparaciones. Preferiblemente, el tramadol está presente en una o más fases que no contienen M1.

15 [0111] Las fases pueden tomar una variedad de formas, por ejemplo secciones en un comprimido, o pueden tomar la forma de gránulos. Estas formas se pueden preparar siguiendo procedimientos conocidos en la técnica. En el caso particular de las secciones en una preparación de comprimidos, se pueden aplicar procedimientos, tales como granulación, seguido por compresión parcial o completa, o la compresión parcial o completa directa.

20 [0112] Por lo general, el tramadol se formula en una formulación adecuada. Ésta se prepara mezclando el tramadol con ingredientes adecuados en diferentes tipos de formulaciones, tales como polvos, granulados, gránulos y similares. Las formulaciones en polvo o granulado se pueden comprimir parcialmente o completamente para formar las fases adecuadas para su incorporación en preparaciones bifásicas o multifásicas. Las fases particulares son capas para su incorporación en comprimidos bicapa o multicapa. Lo más preferiblemente, la formulación de tramadol será para liberación inmediata, es decir, los ingredientes y la forma de formulación se seleccionan de manera que la liberación de tramadol es tan rápida y tan completa como sea posible. Idealmente, la liberación es del 100% después de un corto período de tiempo, por ejemplo de media hora.

30 [0113] En las preparaciones de comprimidos, se pueden añadir excipientes de formación de comprimidos adecuados por ejemplo uno o más de los excipientes estándar, tales como diluyentes, lubricantes, agentes aglutinantes, auxiliares de flujo, agentes disgregantes, agentes activos o materiales poliméricos solubles en agua de la superficie. Los diluyentes adecuados son, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico y lactosa. Los lubricantes adecuados son, por ejemplo estearato de magnesio y estearil fumarato de sodio. Los agentes de unión adecuados son, por ejemplo hidroxipropil metil celulosa, polividona y metilcelulosa. Los agentes disgregantes adecuados son almidón, almidón glicolato sódico, crospovidona y croscarmelosa sódica. Los agentes activos de superficie adecuados son Poloxamer 188®, polisorbato 80 y laurilsulfato de sodio. Los auxiliares de flujo adecuados son talco, sílice coloidal anhidra.

40 [0114] **Comprimidos de doble capa.** Una ejecución particular de las preparaciones de liberación prolongada de la presente descripción son comprimidos de doble capa (o bicapa). Estos comprenden una capa que contiene M1 dispersado en una matriz adecuada y otra capa que contiene tramadol.

45 [0115] La capa que contiene tramadol preferiblemente está compuesta de excipientes utilizados típicamente para las formas de dosificación oral de tramadol, tales como comprimidos. Ejemplos de tales excipientes comprenden cualquiera de los mencionados anteriormente en relación con la formulación de liberación inmediata de tramadol.

50 [0116] La capa M1 comprende cualquiera de los materiales de matriz de liberación prolongada descritos anteriormente. La matriz puede comprender en particular acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona y mezclas de los mismos, más en particular la mezcla conocida como Kollidon® SR. O, alternativamente, la capa M1 puede comprender una matriz polimérica hinchable hidrófila, tal como hidroxipropilmetil celulosa y una sal (es decir, un "electrolito"), tal como se describe más completamente en la patente de Estados Unidos 6.090.411.

55 [0117] La capa M1 puede contener de aproximadamente 10 mg a 100 mg de clorhidrato de M1 por unidad, preferiblemente de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 75 mg de clorhidrato de M1 por unidad, o de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40 mg de clorhidrato de M1 por unidad. En caso de aplicación de M1 de base libre u otras sales, se utiliza una cantidad equivalente de activo en una base molar.

60 [0118] En realizaciones particulares, la capa de M1 contiene una cantidad eficaz de M1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dispersado en una matriz en donde la matriz contiene de aproximadamente 20% a aproximadamente 90%, en particular de aproximadamente 30% a aproximadamente 80% de acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona, más en particular una mezcla de los mismos, aún más en particular, la mezcla 8:2 (p/p) de acetato de polivinilo:polivinilpirrolidona conocida como Kollidon® SR. Los porcentajes mencionados en este documento son p/p con relación al peso total de la forma de dosificación.

65 [0119] La capa M1 puede contener adicionalmente otros ingredientes, tales como los ingredientes mencionados anteriormente en relación con la capa de tramadol, en particular los almidones, caolín, lubricantes, aglutinantes y similares. Los portadores adicionales preferidos son lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, potenciadores

de flujo o cargas, por ejemplo, sílice (dióxido de silicio), celulosa, cargas, tales como azúcares, en particular lactosa, dióxido de titanio y similares.

5 [0120] En otras realizaciones particulares, la capa M1 contiene celulosa microcristalina (MCC) como carga y estearato de magnesio como lubricante. Se añade MCC para mejorar la compresibilidad de la mezcla. Se añade estearato de magnesio para evitar que se pegue el comprimido en el punzón inferior o superior durante la compresión. La concentración de estearato de magnesio en la capa M1 puede variar, pero se obtienen buenos resultados cuando se añaden en cantidades que varían de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5% (p/p con relación al peso total de la forma de dosificación). La concentración de MCC en la capa M1 puede variar, pero se
10 obtienen buenos resultados cuando se añaden en cantidades que van desde aproximadamente 5% a aproximadamente 80%, preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 65%, más preferiblemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 50 % (p/p con relación al peso total de la forma de dosificación).

15 [0121] La capa M1 se puede preparar mediante la mezcla de M1 o su forma de sal con acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona, más en particular, la mezcla de los mismos, todavía más en particular, con Kollidon® SR mientras se añaden ingredientes opcionales. El último también se puede añadir después de la mezcla de M1 y Kollidon® SR. Las mezclas obtenidas de este modo se comprimen posteriormente, ya sea por compresión directa, que se prefiere, o mediante la preparación de un granulado y posterior compresión.

20 [0122] Se ha encontrado que cuando se utiliza M1 y mezclas de acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona, los comprimidos pueden prepararse por compresión directa. Las mezclas para la compresión directa contienen preferiblemente un lubricante, en particular, estearato de magnesio. Pueden contener adicionalmente un material de carga, en particular, un azúcar, tal como lactosa. Pueden contener además un potenciador de flujo (es decir, un agente de deslizamiento), tal como sílice coloidal (dióxido de silicio). En las mezclas para la compresión directa el
25 lubricante está presente preferiblemente en concentraciones en el intervalo de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,0%. La carga está presente en concentraciones de aproximadamente 5% a aproximadamente 80%, preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 65%, más preferiblemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 50%. El potenciador de flujo está presente en concentraciones de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 1,5%, preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente
30 1,0%. Todos los porcentajes en la presente memoria son p/p con relación al peso total de la fase o fases que contienen M1.

[0123] Las realizaciones particulares son comprimidos recubiertos, en particular comprimidos recubiertos con película. Los comprimidos recubiertos son más fáciles de tragar que los núcleos de los comprimidos sin recubrir, son
35 generalmente más fáciles de distinguir de otros comprimidos, en particular cuando el recubrimiento de película contiene un colorante o un pigmento, y pueden tener además una estabilidad mejorada (vida útil). En el presente ejemplo, el recubrimiento es principalmente para propósitos de enmascaramiento del sabor debido al sabor amargo de M1 y tramadol. Los recubrimientos se aplican utilizando procedimientos conocidos de la técnica utilizando materiales de la técnica conocidos generalmente aplicados para este propósito. Los productos de recubrimiento
40 particularmente atractivos se basan en polímeros formadores de película adecuados, tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o alcohol polivinílico (PVA). Preferiblemente, se añade un plastificante. Ejemplos de plastificantes adecuados son polietilenglicol o derivados del mismo, tales como alquilglicéridos polietoxilados, por ejemplo, estearil monoglicérido polietoxilado, en particular, el material vendido bajo el nombre comercial MacroglTM. Otros ingredientes pueden añadirse al recubrimiento, tales como cargas, colorantes o pigmentos, sabores,
45 edulcorantes y componentes similares. Ejemplos de tales ingredientes adicionales son lactosa, dióxido de titanio, almidón y similares. Especialmente adecuados como materiales de recubrimiento son los materiales OpadryTM que contienen principalmente los materiales antes mencionados y otros ingredientes, tales como plastificantes, por ejemplo, polietilenglicol.

50 [0124] En una realización preferida, primero la capa M1 se produce mediante compresión directa, con lo cual los gránulos de tramadol se colocan en la parte superior de la capa de M1 comprimida para formar una segunda capa, con lo cual el conjunto se comprime para formar un comprimido de doble capa.

[0125] En realizaciones particulares, se proporcionan comprimidos bicapa que comprenden una capa de M1 y una
55 capa de tramadol en los que ambas capas están separadas por una capa adecuada que puede funcionar como un aislador. Esta tercera capa puede estar compuesta de materiales inertes adecuados, tales como celulosa o lactosa. Tales realizaciones se pueden preparar mediante primero la producción de la capa de M1 por compresión parcial o completa de una mezcla adecuada que contiene M1, después de lo cual el material aislante se coloca sobre la capa M1 seguido de una segunda compresión, después de lo cual una mezcla adecuada que contiene
60 tramadol se coloca en la parte superior de la capa de aislador para formar una tercera capa, después de lo cual el conjunto se comprime para formar un comprimido de tres capas. La mezcla adecuada que contiene M1 o la mezcla adecuada de tramadol pueden ser un polvo adecuado para la compresión directa o un granulado obtenido por un proceso de granulación. La capa aislante puede ser deseable, por ejemplo, para evitar ciertas interacciones entre los componentes en cada capa, o para proteger de la humedad.

65

[0126] Comprimidos multicapa. Otras realizaciones son comprimidos multicapa que tienen múltiples capas de tramadol y M1, opcionalmente separadas por una o más capas de aislamiento.

5 [0127] **Otras formulaciones de comprimido.** Otras realizaciones son comprimidos de M1 recubiertos con un recubrimiento de tramadol. En este tipo de preparaciones, un núcleo adecuado que contiene M1 o una sal del mismo en una forma de liberación prolongada se recubre con un recubrimiento que contiene tramadol, por ejemplo, por pulverización con una formulación líquida adecuada que contiene tramadol. El núcleo en sí mismo puede ser un comprimido u otra fase con forma.

10 [0128] Otras realizaciones adicionales son los comprimidos denominados de "ojo de buey", que son comprimidos con una cavidad en la que encaja otro comprimido. El comprimido con la cavidad, en particular, tiene forma de U. El comprimido con una cavidad puede contener el M1 y el otro comprimido el tramadol o viceversa. Los comprimidos de ojo de buey se pueden fabricar siguiendo procedimientos conocidos en la técnica usando troqueles especialmente adaptados en una máquina de formación de comprimidos.

15 [0129] En cualquiera de las preparaciones que son comprimidos, éste último puede estar recubierto con un material de recubrimiento adecuado.

20 [0130] **Preparaciones con gránulos.** Otras realizaciones son formas de dosificación que comprenden M1 formulado en gránulos, en lo sucesivo como "gránulos de M1". Los gránulos de M1 se pueden preparar de acuerdo con procedimientos como los descritos anteriormente y pueden recubrirse, si se desea.

25 [0131] Los gránulos de M1 a su vez pueden estar recubiertos con un recubrimiento que contiene tramadol, por ejemplo, pulverizando los gránulos de M1 con una formulación apropiada que contiene tramadol. Estos gránulos de M1 con un recubrimiento de tramadol pueden llenar cápsulas.

30 [0132] Los gránulos de M1 pueden llenar cápsulas junto con una formulación apropiada de tramadol por ejemplo formulada como un polvo, granulado, o formularse en sí como un gránulo. Los gránulos de M1 y la formulación de tramadol pueden llenar la cápsula en cualquier secuencia dada, en primer lugar los gránulos de M1 seguido de la formulación de tramadol o viceversa, o los dos juntos o los dos juntos como una mezcla, por ejemplo una mezcla de tramadol y los gránulos de M1 .

35 [0133] En realizaciones adicionales, se proporcionan cápsulas que contienen gránulos de M1 y uno o más comprimidos de tramadol. Los comprimidos de tramadol serán evidentemente de tal tamaño y forma que encajen en una cápsula. Preferiblemente solo un comprimido de tramadol se llena en una cápsula.

40 [0134] En otras realizaciones, se proporciona una forma de dosificación denominada de "cápsula en cápsula", es decir, una cápsula que contiene una formulación de tramadol adecuada se pone en una cápsula más grande que contiene gránulos de M1. O viceversa, una cápsula que contiene gránulos de M1 se pone en una cápsula más grande que contiene una formulación de tramadol adecuada. Una formulación de tramadol adecuada puede ser una formulación de polvo o de gránulos.

45 [0135] Otras realizaciones son bolsitas llenas de cantidades de gránulos de M1 y una formulación de tramadol adecuada.

50 [0136] En todavía otro aspecto, una realización se refiere a un procedimiento para fabricar una dosificación farmacéutica, comprendiendo dicho procedimiento llenar los gránulos de M1 en un recipiente adecuado y añadir además una formulación de tramadol adecuada. En un aspecto preferido, el recipiente es una cápsula. Otro tipo de recipiente es una bolsita.

55 [0137] Una realización particular proporciona formas de dosificación unitarias que comprenden gránulos de M1 HCl tal como se describe en este documento en una cantidad que es tal que la forma de dosificación contiene una cantidad eficaz de M1 HCl. Las realizaciones particulares de tales formas de dosificación pueden contener de aproximadamente 10 mg a 100 mg de M1 HCl por unidad, preferiblemente de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 75 mg de M1 HCl por unidad, o de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 50 mg de M1 HCl por unidad.

60 [0138] En general, todas las composiciones anteriores se pueden presentar en forma de dosificación unitaria. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis eficaz, o una fracción apropiada de la misma, del principio activo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica típicamente varía con la naturaleza y gravedad de la afección a tratar y la vía de administración. La dosis, y quizás la frecuencia de dosis, también variarán según la edad, peso corporal y respuesta del paciente individual.

65 [0139] En general, la dosis diaria total de M1 varía de aproximadamente 40 mg por día a aproximadamente 200 mg por día, preferiblemente de aproximadamente 60 mg por día a aproximadamente 160 mg por día, y más

preferiblemente, de aproximadamente 80 mg por día a aproximadamente 160 mg por día, en dosis únicas o divididas. Si se administra junto con M1 en realizaciones opcionales, la dosis diaria total de tramadol varía de aproximadamente 20 mg por día a aproximadamente 400 mg por día, preferiblemente de aproximadamente 40 mg por día a aproximadamente 300 mg por día, y más preferiblemente, de aproximadamente 60 mg por día a aproximadamente 200 mg por día, en dosis únicas o divididas. Se recomienda además que los niños, los pacientes mayores de 65 años, y aquellos con función renal o hepática alterada, reciban inicialmente dosis bajas y que la dosis se titule basándose en las respuestas individuales y los niveles en sangre. Puede ser necesario usar dosis fuera de estos intervalos en algunos casos, tal como será evidente para los expertos en la técnica. Además, se observa que el médico clínico o responsable del tratamiento sabe cómo y cuándo interrumpir, ajustar o terminar la terapia en conjunción con la respuesta del paciente individual.

[0140] El tramadol está disponible comercialmente de una variedad de fuentes, o puede fabricarse por el proceso descrito en la patente de Estados Unidos 3.652.589, que se incorpora por referencia en este documento. El O-desmetiltramadol puede sintetizarse a partir de tramadol por desmetilación de tramadol según procedimientos en la técnica, usando, por ejemplo, DIBAL o PH_2PH y un compuesto de alquil litio (Patente de Estados Unidos 6.780.891, la descripción de la cual se incorpora por referencia en este documento). El O-desmetiltramadol racémico puede así ser obtenido por desmetilación de tramadol racémico, que está disponible comercialmente como una mezcla racémica de los enantiómeros (R, R) y (S, S). El tramadol racémico puede separarse para producir sus enantiómeros individuales y desmetilados en consecuencia para producir el enantiómero correspondiente de O-desmetiltramadol (Patente de Estados Unidos 5.728.885, la descripción de la cual se incorpora por referencia en este documento). Por lo tanto, la desmetilación de (1R, 2R)-tramadol producirá (1R, 2R)-O-desmetiltramadol, y la desmetilación de (1S, 2S)-tramadol producirá (1S, 2S)-O-desmetiltramadol.

[0141] Los enantiómeros de tramadol HCl se pueden separar utilizando una modificación del procedimiento descrito en la patente de Estados Unidos 3.652.589, la descripción de la cual se incorpora por referencia en el presente documento, usando ácido D- o L-dibenzoil tartárico (DBTA). Otros procedimientos que pueden utilizarse para la resolución de enantiómeros incluyen la formación de sales diastereoisoméricas o complejos o derivados que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización, cromatografía gas-líquido o líquida; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico para el enantiómero, por ejemplo, oxidación o reducción enzimática, seguido de separación de los enantiómeros modificados y no modificados; y cromatografía gas-líquido o líquida en un medio quiral, por ejemplo, sobre un soporte quiral, tal como sílice, con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Se entenderá que cuando el enantiómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, normalmente se requiere una etapa adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. Alternativamente, el enantiómero específico se puede sintetizar por síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes, o convirtiendo un enantiómero en otro por transformación asimétrica.

Parte I. Principio Farmacéutico Activo

Ejemplo 1

Base libre de (+/-)-Tramadol

[0142] Se disolvió clorhidrato de tramadol racémico (5,00 g, 16,7 mmol, Fluka) en H_2O (50 ml). Se añadió NaOH 10 N (2 ml) gota a gota a temperatura ambiente, y se formó una emulsión turbia. La mezcla se agitó durante 15 minutos y después se extrajo en CH_2Cl_2 . Se agruparon los filtrados orgánicos combinados, y se lavó con NaCl saturado, después se secó sobre Na_2SO_4 . La solución se filtró, después se evaporó para producir un aceite transparente (4,30 g, 98%).

Ejemplo 2

Base libre de (+/-)-O-Desmetiltramadol (M1)

[0143] Se disolvió la base libre de tramadol (50,3 g, 191 mmol) en tolueno anhidro (130 ml) en un matraz de fondo redondo de 2 litros secado al horno. La solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió hidruro de diisobutilaluminio 1 M (DIBAL) en tolueno (500 ml, 500 mmol, 2,6 eq.) gota a gota a la solución enfriada bajo una atmósfera de nitrógeno. La adición se llevó a cabo durante un período de 4,5 horas. Después de la adición, la solución se mantuvo en el baño de hielo durante 30 minutos, después se dejó calentar a temperatura ambiente, después se calentó a reflujo durante 18 horas. La solución se retiró del calor y se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se colocó en un baño de hielo. A continuación, se añadió etanol anhidro (250 ml) gota a gota a la solución durante un período de 2 horas. Después de la adición, la solución se transfirió a un vaso de precipitados de 2 litros, y se añadió agua (250 ml) con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se filtró, y la capa de tolueno se lavó con agua, cloruro de sodio acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de sodio. La solución se filtró y se evaporó para dar 38,1 gramos de un sólido blanco (80% de rendimiento). El análisis de este material por LC-MS en modo positivo indicó que el material era > 95% puro con el pico principal con una masa consistente con M1 ($m/z =$

250). Análisis elemental: (teórico) C, 72,25; H, 9,30; N, 5,62, y O, 12,83; (Encontrado) C, 72,43; H, 9,35; N, 5,66; y O, 12,79.

Ejemplo 3

(+/-)-O-Desmetiltramadol HCl (M1 HCl)

[0144] En un matraz de tres bocas equipado con un termómetro, se disolvió base libre de M1 (33,5 g, 135 mmol) en alcohol isopropílico anhidro (230 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se burbujeó cloruro de hidrógeno anhidro (g) en la solución lentamente para mantener la temperatura de reacción por debajo de 25°C. Después de la introducción de > 7 gramos de HCl (> 195 mmol), el matraz de reacción se tapó, y se retiró del baño de hielo. Se formó un precipitado blanco tras el cese de HCl. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente durante 30 minutos, a continuación se filtró al vacío con un embudo Buchner. El material filtrado se lavó con alcohol isopropílico anhidro, y se secó bajo vacío hasta peso constante para producir 33 gramos de un sólido blanco (86%). El análisis de este material por LC-MS en modo positivo indicó que el material era > 98% puro con una masa consistente con M1 (m/z = 250). Análisis elemental: (teórico) C, 63,04; H, 8,46; N, 4,90; y O, 11,20; (Encontrado) C, 63,13; H, 8,53; N, 4,90; y O, 11,20.

Parte II. Formas de dosificación de liberación inmediata

Ejemplo 4

Forma de dosificación oral líquida de liberación inmediata

[0145] Se solubilizó completamente M1 racémico en agua a una concentración de 1 mg/ml mediante la adición de 50 mg M1 HCl a 50 ml de agua para proporcionar la solución A. Se proporcionó la cantidad apropiada de M1 a un sujeto humano mediante la dispensación del volumen apropiado de la solución A.

Ejemplo 5

Forma de dosificación oral en comprimidos de liberación inmediata

[0146] La Tabla 1 proporciona los ingredientes para una forma de dosificación de comprimido de liberación inmediata. Los principios activos se mezclan con la celulosa hasta que se forma una mezcla uniforme. La cantidad más pequeña de almidón se mezcla con una cantidad adecuada de agua para formar una pasta de almidón. Ésta se mezcla a continuación con la mezcla uniforme hasta que se forma una masa húmeda uniforme. El almidón de maíz restante se añade a la masa húmeda resultante y se mezcla hasta que se obtienen gránulos uniformes. Los gránulos se tamizan a través de una máquina de molienda adecuado usando un tamiz de acero inoxidable de 1/4 de pulgada.

[0147] Los gránulos molidos se secan a continuación en un horno de secado adecuado hasta obtener el contenido de humedad deseado. Los gránulos secos se muelen a continuación a través de una máquina de molienda adecuada usando un tamiz de acero inoxidable de malla 1/4. El estearato de magnesio se mezcla a continuación y la mezcla resultante se comprime en comprimidos de forma, espesor, dureza y disgregación deseadas. Los comprimidos se recubren mediante una técnica acuosa o no acuosa. Los comprimidos de otras concentraciones pueden prepararse alterando la relación de principios activos con respecto a portador farmacéuticamente aceptable, el peso de compresión, o mediante el uso de diferentes punzones.

TABLA 1

Componente	Cantidad por comprimido (mg)				
	Fórmula A	Fórmula B	Fórmula C	Fórmula D	Fórmula E
racémico de O-desmetiltramadol HCl	40	40	20	20	20
racémico de tramadol HCl	0	30	15	12,5	10,0
celulosa microcristalina NF	114,5	84,5	119,5	122	124,5
Almidón NF	30	30	30	30	30
almidón de maíz pregelatinizado NF	15	15	15	15	15
estearato de	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

magnesio					
peso en compresión	200	200	200	200	200

Ejemplo 6

Farmacocinética de dosis individual humana de Tramadol y O-Desmetiltramadol de liberación inmediata

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- [0148]** Un sujeto masculino de 88 kg sano que cumplía ciertos criterios de inclusión/exclusión se inscribieron en un estudio farmacocinético de etiqueta abierta. El sujeto tiene un genotipo metabolizador intermedio CYP2D6*1/*4 (~35% de la población). Recibió una dosis oral de 100 mg de tramadol HCl racémico en forma de un comprimido de liberación inmediata disponible en el mercado (es decir, dos comprimidos de 50 mg Ultram®, el fármaco listado de referencia por FDA Orange Book), seguido del escalado de dosis orales semanales de O-desmetiltramadol HCl racémico administrado como la forma de dosificación oral líquida de liberación inmediata (es decir, la Solución A del Ejemplo 4). Los datos de disolución in vitro para los comprimidos Ultram® fueron obtenidos por nosotros por la base de datos de procedimientos de la FDA CDER <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/CDER/dissolution/>. La disolución in vitro de los comprimidos Ultra® de liberación inmediata fue del 70% en 10 min, y 100% a los 20 min.
- [0149]** Todas las dosis estaban separadas por un período de lavado de 7 días. En particular, después de un ayuno durante la noche, el sujeto recibió una dosis oral única de 100 mg de tramadol HCl racémico que consiste en dos comprimidos de 50 mg de una formulación de liberación inmediata comercial con agua corriente. Siete días más tarde, el mismo sujeto recibió una sola dosis oral de 20 ml de 1 mg/ml de O-desmetiltramadol HCl completamente solubilizado en agua (es decir, la Solución A, 20 mg de dosis total), seguido por la ingestión de agua corriente adicional. Siete días después de eso, el mismo sujeto recibió una dosis oral única de 40 ml de 1 mg/ml de O-desmetiltramadol HCl completamente solubilizados en agua (es decir, la Solución A, 40 mg de dosis total), seguido por la ingestión de agua corriente adicional. No se permitió hasta 4 horas después de la administración.
- [0150]** Para el análisis farmacocinético, se tomaron muestras de sangre venosa con EDTA como anticoagulante antes de cada dosificación y a las 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, y 24 horas después de cada dosificación. Las muestras se centrifugaron y el plasma se recogió y almacenó congelado a -20°C para el análisis. No hubo muestreo de orina en este estudio.
- [0151]** El tramadol y O-desmetiltramadol en muestras de plasma se cuantificaron mediante un ensayo LC/MS utilizando un patrón interno que consistía en tramadol marcado isotópicamente (Cantest, Burnaby, Columbia Británica, Canadá). El intervalo de cuantificación del ensayo LC/MS fue de 1,00 a 500 ng/ml para tanto tramadol como O-desmetiltramadol.
- [0152]** Se utilizaron los procedimientos no compartimentales de análisis para calcular los parámetros farmacocinéticos (PK) usando PK Solutions Vversion 2.0 for Windows XP (Summit Research Services, Montrose, CO, www.summitPK.com). El procedimiento de residuales (es decir, "curve stripping or feathering") se utilizó para resolver la curva de perfil de concentración-tiempo del compuesto original o M1 en una serie de términos exponenciales correspondientes a las fases de absorción, distribución y eliminación que se producen durante el transcurso de tiempo en la sangre. Estos términos exponenciales fueron utilizados para calcular los parámetros de PK de dosis única siguiendo fórmulas bien establecidas. Los datos de PK de dosis única a partir de este estudio se muestran gráficamente en la Figura 1 (tramadol en plasma en el panel A, y M1 en plasma M1 en el panel B) y los parámetros de PK de dosis única que se resumen en la Tabla 2.
- [0153]** Los parámetros PK de dosis única para este sujeto masculino obtenidos para 100 mg de tramadol coincidieron con los parámetros PK promedio de una sola dosis en el etiquetado de fármacos (datos de la etiqueta para el compuesto original: $C_{max} = 308$ ng/ml; $T_{max} = 1,6$ h; vida media = 5,6 h; y la datos de la etiqueta para M1: $C_{max} = 55$ ng/ml; $T_{max} = 3,0$ h; vida media = 6,7 horas). Sin embargo, en comparación con tramadol de liberación inmediata, la vida media de M1 en plasma de M1 de liberación inmediata fue sorprendentemente muy diferente, siendo significativamente reducida en la mitad. Sin desear estar limitado por la teoría, se planteó la hipótesis de que esto es debido al tramadol que sirve como un depósito de liberación lenta de circulación para M1, donde el tramadol es un profármaco que se metaboliza en el hígado lentamente con el tiempo.

55

TABLA 2

Sustancia dosificada	Dosis (mg)	Dosificación (mg/kg)	AUC _(0-t) (h-ng/ml)	AUC (h-ng/ml)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	Depuración (ml/hr/kg)	Semivida (h)
Tramadol HCl	100	1,14	2463*	2626*	2,0	274*	433*	5,9*
			812**	906**	3,0	66,8**	1255**	7,1**
M1 HCl	20	0,23	351	357	2,0	52,3	638	4,1
M1 HCl	40	0,46	619	633	1,5	88,6	719	4,4

*El tramadol original. ** El metabolito M1, O-desmetiltramadol

[0154] Los datos humanos para tramadol y su metabolito M1 en este ejemplo demuestran, (i) una biodisponibilidad oral eficiente de M1 en el ser humano que no depende del metabolismo del tramadol, y (ii) una correlación entre la AUC de M1 para una dosis oral de M1 bucal vs. una dosis de tramadol oral (es decir, 40 mg de M1 produjeron una AUC de M1 de aproximadamente el 70% de la obtenida a partir de 100 mg de tramadol).

5

Ejemplo 7

Farmacocinética humana en estado estacionario de tramadol y O-desmetiltramadol de liberación inmediata

[0155] El mismo sujeto varón sano de 88 kg en el Ejemplo 6 se inscribió en un estudio PK de estado estacionario de etiqueta abierta. Recibió 10 dosis orales consecutivas con agua cada 6 horas (suficiente para alcanzar el estado estacionario) de 25 mg, 50 mg, 75 mg o 100 mg de tramadol racémico HCl en forma de medio comprimido, 1 comprimido, 1 comprimido y medio o 2 comprimidos de la formulación del comprimido de liberación inmediata disponible en el mercado (es decir, 50 mg de Ultram®), respectivamente. Además de estas cuatro secuencias de diez dosis, también recibió una secuencia de dosificación que consiste en 10 dosis cada 6 horas de 20 mg de O-desmetiltramadol HCl racémico administrado como una cápsula de gelatina de liberación inmediata que contiene 20 mg de O-desmetiltramadol HCl en polvo (es decir "20 mg de M1 de IR"). Cada secuencia de diez dosis fue separado por al menos un lavado de 12 horas, aunque un período de lavado no era estrictamente necesario en este estudio, ya que el estado estacionario se establece por la 8ª dosis, un momento en que en realidad no habrá remanente de la secuencia anterior. No hubo restricciones de alimentos o en ayunas.

[0156] Para el análisis de PK, se tomaron 23 muestras de sangre venosa (EDTA) a las 0,0, 0,25, 0,50, 0,75, 1,0, 1,25, 1,5, 2, 3, 4, 5 y 6 horas después de la 9ª y 0,25, 0,50, 0,75, 1,0, 1,25, 1,5, 2, 3, 4, 5 y 6 horas después de la 10ª dosis (es decir, el punto de tiempo de 6 horas de la 9ª dosis es equivalente al punto de tiempo de 0,0 para la 10ª dosis). Las muestras se centrifugaron y el plasma se recogió y almacenó congelado a -20°C para el análisis. No hubo muestreo de orina en este estudio. El Tramadol y O-desmetiltramadol en muestras de plasma se cuantificaron mediante un ensayo LC/MS (Warnex, Canadá).

[0157] Los datos de PK de estado estacionario para las concentraciones en plasma de M1 de este estudio se muestran gráficamente en la **Figura 2** y los parámetros de PK de estado estacionario para que las concentraciones del compuesto parental en plasma y las concentraciones de M1 resumidas en la Tabla 3. Los parámetros de PK de estado estacionario para este sujeto masculino dosificado con 100 mg de tramadol HCl racémico concordaban con los parámetros de PK promedio de estado estacionario para la misma dosis en el etiquetado del fármaco (datos de la etiqueta para el compuesto parental: $C_{max} = 592$ ng/ml; $T_{max} = 2,3$ h; y datos de la etiqueta para M1: $C_{max} = 110$ ng/ml; $T_{max} = 2,4$ h).

TABLA 3

Sustancia↑	Dosis (mg)	Dosis 9 C_{SSmin} (ng/ml)	Dosis 9 C_{SSmax} (ng/ml)	Dosis 10 C_{SSmin} (ng/ml)	Dosis 10 C_{SSmax} (ng/ml)	Promedio* C_{SSmin} (ng/ml)	Promedio* C_{SSmax} (ng/ml)	Promedio ΔC_{SS} (ng/ml)	T_{max}^* (h)
<i>Plasma M1</i>									
Tramadol HCl	25	22	29	16	33	19	31	12	1,38
Tramadol HCl	50	45	59	33	58	39	59	20	1,13
Tramadol HCl	75	64	91	53	81	58	86	28	1,50
Tramadol HCl	100	88	114	58	113	73	114	41	1,50
M1 HCl	20	34	94	34	108	34	101	67	1,25
<i>Plasma original</i>									
Tramadol HCl	25	53,6	101	50,5	137	52	119	67	1,00
Tramadol HCl	50	136	269	141	294	139	282	143	1,13
Tramadol HCl	75	198	368	193	438	196	403	208	1,38
Tramadol HCl	100	316	560	310	627	313	594	281	1,13
M1 HCl	20	ND	ND	ND	ND	ND	-	-	-

↑ Todos en formas de liberación inmediata (IR). *Promedio de la dosis 9 y la dosis 10. ND = no detectado. $\Delta C_{SS} = C_{SSmax} - C_{SSmin}$

[0158] La **Figura 2A** muestra el perfil de M1 en plasma en estado estacionario para 20 mg de formulación de M1 de IR vs. el perfil de M1 en plasma en estado estacionario predicho basándose en los parámetros de PK de dosis única para la Solución A del Ejemplo 6. La **Figura 2B** muestra el perfil de M1 en plasma en estado estacionario para 20 mg de la formulación de M1 de IR vs. el perfil de M1 en plasma en estado estacionario para las diferentes dosis del comprimido de tramadol de liberación inmediata disponible en el mercado (Comprimidos Ultram®).

[0159] En comparación con comprimidos Ultram®, el perfil en plasma de estado estacionario para 20 mg de M1 de IR reveló una gran diferencia en las concentraciones de M1 en plasma máxima promedio en estado estacionario ($C_{ss\ max}$) y mínima promedio en estado estacionario ($C_{ss\ min}$) (es decir, ΔC_{ss}) durante los ciclos de dosis 9 y 10 (es decir 67 ng/ml) que superó el valor correspondiente para incluso la mayor dosis de Ultram® (es decir $\Delta C_{ss} = 41$ ng/ml). Además, los valores de $C_{ss\ max}$ y $C_{ss\ min}$ transversales y por debajo de la ventana terapéutica de M1 proporcionada por dosificación Ultram® por etiqueta (es decir, de 50 a 100 mg cada 6 horas). Por lo tanto, los perfiles de M1 en plasma de dosis única y estado estacionario para M1 administrada como una formulación de liberación inmediata fueron sorprendentemente muy diferentes de los perfiles de M1 en plasma proporcionados por dosis terapéuticamente eficaces de tramadol HCl racémico administradas como una formulación de liberación inmediata (es decir, Comprimidos Ultram®). De nuevo, sin desear estar limitado por la teoría, se plantea la hipótesis de que cuando M1 se administra directamente como una formulación de liberación inmediata se elimina rápidamente por el metabolismo del hígado y la excreción renal. En cambio, cuando el tramadol se administra como una formulación de liberación inmediata, sirve como el equivalente molecular de un depósito de liberación lenta de circulación para M1, prolongando la liberación de M1 y amortiguando de este modo la diferencia entre las concentraciones de $C_{ss\ max}$ y $C_{ss\ min}$ de M1 en plasma durante ciclos de dosis.

[0160] La **figura 3** muestra la concentración promedio en estado estacionario de M1 en plasma durante las dosis 9 y 10 en función de la dosis de tramadol HCl racémico administrado como una formulación de liberación inmediata (es decir, Comprimidos Ultram®). Hubo una excelente proporcionalidad de la dosis lineal para M1 plasmática promedio en función de la dosis de tramadol ($M1\ promedio = 0,95 \times dosis$, $R^2 = 0,9975$).

Parte III. Formas de dosificación de liberación prolongada

Ejemplo 8

Formas de dosificación oral de liberación prolongada IIIa

[0161] Se desarrollaron una serie de formulaciones de liberación prolongada (SR) monolíticas basadas en la tecnología CDT® descrita en la patente de Estados Unidos 6.090.411.

[0162] *Fabricación.* Se prepararon comprimidos de M1 HCl de SR a través de mezcla en seco y compresión directa. Las materias primas menos el lubricante se tamizaron a través de un tamiz de malla 30 y se cargaron en un mezclador en V (Patterson-Kelly/Harsco Corporation, East Stroudsburg, PA) durante 10 minutos de mezcla. A continuación, el lubricante se tamizó a través de un tamiz de malla 30 y se añadió a la mezcla durante un tiempo adicional de 3 minutos de tiempo de mezcla. Las fórmulas en lotes se representan en la Tabla 4.

TABLA 4

Formulación (mg/comprimido)			Formas de dosificación SR					
Material en crudo	Objetivo	Fabricación	SR100	SR101	SR102	SR103	SR104	SR105
M1HCl	API	Propio	20,0	20,0	20,0	40,0	40,0	40,0
HPMC K4M	Polímero	Colorcon	25,0	25,0	50,0	25,0	50,0	100,0
citrato de Na	Electrolito	Gadot	12,5	12,5	-	25,0	25,0	-
bicarbonato de Na	Electrolito	Natrium	-	-	25,0	-	-	50,0
Avicel MCC PH 102	agente de fluidez	FMC	50,0	75,0	50,0	100,0	150,0	100,0
Estearato de Mg	Lubricante	Mallinckrodt	1,5	1,5	1,5	3,0	3,0	3,0
total mg/comprimido			109,0	134,0	146,5	193,0	268,0	293,0
Compresión								
Precompresión (KN)			0	0	0	0	0	0
Compresión principal (KN)			10	10	10	10	17	12
Eyección de trayectoria completa (N)			80	80	80	80	80	80
Despegue (N)			1	1	1	1	1	1
Velocidad torreta (rpm)			10	10	45	45	45	40
Herramienta			A	A	A	A	B	C

Códigos de punzón y matriz (Natoli Engineering): A = 0,2812" (HOB 91270); B = 0,2347" x 0,5501" (HOB 67146); C = 0,2812" x 0,5000" (HOB 58651). HPMC = hidroxipropilmetilcelulosa; MCC = celulosa microcristalina.

5 [0163] La mezcla se cargó en la tolva de una prensa rotativa de 10 estaciones Piccola (Riva) (Specialty Measurements Inc. Lebanon, NJ). La prensa rotativa estaba equipada con el punzón apropiado y la herramienta de matriz y equipada con sensores de compresión principal, precompresión, eyección, despegue y velocidad de torreta. Los ajustes para cada lote se resumen en la **Tabla 4**.

10 [0164] *Caracterización del comprimido*. Las características físicas promedio: el peso, espesor, dureza y friabilidad se ensayaron junto con las pruebas de disolución in vitro en diversos medios pertinentes fisiológicos de pH 1,2, 4,5 y 7,2 (**Tabla 5**). La disolución de cada formulación de SR se determinó con seis comprimidos por formulación usando un montaje de disolución USP Tipo I (VanKel VK-7000, Cary, NC) con una velocidad de paletas de $75 \pm 0,1$ rpm y la temperatura del baño de $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$. El medio de disolución fue 900 ml de HCl 0,1 N; pH 1,2, 0,05 M de tampón acetato; pH 4,5 o 0,05 M de tampón fosfato; pH 7,2 (6 repeticiones por pH). Se detectaron muestras en línea cada hora a lo largo de la duración de liberación usando espectrofotómetro UV/vis a 270 nm (Varian Cary 50, Cary, NC). Los valores máximos de absorbancia después de un giro infinito de 1 hora se utilizaron para calcular la liberación.

TABLA 5

Caracterización	Formas de dosificación SR					
	SR100	SR101	SR102	SR103	SR104	SR105
*Peso (mg)	115,4	137,7	151,7	194,0	280,0	300,9
*Grosor (pulgadas)	0,120	0,132	0,134	0,175	0,158	0,175
*Dureza (kp)	7,6	11,5	10,1	10,1	13,8	13,9
*Friabilidad (% de pérdida)	0,28%	0,09%	0,05%	0,07%	0,13%	0,20%
**Disolución in vitro						
H hasta liberar el 25%	0,29	0,34	0,53	0,34	0,45	1,0
H hasta liberar el 50%	1,0	1,4	2,2	1,1	1,7	3,0
H hasta liberar el 75%	2,0	3,1	4,7	2,3	3,9	7,0
H hasta liberar > 90%	3,0	5,1	7,4	3,2	5,7	12,0

*Promedio. ** Las horas ("H") al % de disolución indicado in vitro se determinaron a partir de una ecuación (potencia o polinomio) ajustada ($R^2 > 0,99$ para todos) a los datos de disolución promedia para todos los medios (es decir, pH 1,2, 4,5 y 7,2).

20 [0165] La cinética de disolución de formulaciones SR100 a SR105 eran sustancialmente independientes del pH, con los datos de SR100 mostrados en la **figura 4** como representativos. En la cinética de disolución in vitro que es independiente de pH se considera evidente que la cinética de disolución in vivo será igualmente independiente del pH, y por lo tanto no se verá afectada por las variaciones en la motilidad gastrointestinal y el pH. Esto se considera una propiedad deseable para un comprimido de SR que mejora la consistencia de la cinética de liberación in vivo de sujeto a sujeto y de dosis a dosis en el mismo sujeto.

30 [0166] Los datos de disolución de formulaciones SR100, SR101 y SR102 se representan en la Figura 5A, con los datos de selección de las pruebas presentadas en la **Tabla 5**. Los datos de disolución de formulaciones de SR103, SR104 y SR105 se representan en la **Figura 5B**, con los datos de selección de las prueba presentados en la **Tabla 5**. Tal como se muestra en el recuadro de la **Figura 5B**, las representaciones de la fracción de M1 liberada en función de la raíz cuadrada del tiempo (gráfico \sqrt{t}) revelan correlaciones lineales ($R^2 > 0,99$) consistente con estas formulaciones que conforman la cinética de liberación Higuchi (Higuchi t. "Mechanism of sustained action medication: theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices" J Pharm Sci 1963; 52: 1145-1149).

35 [0167] Se diseñó la serie de SR100 a SR102 para replicar sustancialmente en la mitad de la dosis de M1 HCl (es decir, 20 mg vs. 40 mg de M1 HCl), la cinética de disolución de la serie SR103 a SR105, respectivamente. La **figura 6** muestra las comparaciones directas de cada forma de SR a 20 mg y 40 mg de concentración de dosis, y confirman que la cinética de disolución de SR100 es similar a la de SR103 y SR101 es similar a la de SR104 y SR102 es similar (pero menos que los otros dos pares) a la de SR105.

40

Ejemplo 9

Formas de dosificación oral de liberación prolongada IIIb

- 5 **[0168]** Se desarrollaron una serie de formulaciones de liberación prolongada (SR) que comprenden núcleos de polímero hidrófilo sin recubrimiento y con recubrimiento. Excepto SR311 que suministró una dosis de 20 mg de M1 HCl, todos los demás en esta sección liberaron una dosis de 40 mg en HCl o el equivalente molar de la base libre de M1.
- 10 **[0169] Materiales.** Todos los materiales utilizados para la preparación de comprimidos fueron de grado farmacéutico. Los principios farmacéuticos activos (API) M1 (es decir, la base libre) y M1 HCl se obtuvieron internamente usando la síntesis descrita anteriormente. Los comprimidos de Tramadol HCl de liberación extendida (es decir Ultra ER®) se adquirieron de Par Pharmaceuticals (Woodcliff, NJ) y se utilizaron como control.
- 15 **[0170] Fabricación de comprimidos.** La **Tabla 6**, **Tabla 7** y la **Tabla 8** indican las fuentes de excipiente y composiciones de M1 y los comprimidos de M1 HCl preparados. Excepto para la formulación de SR311, todos los polvos se molieron y tamizaron a través de un tamiz de malla 325 μm . Las formulaciones se prepararon en lotes de 3 - 5 g. Los polvos para cada formulación se mezclaron previamente en un mezclador en V durante 30 min. Se utilizó una herramienta biconvexa 7 mm y un juego de matrices para la compresión de los polvos. Cada comprimido biconvexo se comprimió de forma individual en una prensa Carver (Modelo C, Fred S. Carver Press, Menomonee Falls, WI) a 5000 ± 100 libras de fuerza y un tiempo de permanencia de 30 seg para comprimidos que contienen HPMC K4M premium CR y a 3000 ± 100 libras de fuerza y un tiempo de permanencia de 30 s para comprimidos que contienen Kollidon SR. Todos los comprimidos se dejaron reposar a temperatura ambiente durante la noche en un vial de centelleo sellado para permitir cualquier recuperación elástica.
- 25 **[0171]** La formulación SR311 se preparó a través de mezcla en seco y compresión directa. Las materias primas menos el lubricante se tamizaron a través de un tamiz de malla 30 y se cargaron en un mezclador en V (Patterson-Kelly/Harsco Corporation, East Stroudsburg, PA) durante 10 minutos de mezcla. A continuación, el lubricante se tamizó a través de un tamiz de malla 30 y se añadió a la mezcla durante un tiempo adicional de 3 minutos de tiempo de mezcla. La mezcla se cargó en la tolva de una prensa rotatoria de 10 estaciones Piccola (Riva) (Specialty Measurements Inc. Lebanon, Nueva Jersey). Debido a la cantidad extremadamente pequeña de mezcla, la mezcla se introdujo manualmente en la matriz para reducir el desperdicio de material. La herramienta utilizada fue un punzón de forma redonda, de acero inoxidable y boquilla con un diámetro de 0,1875" de Elizabeth Carbide. La prensa rotativa se instrumentó con sensores de compresión principal, precompresión, eyección, de despegue y de velocidad de torreta. La precompresión se fijó a cero, la compresión principal se midió para ser $\sim 1,2\text{KN}$ (compresión máxima para la herramienta es 3,94 KN), la eyección de trayectoria completa se midió a $\sim 80\text{N}$, despegue promedio de $\sim 1\text{N}$ y la velocidad de torreta a $\sim 10\text{ rpm}$.

TABLA 6

Formulación (% p/p)			Formas de dosificación SR					
Material en crudo	Objetivo	Fabricante	SR201	SR202	SR203	SR204	SR205	SR206
M1 (base libre)	API	Propio	39,02	39,02	39,02	39,02	39,02	-
M1HCl	API	Propio	-	-	-	-	-	39,02
Avicel MCC PH 101	Aglutinante/carga	FMC	48,79	39,04	29,26	19,53	9,77	19,53
HPMC K4M	Hidrogel	Dow	9,76	19,51	29,29	39,02	48,78	39,02
Sílice coloidal	Deslizante	Cabot	1,46	1,46	1,46	1,46	1,46	1,46
Estearato de Mg	Lubricante	Mallinckrodt	0,97	0,97	0,97	0,97	0,97	0,97
total %			100	100	100	100	100	100
comprimido (mg)			102,5	102,5	102,5	102,5	102,5	102,5

HPMC = hidroxipropilmetil celulosa; MCC = celulosa microcristalina

- 45 **[0172] Recubrimiento de los comprimidos.** Donde se indique en la **Tabla 7**, los comprimidos se recubrieron en un recubridor de cubeta a escala piloto (Bolden, Chicago, IL). La velocidad de rotación se fijó a 60 rpm. Se colocó atomizador/pulverizador de vidrio de banco Wheaton a 30 cm del lecho de la bandeja de recubrimiento con una tasa de flujo constante de 10 ml/min. La solución de recubrimiento se preparó disolviendo el polímero, el plastificante y/o formador de poros en acetona. El recubrimiento se realizó hasta que se alcanzó la ganancia deseada en peso del comprimido. Una pistola de calor que se había fijado a 45°C se empleó para el secado de la solución de

recubrimiento después de la aplicación sobre los comprimidos. Los comprimidos recubiertos se colocaron en un horno a 45°C durante 1 hora y a continuación se dejaron reposar durante la noche a temperatura ambiente.

TABLA 7

5

Formulación (% p/p)			Formas de dosificación SR					
Material en crudo	Objetivo	Fabricante	SR301	SR302	SR303	SR304	SR305	SR306
M1 HCl	API	Propio	39,02	39,02	39,02	39,02	39,02	39,02
Avicel MCC PH 101	Aglutinante/carga	FMC	39,02	39,02	39,02	39,02	39,02	39,02
HPMC K4M	Hidrogel	Dow	19,51	19,51	19,51	19,51	19,51	19,51
Sílice coloidal	Deslizante	Cabot	1,46	1,46	1,46	1,46	1,46	1,46
Estearato de Mg	Lubricante	Mallinckrodt	0,97	0,97	0,97	0,97	0,97	0,97
Total %			100	100	100	100	100	100
No recubierto (mg)			102,5	102,5	102,5	102,5	102,5	102,5
Recubrimiento								
Acetona*	Disolvente	Fisher	-	500	500	500	500	500
Etilcelulosa**	Formador de polímero	Dow	-	99	95	90	85	89
PVP K-25**	Formador de poro	ISP	-					10
Sebacato de dibutilo**	Plastificante	Kodak	-					1
Citrato de trietilo**	Plastificante/poro	Morflex	-	1	5	10	15	
Recubierto (mg)			-	113,0	112,8	112,9	112,9	107,6

HPMC = hidroxipropilmetilcelulosa; MCC = celulosa microcristalina; PVP = poli (vinil pirrolidona).

* ml, **% /p.

10

[0173] Metodología del ensayo de disolución. Excepto para la formulación SR311, los perfiles de liberación in vitro de M1 y M1 HCl de los comprimidos se examinaron en solución o soluciones tampón pH 1,2 y/o 7,4 (900 ml) a 37°C y 50 rpm utilizando de un ensamblaje de disolución de Hansen de seis estaciones de tipo USP Tipo II con paletas (modelo SR-8, Hansen Research Corp., CA). Las soluciones tampón se prepararon de acuerdo con los procedimientos USP 31/NF 26 (Farmacopea de Estados Unidos 31/National Formulary, Vol. 1, p. 813, Washington, DC). Se extrajeron alícuotas (1 ml cada una) a intervalos de tiempo predeterminados e inmediatamente reemplazados con un volumen igual de medio de disolución fresca. La muestra extraída se diluyó con 1 ml de HCl 0,1 N y se analizó por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) (vide infra). Todos los ensayos de disolución se realizaron por triplicado.

15

TABLA 8

Formulación (% p/p)			Formas de dosificación SR				
Material en crudo	Objetivo	Fabricante	SR307	SR308	SR309	SR310	SR311
M1 HCl	API	Propio	33,33	36,36	40,00	44,44	32,83
Kollidon® SR	Formador de matriz	BASF	66,66	63,63	60,00	55,56	65,68
Sílice coloidal	Deslizante	Cabot	-	-	-	-	0,99
Estearato de Mg	Lubricante	Mallinckrodt	-	-	-	-	0,49
total %			100	100	100	100	100
compirmido (mg)			120	110	100	90	60,90

HPMC = hidroxipropilmetil celulosa; MCC = celulosa microcristalina; Kollidon® SR = acetato de polivinilo (8 partes p/p) y polivinilpirrolidona (2 partes p/p)

20

[0174] Metodología HPLC. Se empleó un sistema cromatográfico Shimadzu SCL-10 totalmente automatizado, equipado con una columna analítica C₁₈ (Phenomenex Gemini, 150 x 3 mm, 110 Å, tamaño de partícula 3 micrómetros). El fármaco se eluyó con una mezcla 3:1 (v/v) de agua:metanol que contenía ácido acético al 2% y 1% de trietilamina. El caudal fue de 0,2 ml/min, y el detector se fijó a 274, 272 o 271 nm para tramadol HCl, M1 HCl y

base libre de M1, respectivamente. El contenido de fármaco en la muestra se determinó por el procedimiento de la curva de calibración absoluta.

5 **[0175]** *Metodología del ensayo Disolución de SR311.* La disolución de SR311 se determinó con seis comprimidos por formulación usando un ensamblaje de disolución USP Tipo I (VanKel VK-7000, Cary, NC;) con una velocidad de paletas de $75 \pm 0,1$ rpm y temperatura de baño de $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$. El medio de disolución fue 900 ml de HCl 0,1 N; pH 1,2, 0,05 M de tampón acetato; pH 4,5 o 0,05 M de tampón fosfato; pH 7,2 (6 repeticiones por pH). Se detectaron muestras en línea cada hora a lo largo de la duración de liberación usando un espectrofotómetro UV/vis a 270 nm
10 para calcular la liberación.

15 **[0176]** *Resultados 1 - comprimidos basados en HPMC monolítico sin recubrimiento.* Se prepararon comprimidos basados en HPMC monolítico como formulaciones SR201 a SR206, y los datos de las pruebas de disolución in vitro en un medio pertinente fisiológico de pH 7,4 se muestran en la **Tabla 9** para SR201 a SR205. Sin estar limitados por la teoría, se especula que el mecanismo de liberación para SR201 a SR206 implica (i) la hidratación del comprimido y la formación de una matriz de hidrogel, y (ii) solubilización y posterior difusión del API a través de la matriz de hidrogel. Por lo tanto, cuanto mayor sea la cantidad de HPMC K4M, mayor es la barrera de difusión y, en consecuencia, más lenta es la liberación del fármaco. La disolución cinética de formulaciones SR201 a SR205 eran dependientes de pH, con los datos de SR204 en medio a pH 1,2 y 7,4 siendo representativos. Sin desear estar
20 limitado por la teoría, se planteó la hipótesis de que la insolubilidad relativa de la base libre de M1 hace que la disolución de estas formulaciones sea altamente dependiente del pH debido a que el pH influye en la velocidad de conversión en la sal de HCl M1 más soluble. El desarrollo de SR206 que empleó la sal de M1 HCl, pero por lo demás tenía la misma formulación que SR204, pretendía hacer la disolución de SR206 independiente del pH (cinética de disolución para SR206 en el presente documento es la de SR204 a pH 7,4). Consistente con esta
25 noción, el perfil de liberación de HCl M1 de otro comprimido a base de HPMC K4M sin revestir SR301 era relativamente independiente del pH, con los datos en los medios a pH 1,2 y 7,4 mostrados en la **Figura 7**. El tramadol HCl de liberación prolongada (Ultram ER®) se muestra para comparación. Las ventajas de disolución del comprimido de SR que es independiente del pH en términos de consistencia de la cinética de liberación in vivo de sujeto a sujeto, y de dosis a dosis en el mismo sujeto se han discutido anteriormente.

TABLA 9

	Porcentaje indicado de horas hasta la liberación de API*				Disolución independiente del pH
	Medio de disolución que tiene pH = 7,4				
	25%	50%	75%	> 90%	
SR201	< 0,02	< 0,02	0,11	1,7	No
SR202	< 0,02	< 0,02	0,33	3,7	No
Sr203	< 0,02	0,30	1,9	7,0	No
SR204	0,36	1,8	4,7	9,2	No
SR205	3,5	8,3	13,8	19,8	No
SR307	0,24	1,9	6,0	14	SÍ
SR308	0,14	1,0	3,5	8,0	SÍ
SR309	0,10	0,72	2,3	5,2	SÍ
SR310	0,04	0,38	1,5	3,7	SÍ
SR311	0,23	1,0	3,5	7,5	SÍ

* Las horas al % de disolución indicado in vitro se determinaron a partir de una ecuación (potencia o polinomio) ajustada ($R^2 > 0,99$ para todos) a los datos de disolución promedio para el medio de disolución indicado.

35 **[0177]** *Resultados 2 - comprimidos recubiertos.* Para prolongar aún más el perfil de SR301, formulaciones recubiertas SR302 a SR305 se desarrollaron con el mismo núcleo de comprimido, pero ahora se recubrieron con etilcelulosa que contenía 1, 5, 10 y 15% de citrato de trietilo como plastificante. Como se muestra en la **Figura 8**, estas formulaciones proporcionaban perfiles de liberación prolongada de duración más larga que el Tramadol HCl ER (Ultram ER®) de control, y en consonancia con la independencia pH vista previamente para el mismo núcleo SR301 sin revestir, eran independientes del pH en su forma recubierta con los datos de SR302 en la **figura 9** como
40 representativos.

[0178] Con la adición del agente formador de poros PVP K-25 y la sustitución de sebacato de dibutilo por citrato de trietilo como plastificante en el recubrimiento, el perfil de liberación prolongada de SR306 acertó y replicó sustancialmente el del Tramadol HCl ER (Ultram ER® de control) como se muestra en la figura 10 (cabe indicar que
45 SR306 contiene un API diferente que el Ultram ER® de control). Se sabe que (i) formulaciones de comprimidos de liberación prolongada recubiertos pueden ser vencidas por los consumidores de drogas a través de sencillo aplastamiento del comprimido, y (ii) mantener el control sobre las características de disolución durante la fabricación

comercial puede ser un reto. Por consiguiente, los comprimidos de liberación prolongada monolíticos no recubiertos, son en general más preferidos sobre comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

5 [0179] *Resultados 3 - Comprimidos monolíticos sin recubrimiento basados en Kollidon®.* Se prepararon comprimidos monolíticos a base de Kollidon® como las formulaciones de SR307 a SR311, y los datos de las pruebas de disolución in vitro en un medio pertinente fisiológico de pH 7,4 se muestran en la **Tabla 9**, y los perfiles de liberación mostrados en la **figura 11**. En todos los casos, se observó una liberación súbita inicial, seguido de una liberación lenta de M1. La disolución de los comprimidos basados en Kollidon® fue independiente del pH, como se muestra para SR311 en la **figura 12** como representativo.

10 Ejemplo 10

Farmacocinética de dosis única humana de O-Desmetiltramadol de liberación prolongada

15 [0180] El mismo sujeto varón sano de 88 kg en el Ejemplo 6 se inscribió en un estudio PK de estado estacionario de etiqueta abierta (genotipo: metabolizador intermedio CYP2D6*1/*4, ~ 35% de la población). El sujeto recibió una dosis oral única de cada uno de 12 diferentes (i) formulaciones de SR y (ii) formulaciones de combinación SR + IR que tienen una variedad de cinética de disolución in vitro, tal como se resume en la **Tabla 10**. Los datos para una sola dosificación de formulaciones de control de IR Tramadol HCl ($T_1 = 100$ mg) y M1 HCl ($M_1 = 20$ mg, $M_2 = 40$ mg) se reproducen en la **Tabla 2** con fines comparativos. Además, el sujeto recibió una segunda dosificación única del Tramadol HCl de IR ($T_2 = 100$ mg) de control.

25 [0181] Todas las dosis fueron separadas por al menos un lavado de un día. La comida estuvo limitada durante 30 minutos antes y después de una dosis, pero por lo demás no estaba restringida. Para el análisis farmacocinético, se tomaron muestras de sangre venosa con EDTA como anticoagulante antes de cada dosificación y durante 24 horas después de cada dosificación (típicamente 14-16 muestras). Las muestras se centrifugaron y el plasma se recogió y almacenó congelado a -20°C para el análisis. No hubo muestreo de orina en este estudio. El Tramadol y O-desmetiltramadol en muestras de plasma se cuantificaron mediante un ensayo LC/MS (Warnex, Canadá).

[0182] Se utilizaron los procedimientos no compartimentales de análisis para calcular los parámetros farmacocinéticos (PK) usando PK Solutions Veersion 2.0 for Windows XP (Summit Research Services, Montrose, CO, www.summitPK.com). El procedimiento de residuales (es decir, “*curve stripping or feathering*”) se utilizó para resolver la curva de perfil de concentración-tiempo de M1 en una serie de términos exponenciales correspondientes a las fases de absorción, distribución y eliminación que se producen durante el transcurso de tiempo en la sangre. Estos términos exponenciales fueron utilizados para calcular los parámetros de PK de dosis única siguiendo fórmulas bien establecidas. A continuación, se utilizaron los parámetros de PK de dosis única para calcular los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario predichos, incluyendo $C_{ss\min}$ y $C_{ss\max}$, y su diferencia (ΔC_{ss}).

Tabla 10

Forma	M1		dosis tramadol mg	>90% liberado h	PK de M1 dosis individual real				PK de M1 estado estacionario predicha			
	mg	ng/ml			T _{max} h	AUC ₍₀₋₄₎ ng-h/ml	AUC _∞ ng-h/ml	t _{1/2} h	CSS _{max} ng/ml	CSS _{min} ng/ml	ΔCSS	
M ₁	20	52,3	2,0	instantáneo	351	357	4,1	74	36	39		
M ₂	40	88,6	1,5	instantáneo	619	633	4,4	127	65	62		
T ₁	-	66,8	3,0	0,3	812	906	7,1	163	125	38		
T ₂	-	54,2	3,0	0,3	587	749	12	120	73	46		
SR103	40	73,1	3,0	3,8	504	519	4,2	108	17	91		
SR104	40	53,8	5,0	6,9	538	566	6,2	94	67	27		
SR105	40	45,1	4,0	12,2	505	549	6,2	98	73	25		
SR310	40	68,5	2,0	3,7	532	554	5,4	105	55	50		
SR308	40	71,6	1,5	8,0	593	705	10,7	133	76	57		
SR206	40	64,1	2,0	9,2	554	638	11,1	105	74	31		
SR307	40	42,8	5,0	14	470	544	9,2	92	64	28		
SR203*	40	42,2	3,0	7,0	498	630	10,8	112	72	41		
SR306	40	**	**	12,0	**	**	**	**	**	**		
SR102	20	28,8	3,6	7,4	219	229	6,0	44	9	36		
SR307+T ₃	40	61,9	2,5	14	526	647	16	103	58	45		
SR105+T ₃	40	67,7	3,0	12	734	892	9,9	164	115	49		

- Abreviaturas: M₁ = dosis única de 20 mg de M1 de IR (solución A); M₂ = dosis única de 40 mg de M1 de IR (solución A); T₁ = primera dosis única de 100 mg de tramadol de IR (Ultram®); T₂ = segundo de dosis única de 100 mg de Tramadol de IR (Ultram®), donde T₁ y T₂ se separaron por 25 meses (enero 2009, con respecto febrero 2011); T₃ = 30 mg de Tramadol de IR (Ultram®) administrados como una combinación con una formulación de SR; ΔCSS = CSS_{max}-CSS_{min}; *base libre de M1, dosis expresada como equivalente de sal HCl; ** liberación retardada > 12 h, y los parámetros farmacocinéticos no podían ser computados.

[0183] Los parámetros PK de dosis única y los parámetros PK de estado estacionario predichos se resumen en la **Tabla 10**. Los perfiles de PK para las formulaciones de combinación SR + IR, SR307 + T₃ y SR105 + T₃ se muestran gráficamente en la Figura 13. Los datos humanos en este ejemplo demostraron, (i) que las diferentes cinéticas de disolución in vitro dieron como resultado diferentes parámetros de PK de dosis única, (ii) que los diferentes parámetros de PK dosis única dan lugar a diferentes valores predichos para C_{ss}_{min}, C_{ss}_{max} y ΔC_{ss}, y (iii) que, sorprendentemente, las formulaciones de combinación tramadol de IR + M1 de SR con cierta cinética de disolución y ciertas dosis de M1 y tramadol replican sustancialmente el perfil en plasma de M1 de dosis única obtenida a partir de una dosis única de 100 mg de tramadol. Este último está en clara distinción con el perfil en plasma de M1 de dosis única muy diferente obtenido inesperadamente cuando M1 se administró como una formulación de IR frente al de tramadol de IR (ver **figura 1** y en el Ejemplo 6).

Ejemplo 11

Modelo de correlación in vitro-in vivo de O-desmetiltramadol de liberación prolongada

[0184] La correlación in vitro-in vivo (IVIVC) se define como la correlación entre un perfil de disolución del fármaco in vitro y su perfil de absorción del fármaco in vivo. Usando PK humana de dosis única y los datos de disolución in vitro para formas de dosificación de IR y SR de M1 en el presente documento, se desarrolló un modelo IVIVC que representaba una relación punto a punto entre velocidad de disolución in vitro y la tasa de entrada in vivo de M1 para cada forma de dosificación de SR. El modelo IVIVC fue desarrollado en un proceso de dos etapas que consistían en la deconvolución y convolución. La deconvolución, convolución y otros cálculos relacionados con el desarrollo del modelo IVIVC se realizaron en IVIVC_0.1.5, un paquete de software de libre distribución para el modelado y validación IVIVC (escrito en R, <http://pkpd.kmu.edu.tw/>).

[0185] *Etapa (1) - Deconvolución:* Se empleó una solución oral de M1 HCl completamente disuelto en agua para obtener el "perfil de concentración plasmática de referencia" para cuando hay retardo cero en disolución (es decir, sin liberación prolongada por definición). En particular, se recogieron los datos de la dosificación oral de 40 mg de M1 disuelto en agua (es decir, 40 ml de la solución A del Ejemplo 4) en el formato csv delimitado por comas prescrito y se sometió a IVIVC_0.1.5 como el perfil de concentración en plasma de referencia. Los parámetros PK (k_a , k_{el} , V_d) se determinaron para el perfil de concentración de plasma de referencia usando el algoritmo Nelder-Mead simplex disponible en IVIVC_0.1.5. Utilizando los parámetros de PK del perfil de concentración de plasma de referencia y los datos de disolución in vitro para cada formulación SR, la fracción de M1 absorbida in vivo en función del tiempo se predijeron para cada formulación de SR por deconvolución utilizando el procedimiento de Wagner-Nelson disponible en IVIVC_0.1.5.

[0186] *Etapa (2) - Convolución:* La fracción predicha de M1 absorbida in vivo en función del tiempo se convolucionó a continuación a las concentraciones plasmáticas predichas utilizando el procedimiento de convolución disponible en IVIVC_0.1.5.

Tabla 11

Formulación	tiempo /h) hasta > 90% de liberación	Error de predicción promedio (%) AUC	Error de predicción promedio (%) C _{max}
Serie CDT®			
SR103	3,8	5,4%	4,4%
SR104	6,9	11,8%	10,1%
SR105	12,2	7,6%	22,8%
Serie HPMC monolítica			
SR203	7,0	9,1%	41,4%
SR206	9,2	15,8%	34,2%
Serie recubierta			
SR306	12,0	**	**
Serie Kollidon monolítica			
SR307	14	1,7%	9,0%
SR308	8,0	22,2%	31,9%
SR310	3,7	10,8%	4,3%

** liberación retardada > 12 h, y los parámetros farmacocinéticos no se pudieron calcular

[0187] El modelo IVIVC así desarrollado fue validado en IVIVC_0.1.5 mediante la evaluación de la previsibilidad de la correlación. El "error de predicción" promedio en C_{max} y AUC para cada formulación de SR frente a los datos reales se calculó mediante IVIVC_0.1.5 (**Tabla 11**).

[0188] El coeficiente de correlación entre la fracción predicha absorbida in vivo y la fracción liberada in vitro se calculó ($R^2 = 0,80$) para todas las formulaciones de SR (Figura 14). Los perfiles de concentración plasmática reales frente predichas con el modelo IVIVC se representan gráficamente para cada serie de formulación de SR en la **figura 15** (CDT® monolítico), **Figura 16** (HPMC monolítico) y **Figura 17** (Kollidon monolítico).

Ejemplo 12Farmacocinética de estado estacionario humana de O-Desmetiltramadol de liberación prolongada

- 5 **[0189]** El mismo sujeto varón sano de 88 kg en el Ejemplo 6 se inscribió en un estudio PK de estado estacionario de etiqueta abierta. Recibió 10 dosis orales consecutivas cada 6 horas, cada una con agua (suficiente para alcanzar el estado estacionario), de cualquiera de SR100, SR101, SR102 o SR311. Cada secuencia de diez dosis fue separada por al menos un lavado de 12 horas, aunque no se requería estrictamente un período de lavado en este estudio, ya que el estado estacionario se establece por la dosis 8^a, un momento en que en realidad no habrá remanente de la secuencia de dosificación anterior. No hubo restricciones de alimentos o en ayunas.
- 10
- [0190]** Para el análisis de PK, se tomaron 23 muestras de sangre venosa (EDTA) a aproximadamente 0,0, 0,25, 0,50, 0,75, 1,0, 1,25, 1,5, 2, 3, 4, 5 y 6 horas después de la 9^a dosis y 0,25, 0,50, 0,75, 1,0, 1,25, 1,5, 2, 3, 4, 5 y 6 horas después de la 10^a dosis (es decir, el punto de tiempo de 6 horas de la 9^a dosis es equivalente al punto de tiempo de 0,0 para la 10^a dosis). Las muestras se centrifugaron y el plasma se recogió y almacenó congelado a -20°C para el análisis. No hubo muestreo de orina en este estudio. El O-desmetiltramadol en muestras de plasma se cuantificó por un ensayo LC/MS (Warnex, Canadá).
- 15
- [0191]** Los parámetros PK en estado estacionario para las concentraciones en plasma de M1 se resumen en la **Tabla 12** para SR100, SR101, SR102 y SR311 (M1 de HCl IR también se presenta a partir del Ejemplo 7 para la comparación). Las concentraciones de M1 de plasma en estado estacionario para la 9^a y 10^a dosis de SR102 se muestran gráficamente en la **Figura 18**. Para comparación, la **Figura 18** también muestra perfiles de M1 el plasma en estado estacionario del Ejemplo 7 para las formulaciones de IR de 20 mg de M1 HCl, y 25, 50, 75 y 100 mg de de tramadol HCl (es decir, comprimidos Ultram® de liberación inmediata disponibles en el mercado).
- 20

TABLA 12

Fórmula	>90% liberado (h)	Dosis M1 HCl (mg)	Dosis 9 C _{SSmin} (ng/ml)	Dosis 9 C _{SSmax} (ng/ml)	Dosis 10 C _{SSmin} (ng/ml)	Dosis 10 C _{SSmax} (ng/ml)	Promedio* C _{SSmin} (ng/ml)	Promedio* C _{SSmax} (ng/ml)	Promedio* ΔC _{SS} (ng/ml)	T _{max} * (h)
<i>M1 en Plasma</i>										
SR100	3,0	20	39	66	24	75	31	71	40	2,5
SR101	5,1	20	43	69	27	62	35	65	30	1,6
SR102	7,4	20	31	46	21	48	26	47	21	0,9
SR311	7,5	20	40	72	28	59	34	65	31	1,25
M1 IR↑	instantáneo	20	34	94	34	108	34	101	67	1,25

*Promedio de las dosis 9 y 10. ↑ del Ejemplo 7. ΔC_{SS} = C_{SSmax}-C_{SSmin}

[0192] En comparación con el perfil en estado estacionario de 20 mg de HCl de IR, SR100, SR101, SR102 y SR311 todos disminuyeron la diferencia entre $C_{ss_{max}}$ y $C_{ss_{min}}$ promedio (es decir ΔC_{ss}) para M1 en plasma (**Tabla 12**). Sorprendentemente, el perfil de M1 en plasma en estado estacionario para SR102 replicó sustancialmente el perfil de M1 plasma en estado estacionario para comprimidos Ultram® a una dosis de entre 25-50 mg (Figura 18), así como ΔC_{ss} de 50 mg de Ultram® (es decir, 21 vs. 20 ng/ml, comparar la **Tabla 3** a la **Tabla 12**).

[0193] Los datos humanos en este ejemplo demostraron que (i) formulaciones de M1 de SR con diferente cinética de disolución in vitro dieron como resultado diferentes parámetros PK de estado estacionario, y que (ii) sorprendentemente, las formulaciones de M1 de SR con cierta cinética de disolución replican sustancialmente la constante el perfil en plasma de M1 en estado estacionario obtenido a partir de la dosificación en estado estacionario de tramadol. A diferencia del perfil en plasma de M1 inadecuado (es decir, limitado o inexistente) observado en metabolizadores pobres de CYP2D6 administrados con tramadol que son resistentes a sus efectos analgésicos, las formulaciones de M1 de SR proporcionadas en este documento proporcionan un perfil de M1 terapéutico adecuada en todos los sujetos independientemente de su genotipo CYP2D6.

Ejemplo 13

Farmacocinética de estado estacionario humana de formulaciones combinadas de liberación prolongada

[0194] El mismo sujeto varón sano de 88 kg en el Ejemplo 6 se inscribió en un estudio de PK de estado estacionario de etiqueta abierta. El estudio se realizó como en el Ejemplo 12 con el sujeto administrado (i) con un comprimido de SR102 (es decir, 20 mg de M1 en una formulación de liberación prolongada) simultáneamente con 15 mg de tramadol HCl de IR (es decir, Ultram®), o (ii) dos comprimidos SR102 (es decir, 40 mg de M1) simultáneamente con 30 mg de tramadol HCl de IR.

TABLA 13

Sustancia [†]	Dosis 9 $C_{ss_{min}}$ (ng/ml)	Dosis 9 $C_{ss_{max}}$ (ng/ml)	Dosis 10 $C_{ss_{min}}$ (ng/ml)	Dosis 10 $C_{ss_{max}}$ (ng/ml)	Promedio* $C_{ss_{min}}$ (ng/ml)	Promedio* $C_{ss_{max}}$ (ng/ml)	Promedio* ΔC_{ss} (ng/ml)
<i>M1 en plasma</i>							
25 mg T	22	29	16	33	19	31	12
50 mg T	45	59	33	58	39	59	20
75 mg T	64	91	53	81	58	86	28
100 mg T	88	114	58	113	73	114	41
SR102 + 15 mg T	57	97	64	74	61	85	24
2xSR102 + 30 mg T	149	201	148	185	149	193	44
<i>Compuesto parental en plasma</i>							
25 mg T	53,6	101	50,5	137	52	139	67
50 mg T	136	269	141	294	139	282	143
75 mg T	198	368	193	438	196	403	208
100 mg T	316	560	310	627	313	594	281
SR102 + 15 mg T	61	110	58	99	60	105	45
2xSR102 + 30 mg T	133	213	145	238	139	226	87

[†]T = Tramadol HCl de IR (Ultram®). * La media de la dosis de 9 y la dosis 10. ND = No detectado. $\Delta C_{ss} = C_{ss_{max}} - C_{ss_{min}}$.

[0195] Los parámetros PK en estado estacionario para las concentraciones de M1 y original en plasma se resumen en la **Tabla 13** (también se presenta parámetros de tramadol HCl de IR del Ejemplo 7 para la comparación). Las concentraciones de M1 en plasma en estado estacionario para la 9ª y 10ª dosis de las formulaciones de combinación se muestran gráficamente en la **Figura 19**. Los perfiles de M1 plasmáticos en estado estacionario del Ejemplo 7 se muestran para la comparación para las formulaciones de IR de 25, 50, 75 y 100 mg de tramadol HCl (es decir, comprimidos Ultram® comerciales).

[0196] El perfil en plasma de M1 en estado estacionario para SR102 más 15 mg de tramadol de IR replicaron sustancialmente el perfil de M1 plasma en estado estacionario para comprimidos Ultram® a una dosis de 75 mg (**Figura 19**). Sorprendentemente, cuando el tramadol de IR se administró con SR102 como una combinación, los niveles promedio de M1 y tramadol en plasma fueron mayores que los predichos en base a datos para SR102 (Ejemplo 12) y tramadol HCl de IR (Ejemplo 7) administrados por separado. Los perfiles en plasma reales frente a los perfiles en plasma predichos para M1 y tramadol son muestran gráficamente en las **Figuras 20A y 20B**, respectivamente.

[0197] Los datos humanos en este ejemplo demostraron que (i) formulaciones de combinación tramadol de IR y M1 de SR replican sustancialmente el perfil en plasma de M1 en estado estacionario obtenido de la dosificación en estado estacionario de tramadol, y (ii) formulaciones de combinación de M1 de SR más tramadol de IR tienen niveles plasmáticos promedio de M1 y tramadol en plasma más altos que los previstos en base a los niveles para cada uno administrado individualmente.

Ejemplo 14

Comprimidos de combinación de liberación prolongada

[0198] Dos comprimidos de combinación de liberación prolongada (SR) preferida se muestran en la **Tabla 14**.

TABLA 14

Materia prima	Objetivo	Fabricante	Comprimido de combinación de SR monolítico SR106	Comprimido de combinación de SR + IR bicapa SR107	
			Núcleo de SR (mg/comprimido)	Capa de SR (mg/comprimido)	Capa de IR (mg/comprimido)
M1 HCl	API 1	Propio	20,0	20,0	-
Tramadol Hcl	API 2	Propio	15,0	-	15,0
HPMC K4M	Polímero	Colorcon	100,0	50,0	-
bicarbonato de Na	electrolito	Natrium	50,0	25,0	-
Avicel MCC PH 102	Agente de fluidez	FMC	105,0	50,0	83,0
silíce coloidal	Deslizante	Cabot	-	-	1,0
estearato de Mg	Lubricante	Mallinckrodt	3,0	1,5	1,0
total mg/comprimido			293,0	146,5	100,0

HPMC = hidroxipropilmetilcelulosa celulosa; MCC = celulosa microcristalina.

[0199] SR106 se fabrica como se describe en el Ejemplo 8 para SR105. SR107 se prepara mezclando homogéneamente por separado las materias primas de la capa de SR y la capa de IR. Las dos mezclas se comprimen entonces en una prensa de comprimidos (Korsch EK0) para proporcionar un comprimido de dos capas mediante la introducción de 146,5 mg de la primera mezcla de la capa de SR en el troquel y precompresión a mano y, después de la adición de 100 mg de la segunda mezcla de la capa de IR, finalmente se obtiene el comprimido.

Ejemplo 15

Farmacocinética de estado estacionario humana de comprimidos combinados de liberación prolongada

[0200] Los sujetos sanos se inscribieron en un estudio PK de estado estacionario de etiqueta abierta para recibir 10 dosis orales consecutivas cada 6 horas, cada una con agua (suficiente para alcanzar el estado estacionario) de: 1 comprimido de SR106, 2 comprimidos de SR106, 1 comprimido de SR107, 2 comprimidos de SR107, 1 comprimido de tramadol y/o 2 comprimidos de tramadol (cada comprimido de tramadol es un comprimido de 50 mg de Ultram®). Cada secuencia de diez dosis estaba separada por al menos un lavado de 12 horas, aunque no es estrictamente necesario un período de lavado. No hubo restricciones de alimentos o en ayunas. El análisis PK fue como en el Ejemplo 12. Los sujetos que tomaron 1-2 comprimidos de SR106 o SR107 tendrán un perfil de estado estacionario de M1 sustancialmente el mismo con independencia de su genotipo CYP2D6, y dentro del intervalo del perfil de M1 en los metabolizadores normales que tomaron 1-2 comprimidos de tramadol. Todos los sujetos se expusieron a la molécula parental (es decir, tramadol racémico en sí) independientemente del genotipo CYP2D6 del sujeto. Por lo tanto, independientemente del genotipo de CYP2D6, SR106 y SR107 proporcionaron el metabolito M1 y el fármaco original y restauraron todo el espectro de actividad opioide y monoaminérgica observada en sujetos normales después de la dosificación con tramadol convencional.

Ejemplo 16

Formulaciones de combinación

[0201] Combinaciones de M1 y tramadol que proporcionan perfiles de M1 y tramadol en plasma en estado estacionario terapéuticos adecuados se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15

X mg M1: Y mg de tramadol									
5:5	5:7,5	5:10	5:12,5	5:15	5:20	5:25	5:30	5:35	5:40
7,5:5	7,5:7,5	7,5:10	7,5:12,5	7,5:15	7,5:20	7,5:25	7,5:30	7,5:35	7,5:40
10:5	10:7,5	10:10	10:12,5	10:15	10:20	10:25	10:30	10:35	10:40
12,5:5	12,5:7,5	12,5:10	12,5:12,5	12,5:15	12,5:20	12,5:25	12,5:30	12,5:35	12,5:40
15:5	15:7,5	15:10	15:12,5	15:15	15:20	15:25	15:30	15:35	15:40
20:5	20:7,5	20:10	20:12,5	20:15	20:20	20:25	20:30	20:35	20:40
25:5	25:7,5	25:10	25:12,5	25:15	25:20	25:25	25:30	25:35	25:40
30:5	30:7,5	30:10	30:12,5	30:15	30:20	30:25	30:30	30:35	30:40
35:5	35:7,5	35:10	35:12,5	35:15	35:20	35:25	35:30	35:35	35:40
40:5	40:7,5	40:10	40:12,5	40:15	40:20	40:25	40:30	40:35	40:40

5 **[0202]** Las combinaciones en negrita indican las combinaciones preferidas. El M1 es preferiblemente una formulación de SR, y el tramadol es preferiblemente una formulación de IR. La formulación de M1 es más preferiblemente de SR102.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para administración oral que comprende O-desmetiltramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el O-desmetiltramadol es (1S, 2S)-O-desmetiltramadol, o una combinación de (1R, 2R)-O-desmetiltramadol y (1S, 2S)-O-desmetiltramadol, en la que la composición farmacéutica es una forma de dosificación oral de liberación prolongada, y en la que la forma de dosificación oral de liberación prolongada tiene una tasa de disolución *in vitro* seleccionada del grupo que consiste en entre 15 y 74% de O-desmetiltramadol liberado después de 1 hora; entre 28 y 91% de O-desmetiltramadol liberado después de 2 horas; entre 38 y 101% de O-desmetiltramadol liberado después de 3 horas; entre 47 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 4 horas; entre 59 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 6 horas; entre 68 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 8 horas; entre 75 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 10 horas; entre 79 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 12 horas; y 100% de O-desmetiltramadol liberado después de 24 horas; cuando se mide usando un procedimiento USP Apparatus I Basket a 75 rpm en 900 ml de tampón fosfato 0,05 M con un pH 7,2 a 37°C.
2. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1, que comprende además un portador farmacéuticamente aceptable; o en la que la composición farmacéutica está en forma de un comprimido o una cápsula.
3. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1, en la que la forma de dosificación oral de liberación prolongada tiene una tasa de disolución seleccionada del grupo que consiste en entre 21 y 72% de O-desmetiltramadol liberado después de 1 hora; entre 34 y 89% de O-desmetiltramadol liberado después de 2 horas; entre 44 y 99% de O-desmetiltramadol liberado después de 3 horas; entre 52 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 4 horas; entre 65 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 6 horas; entre 70 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 8 horas; entre 81 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 10 horas; entre 86 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 12 horas; y aproximadamente 100% de O-desmetiltramadol liberado después de 24 horas; preferiblemente en el que la forma de dosificación oral de liberación prolongada tiene una tasa de disolución seleccionada del grupo que consiste en entre 25 y 54% de O-desmetiltramadol liberado después de 1 hora; entre 40 y 69% de O-desmetiltramadol liberado después de 2 horas; entre 52 y 82% de O-desmetiltramadol liberado después de 3 horas; entre 61 y 92% de O-desmetiltramadol liberado después de 4 horas; entre 78 y 101% de O-desmetiltramadol liberado después de 6 horas; entre 83 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 8 horas; entre 89 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 10 horas; entre 91 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 12 horas; y aproximadamente 100% de O-desmetiltramadol liberado después de 24 horas.
4. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1, en la que la composición comprende dos o más fases, en la que una primera fase es O-desmetiltramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable, y una segunda fase es tramadol racémico.
5. Composición farmacéutica, según la reivindicación 4 en la que la primera fase comprende una mayor parte de O-desmetiltramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y la segunda fase comprende una mayor parte de tramadol racémico; o en la que la primera y segunda fases están en forma de una pluralidad de capas, y en la que al menos una capa contiene O-desmetiltramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos otra capa contiene tramadol racémico.
6. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1, que comprende además dos capas, en la que una primera capa comprende tramadol racémico y una segunda capa comprende O-desmetiltramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; preferiblemente que comprende además una tercera capa aislante situada entre el O-desmetiltramadol de la segunda capa y el tramadol racémico de la primera capa.
7. Composición farmacéutica, según la reivindicación 4, en la que al menos una de las fases se presenta en forma de gránulos; preferiblemente en la que todas las fases se presentan en forma de gránulos, o preferiblemente en el que los gránulos comprenden O-desmetiltramadol o una sal del mismo, o tramadol racémico.
8. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1, en la que la cantidad de O-desmetiltramadol es de 5 mg a 100 mg; o que comprende además tramadol racémico en una cantidad de 5 mg a 200 mg.
9. Forma de dosificación oral de liberación prolongada que comprende O-desmetiltramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un procedimiento para el tratamiento de trastornos por administración oral, en la que dichos trastornos se modulan al menos en parte por la actividad del receptor opioide o actividad de monoamina, en la que la forma de dosificación oral de liberación prolongada tiene una tasa de disolución *in vitro* seleccionada del grupo que consiste en entre 15 y 74% de O-desmetiltramadol liberado después de 1 hora; entre 28 y 91% de O-desmetiltramadol liberado después de 2 horas; entre 38 y 101% de O-desmetiltramadol liberado después de 3 horas; entre 47 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 4 horas; entre 59 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 6 horas; entre 68 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 8 horas; entre 75 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 10 horas; entre 79 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 12 horas; y 100% de O-desmetiltramadol liberado después de 24

horas, cuando se mide usando un procedimiento USP Apparatus I Basket a 75 rpm en 900 ml de tampón fosfato 0,05 M con un pH 7,2 a 37°C.

5 10. Forma de dosificación oral de liberación prolongada que comprende O-desmetiltramadol y tramadol racémico, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en un procedimiento para el tratamiento de trastornos modulados al menos en parte por la actividad del receptor opioide o actividad de monoamina, en la que la forma de dosificación oral de liberación prolongada tiene una tasa de disolución *in vitro* seleccionada del grupo que consiste en entre 15 y 74% de O-desmetiltramadol liberado después de 1 hora; entre 28 y 91% de O-desmetiltramadol liberado después de 2 horas; entre 38 y 101% de O-desmetiltramadol liberado después de 3 horas; entre 47 y 105%
10 de O-desmetiltramadol liberado después de 4 horas; entre 59 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 6 horas; entre 68 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 8 horas; entre 75 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 10 horas; entre 79 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 12 horas; y 100% de O-desmetiltramadol liberado después de 24 horas, cuando se mide usando un procedimiento USP Apparatus I Basket a 75 rpm en 900 ml de tampón fosfato 0,05 M con un pH 7,2 a 37°C.

15 11. Forma de dosificación oral de liberación prolongada que comprende O-desmetiltramadol y tramadol racémico, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar, según la reivindicación 10, en la que el mamífero es un metabolizador pobre o un metabolizador ultrarápido de tramadol; o en la que el mamífero tiene un genotipo CYP2D6 con un alelo inactivo o más de dos alelos; o en la que la composición farmacéutica se administra por vía oral; o en la que la composición farmacéutica que comprende O-desmetiltramadol y tramadol racémico tiene una relación en peso de 95:5 a 5:95 (O-desmetiltramadol a tramadol racémico); o en la que la composición farmacéutica que comprende O-desmetiltramadol y tramadol racémico tiene una relación en peso de 80:20 a 20:80 (O-desmetiltramadol a tramadol racémico); o en el que la cantidad de O-desmetiltramadol es de 5 mg a 100 mg y la cantidad de tramadol racémico es de 5 mg a 200 mg en la composición farmacéutica; o en la que la cantidad de O-desmetiltramadol es de 10 mg a 50 mg y la cantidad de tramadol racémico es de 10 mg a 50 mg en la composición farmacéutica; o en la que el O-desmetiltramadol en la composición farmacéutica es (1S, 2S)-O-desmetiltramadol o una combinación de (1R, 2R)-O-desmetiltramadol y (1S, 2S)-O-desmetiltramadol; o en la que el O-desmetiltramadol en la composición farmacéutica está en una forma de liberación prolongada.

20 12. Forma de dosificación oral de liberación prolongada que comprende O-desmetiltramadol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar, según la reivindicación 9, o una forma de dosificación oral de liberación prolongada que comprende O-desmetiltramadol y tramadol racémico, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar, según la reivindicación 11, en la que el trastorno se selecciona del grupo que consiste en dolor agudo, dolor crónico, trastornos afectivos, trastornos por déficit de atención, trastornos de la alimentación, abuso de sustancias e incontinencia urinaria.
35

40 13. Composición farmacéutica que comprende O-desmetiltramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y tramadol, en la que el O-desmetiltramadol y el tramadol están en una relación en peso de 95:5 a 5:95 (O-desmetiltramadol a tramadol) en la composición farmacéutica; preferiblemente en la que el O-desmetiltramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el tramadol están en una relación en peso de 80:20 a 20:80 (O-desmetiltramadol a tramadol) en la composición farmacéutica; preferiblemente en la que el O-desmetiltramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el tramadol están en una relación en peso de 60:40 a 40:60 (O-desmetiltramadol a tramadol) en la composición farmacéutica; preferiblemente en la que el O-desmetiltramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es (1S, 2S)-O-desmetiltramadol o una combinación de (1R, 2R)-O-desmetiltramadol y (1S, 2S)-O-desmetiltramadol; o, preferiblemente, en la que el tramadol se selecciona del grupo que consiste de (1S, 2S)-tramadol, (1R, 2R)- tramadol y el racemato de tramadol, en la que la forma de dosificación oral de liberación prolongada tiene una tasa de disolución *in vitro* seleccionado del grupo que consiste en entre 15 y 74% de O-desmetiltramadol liberado después de 1 hora; entre 28 y 91% de O-desmetiltramadol liberado después de 2 horas; entre 38 y 101% de O-desmetiltramadol liberado después de 3 horas; entre 47 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 4 horas; entre 59 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 6 horas; entre 68 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 8 horas; entre 75 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 10 horas; entre 79 y 105% de O-desmetiltramadol liberado después de 12 horas; y 100% de O-desmetiltramadol liberado después de 24 horas, cuando se mide usando un procedimiento USP Apparatus I Basket a 75 rpm en 900 ml de tampón fosfato 0,05 M con un pH 7,2 a 37°C.
50

Figura 1

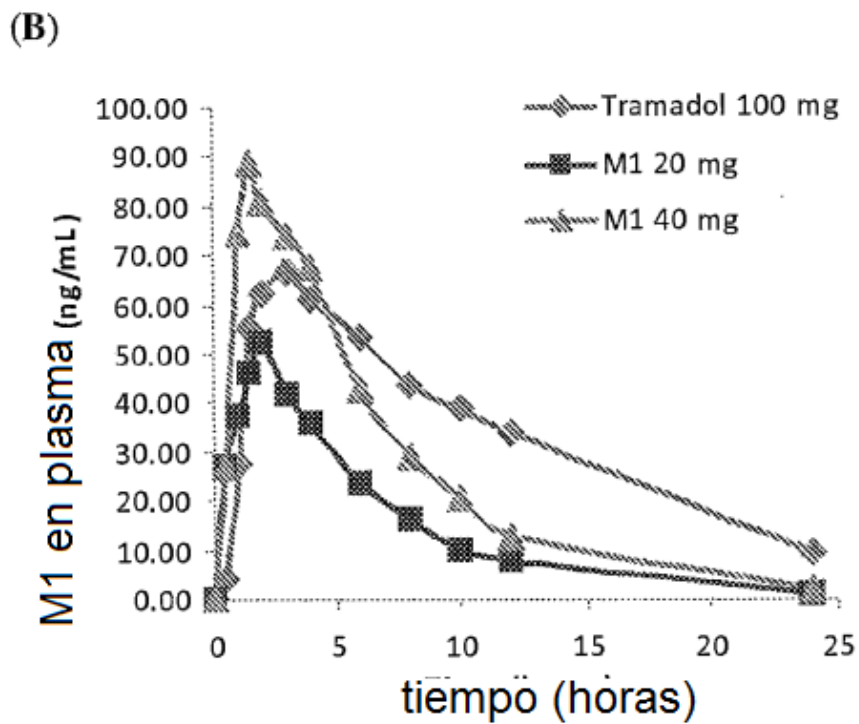
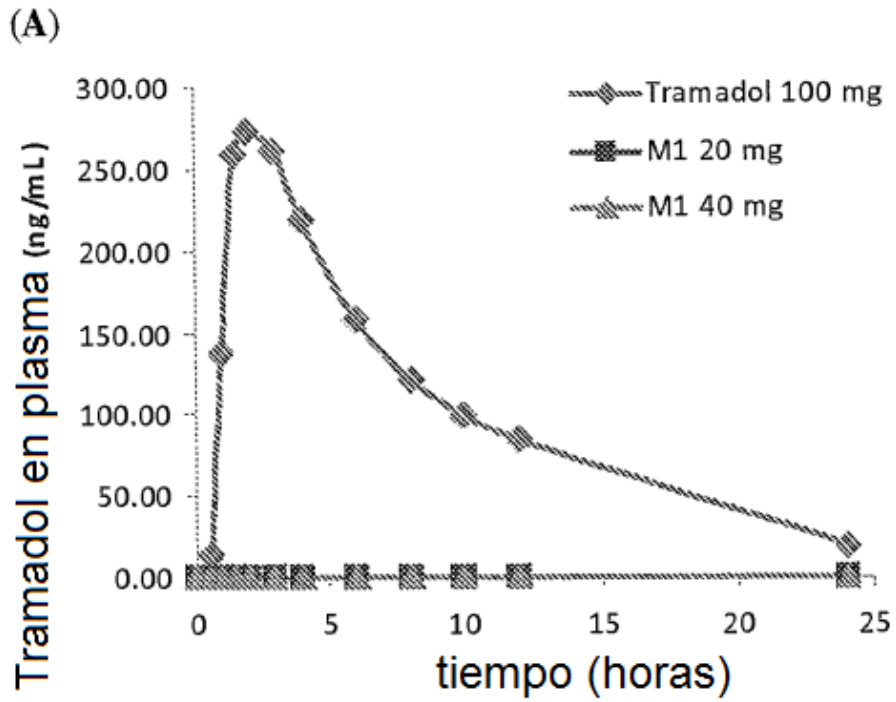
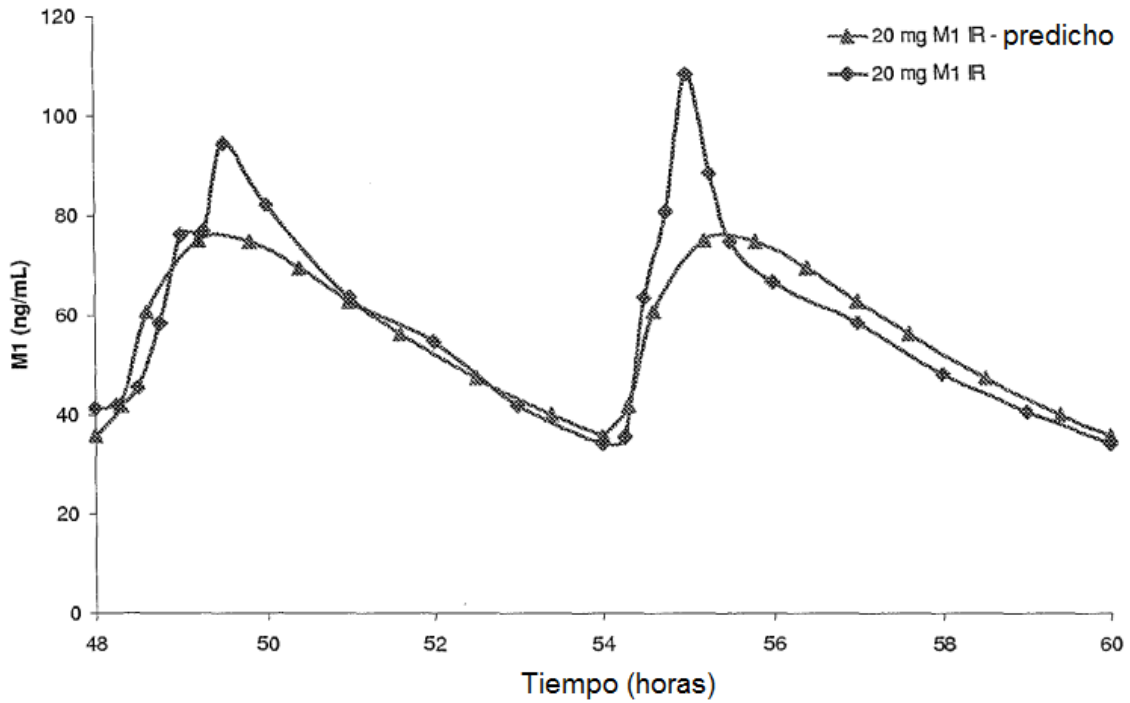


Figura 2

(A)



(B)

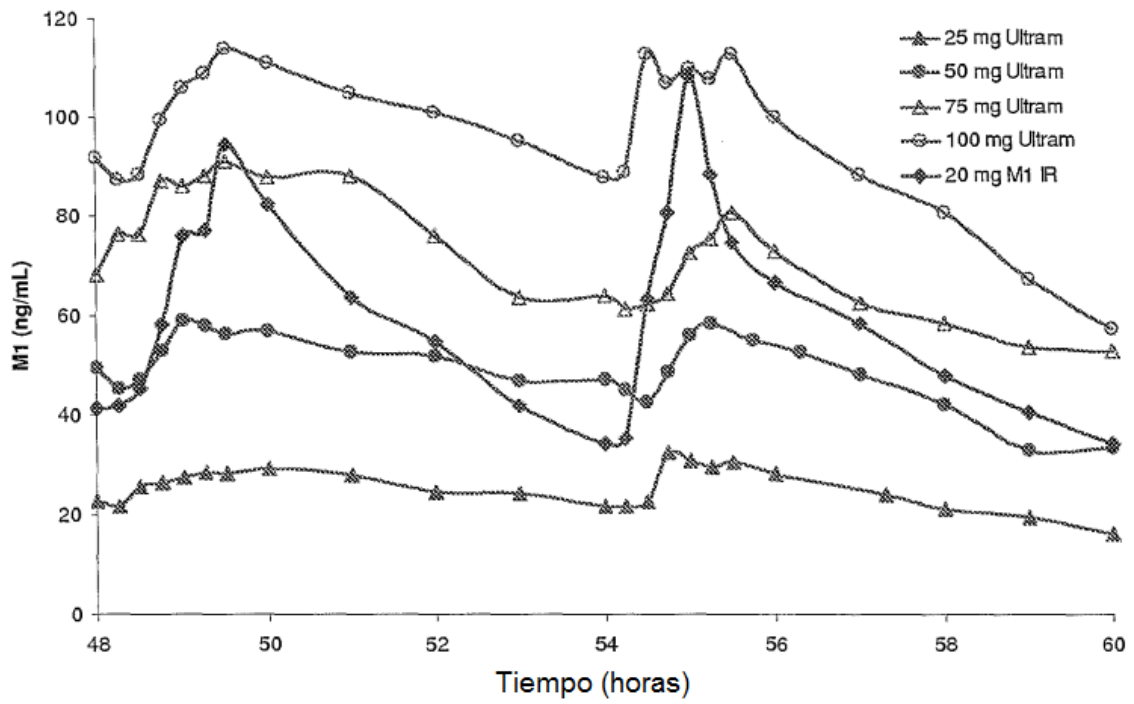


Figura 3

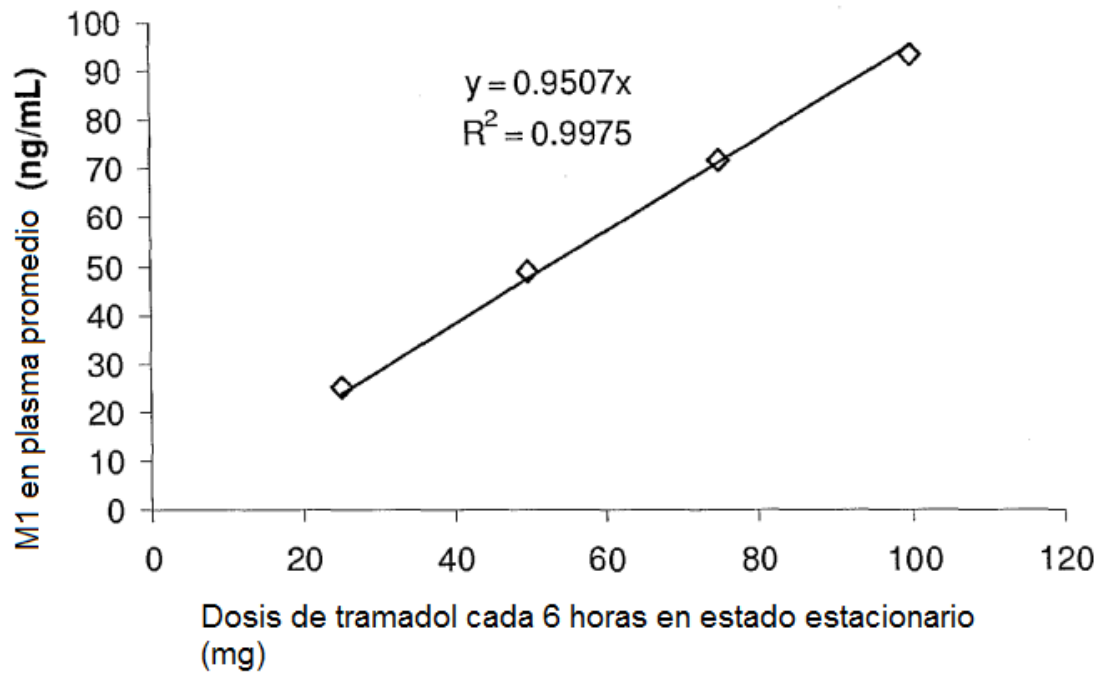


Figura 4

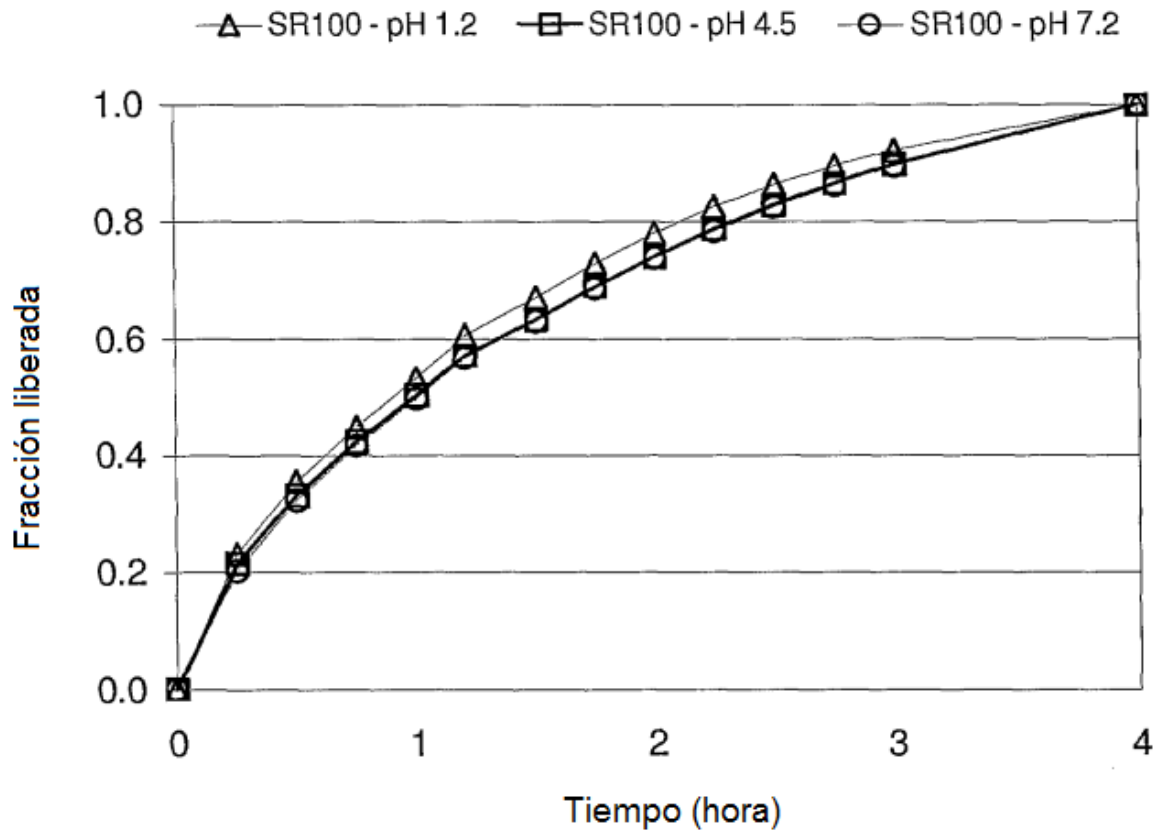


Figura 5

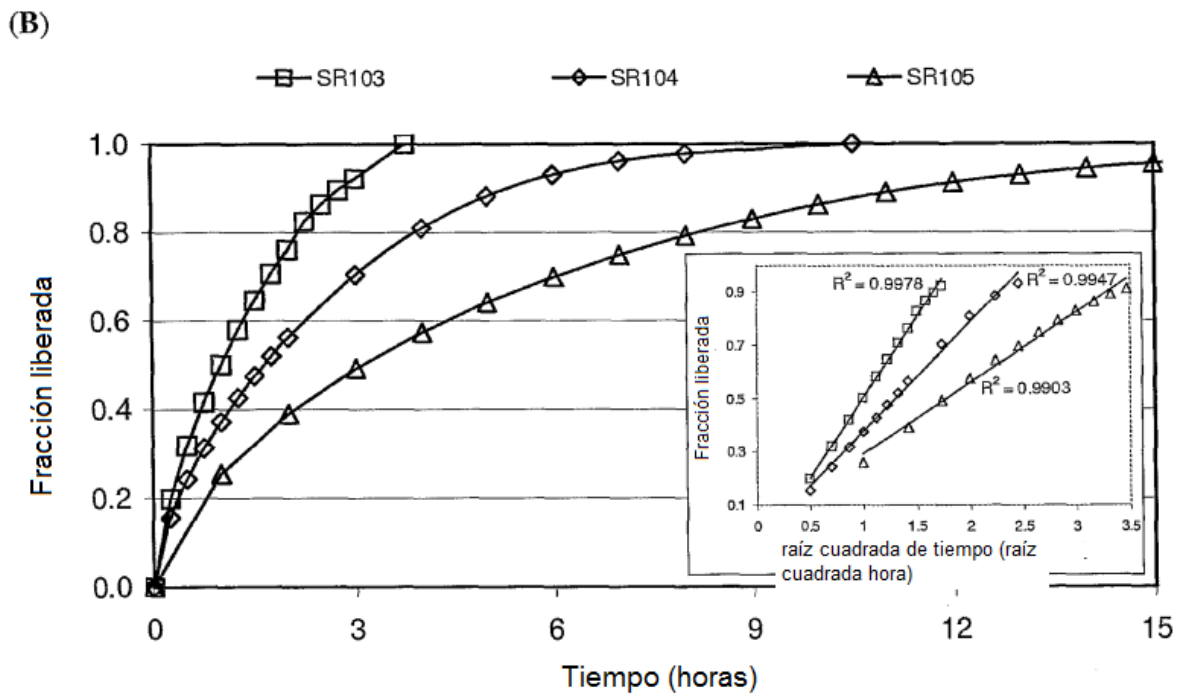
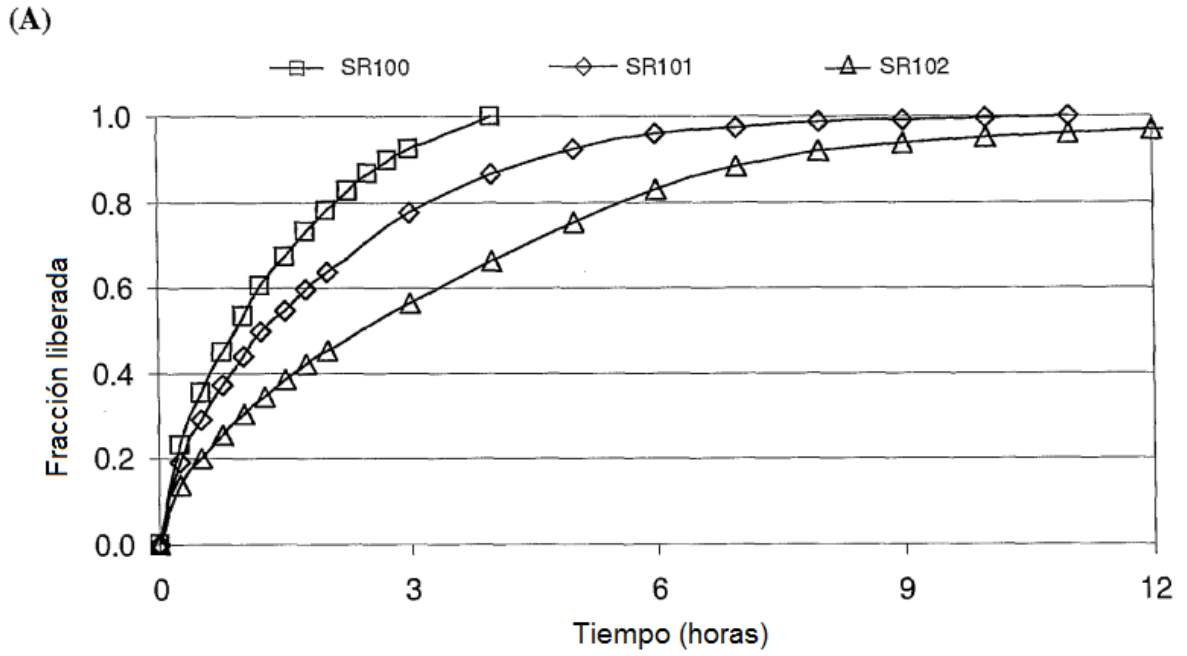
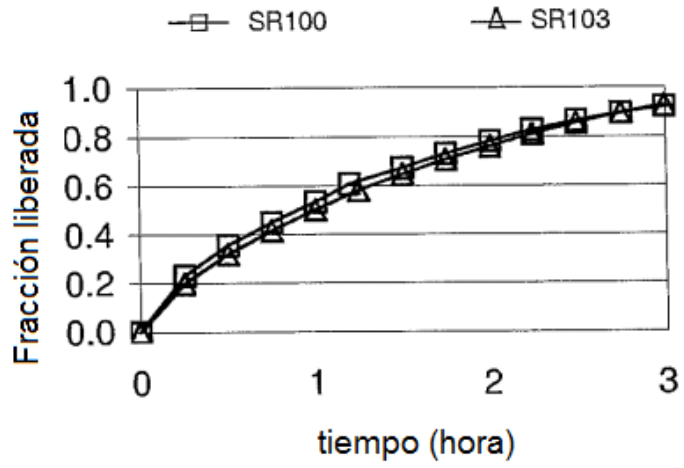
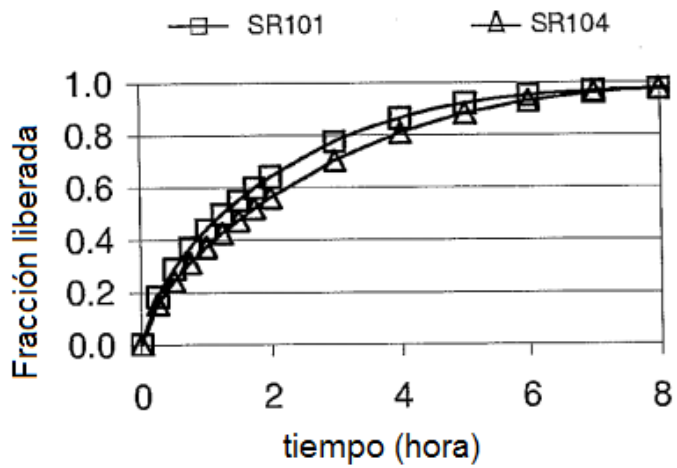


Figura 6

(A)



(B)



(C)

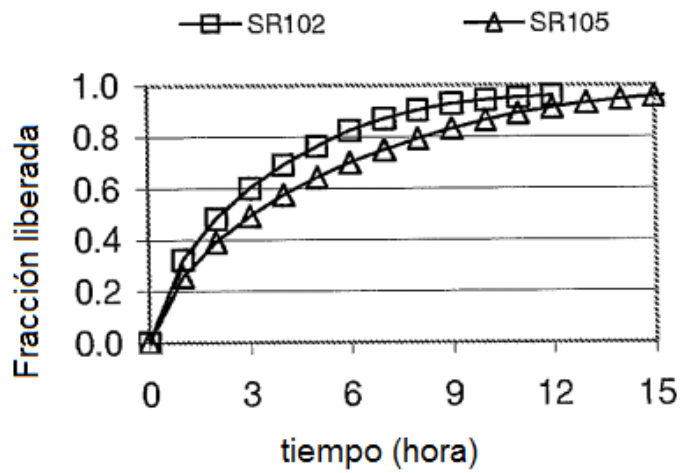


Figura 7

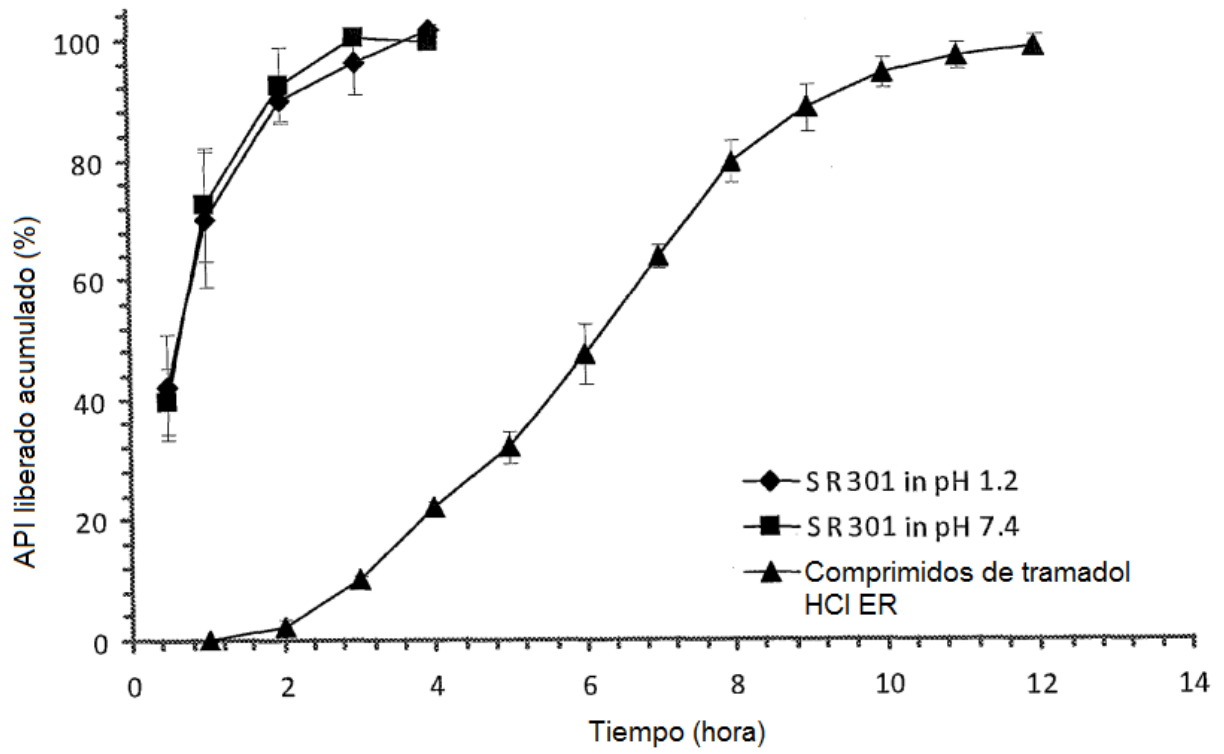


Figura 8

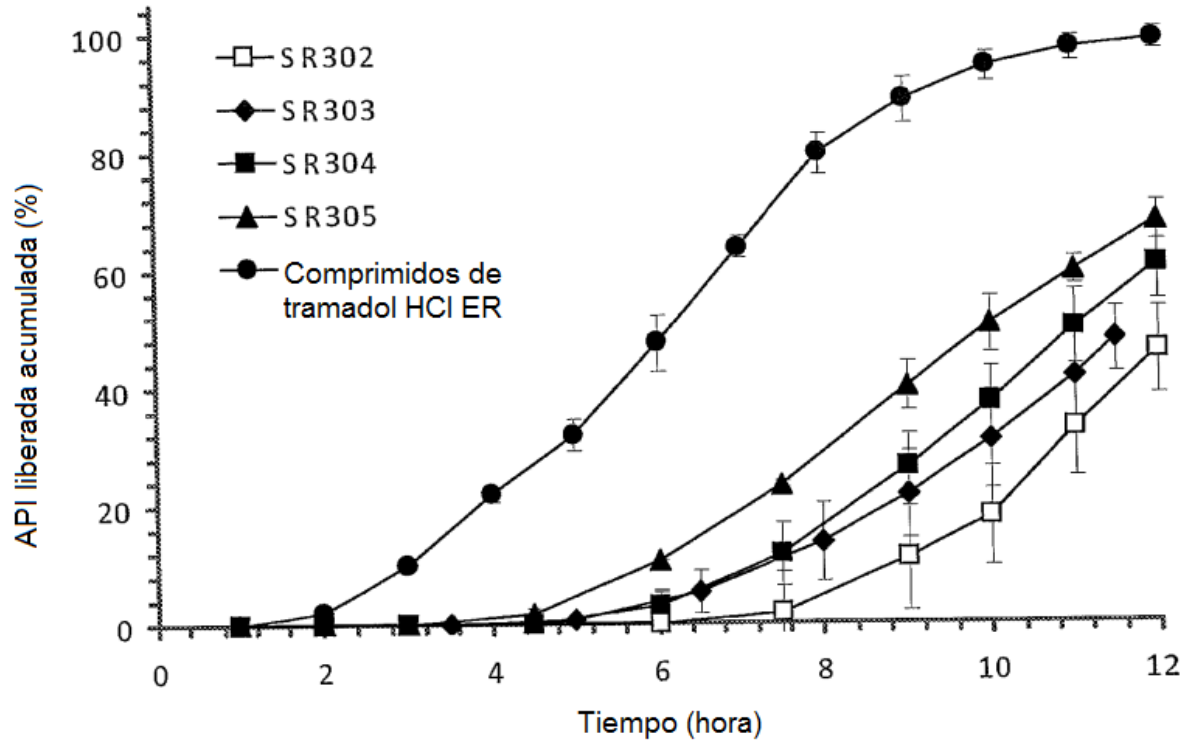


Figura 9

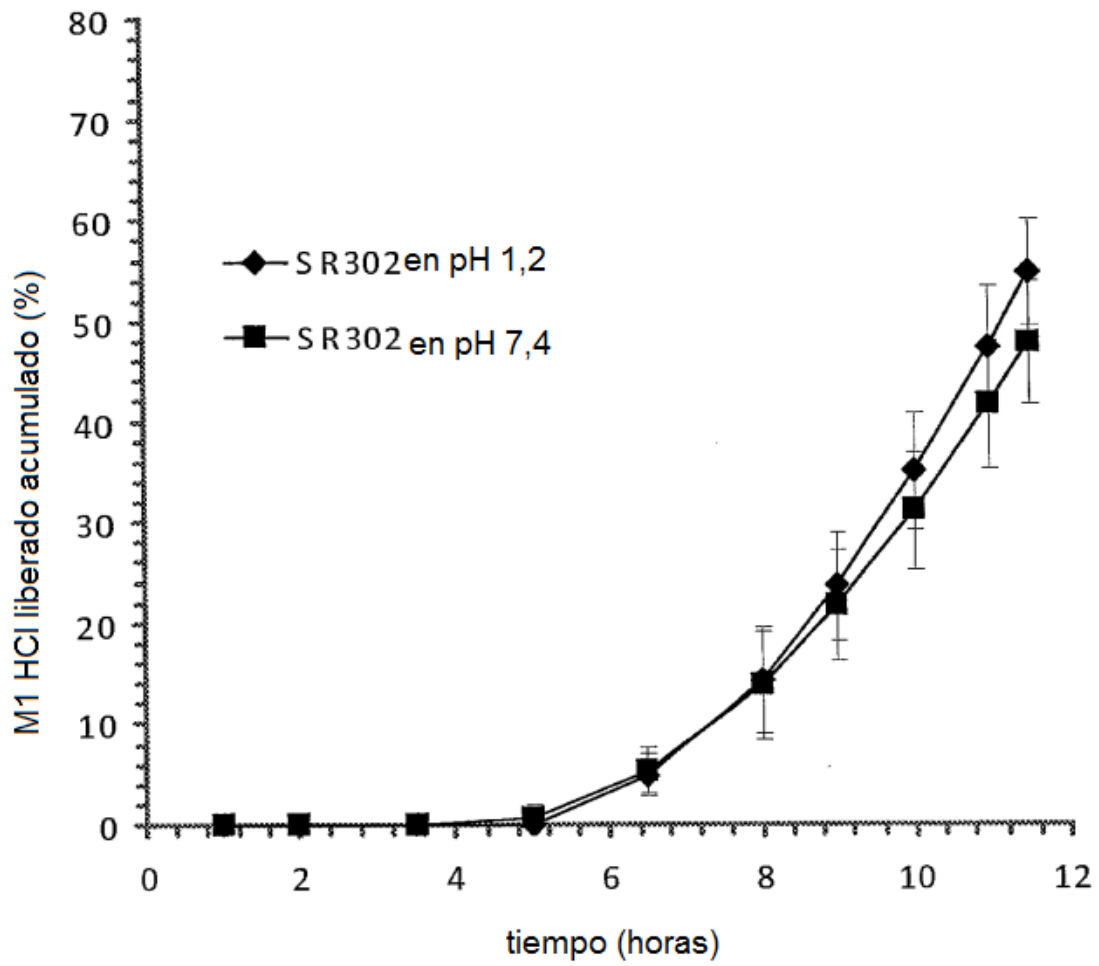


Figura 10

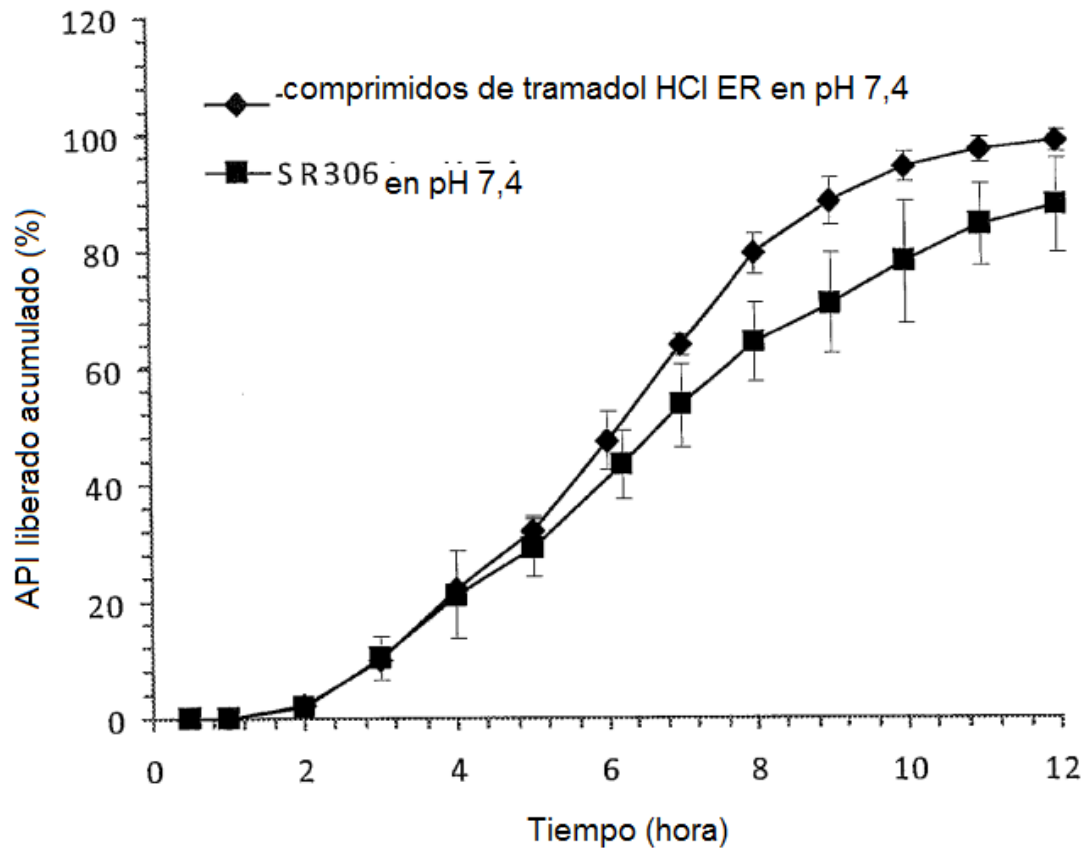


Figura 11

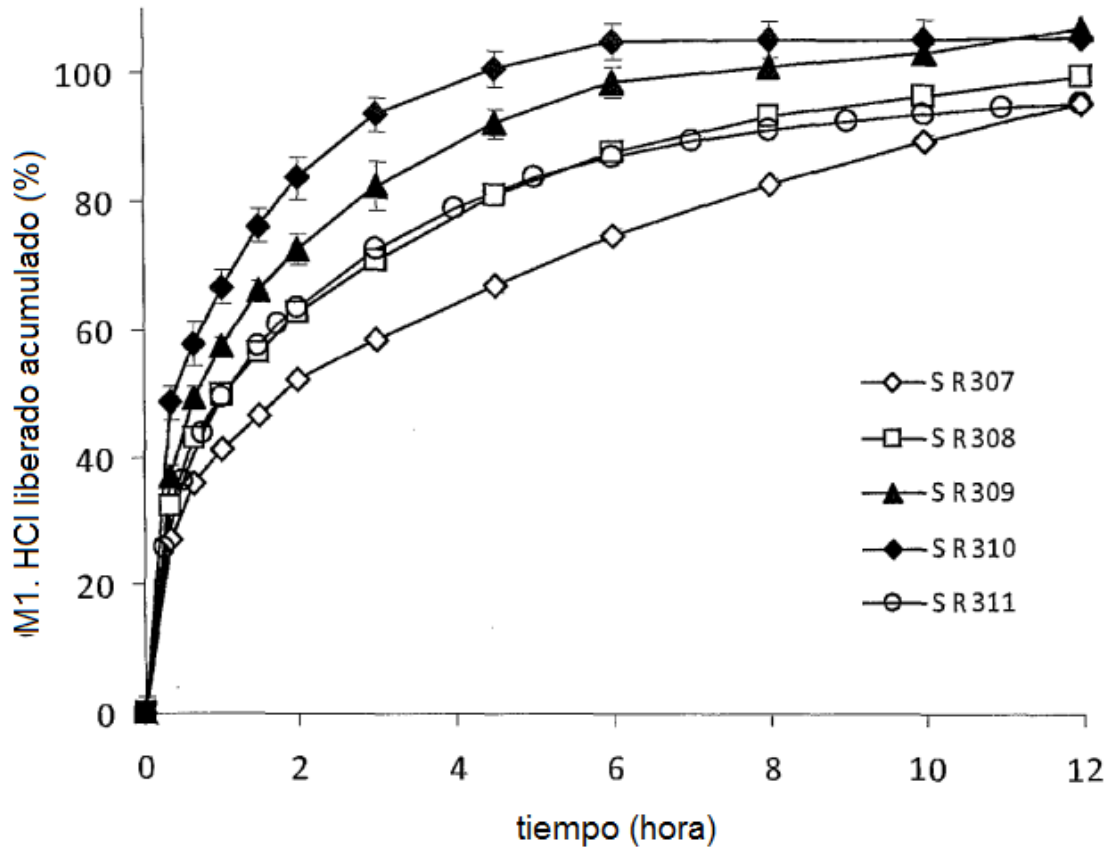


Figura 12

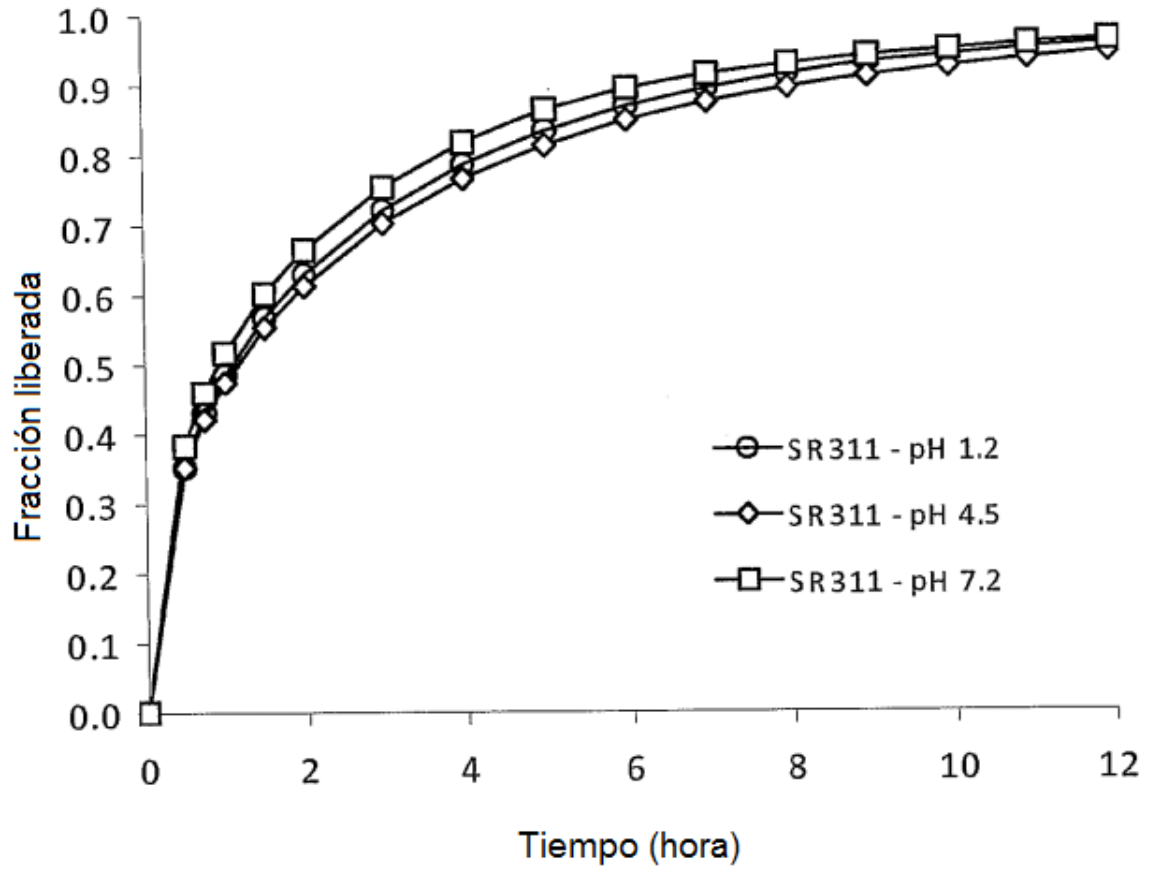


Figura 13

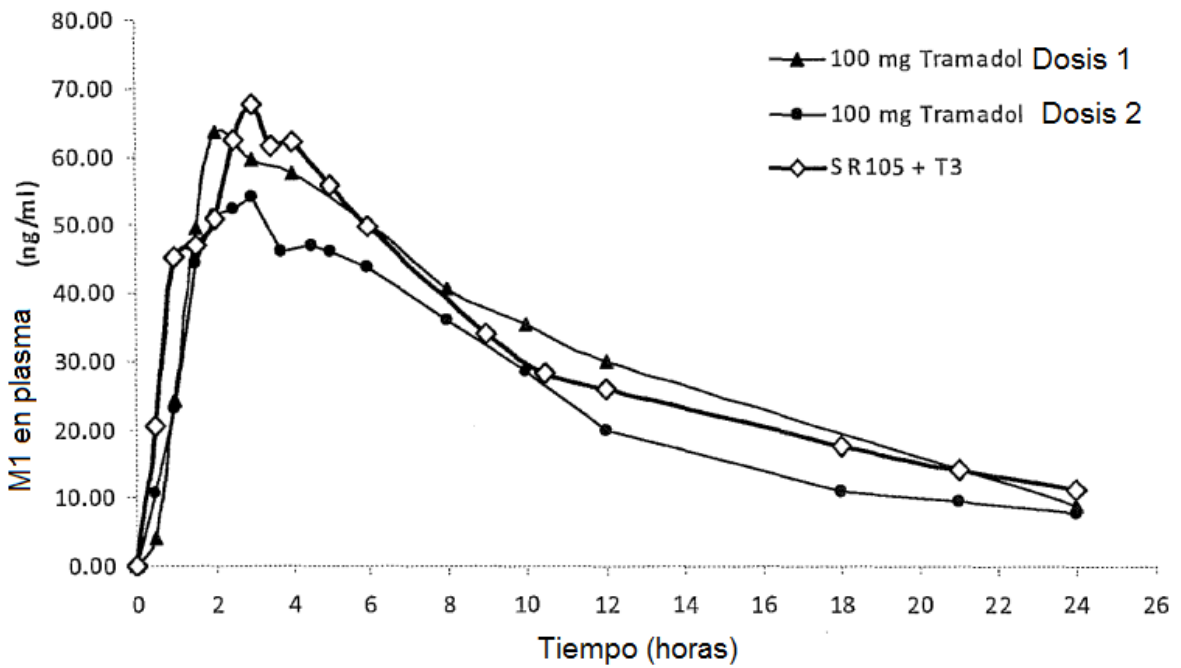
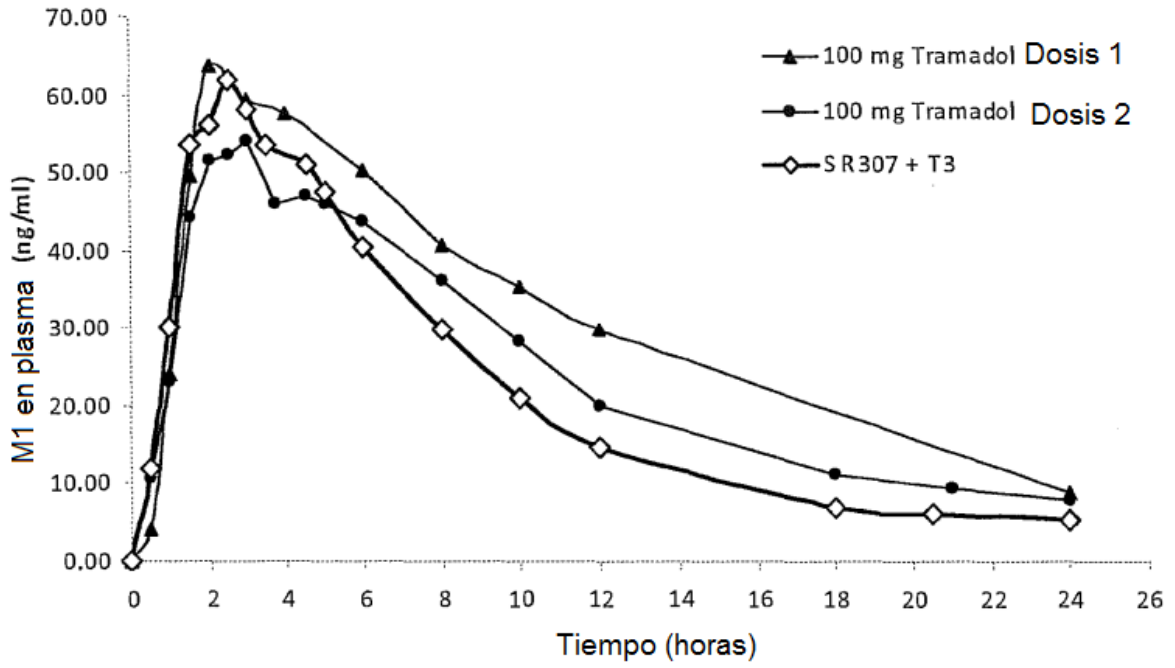


Figura 14

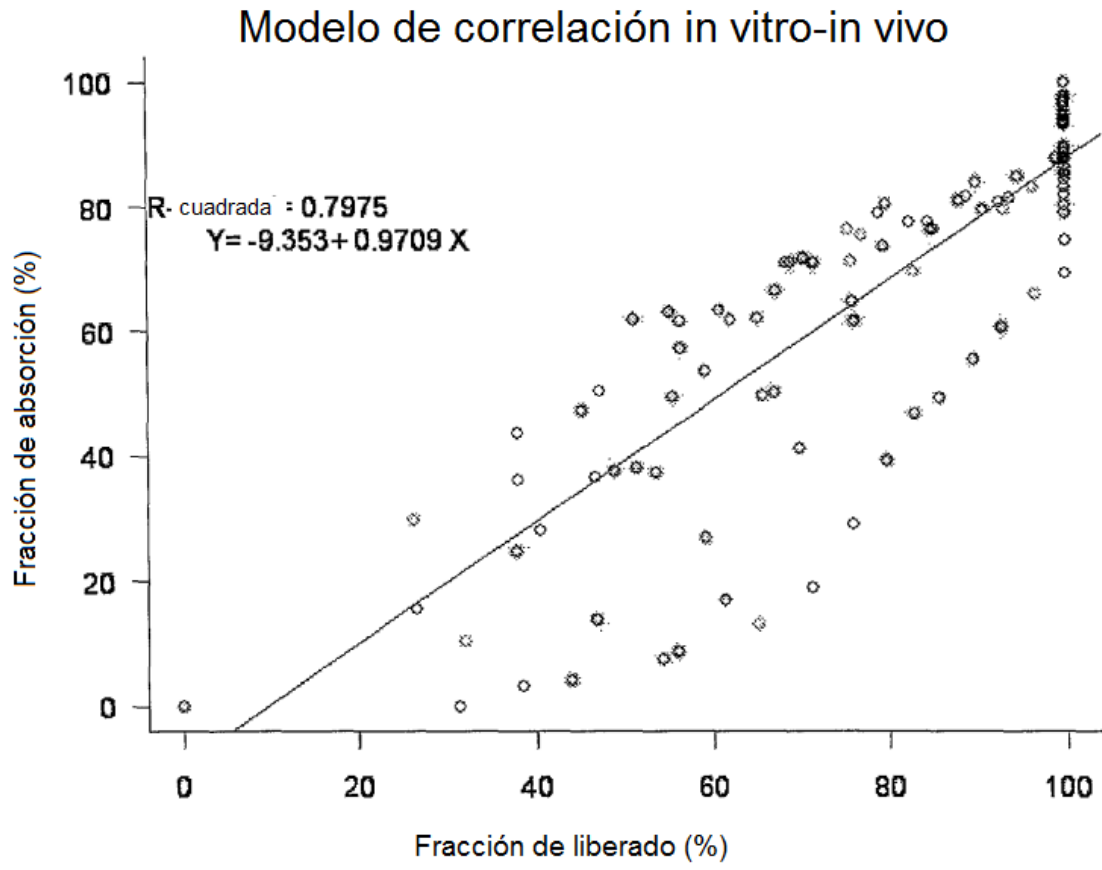


Figura 15

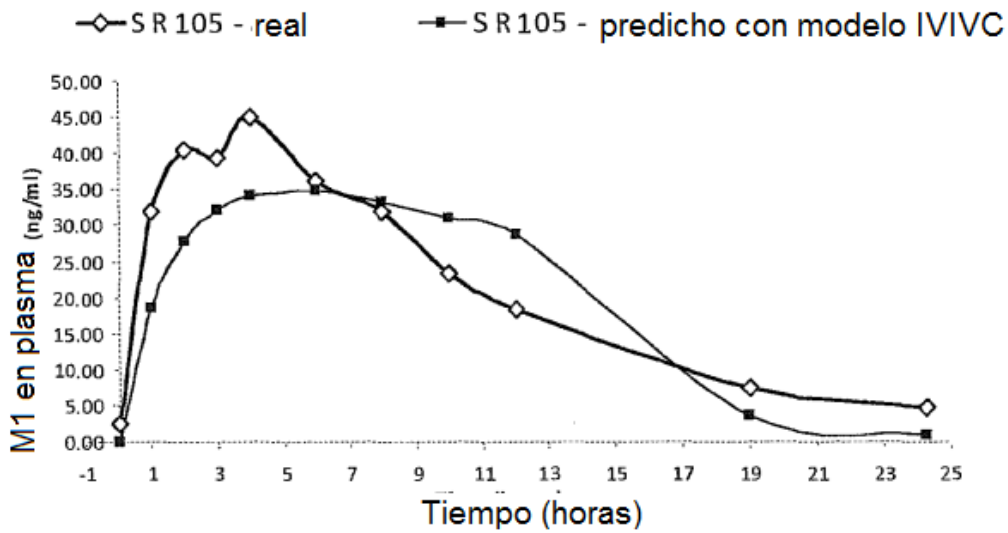
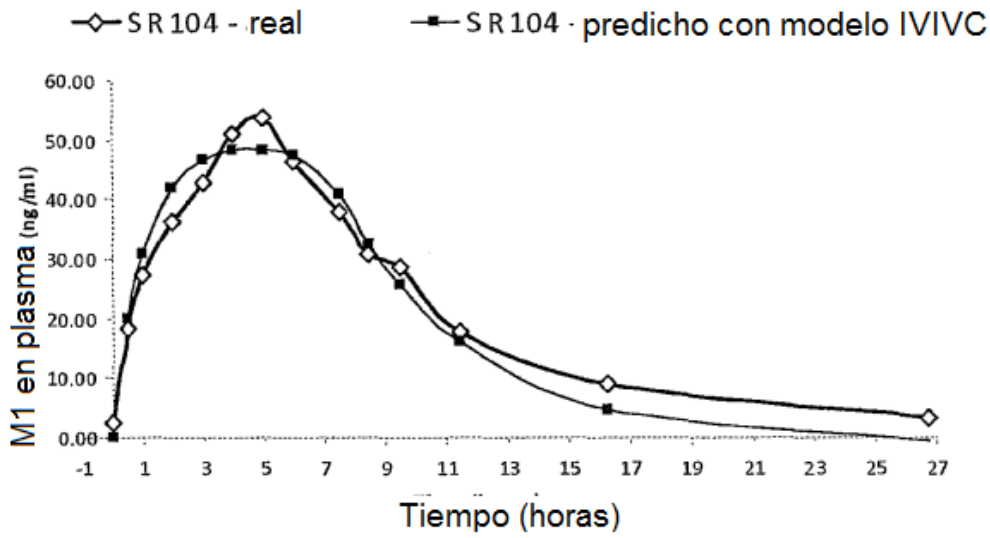
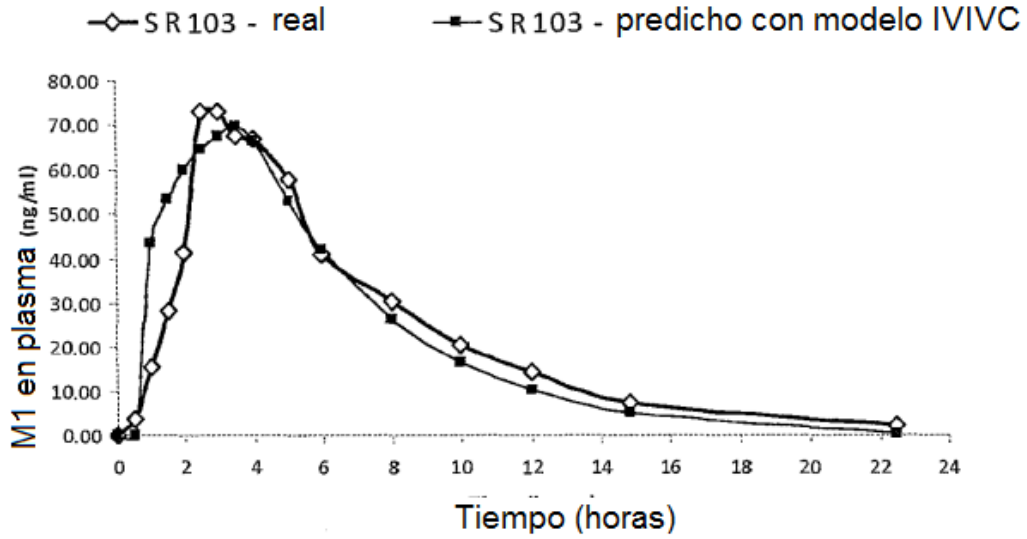


Figura 16

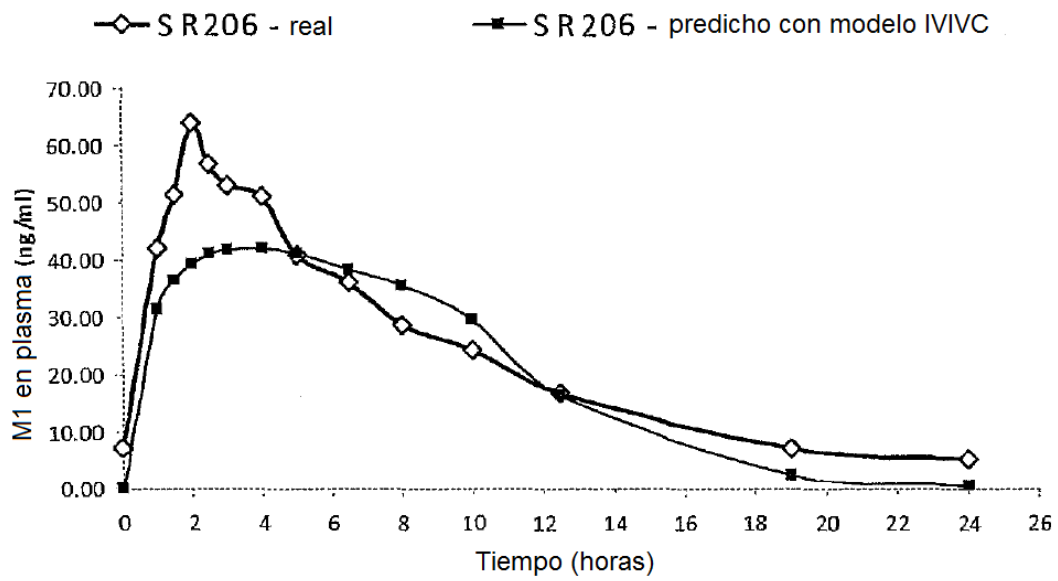
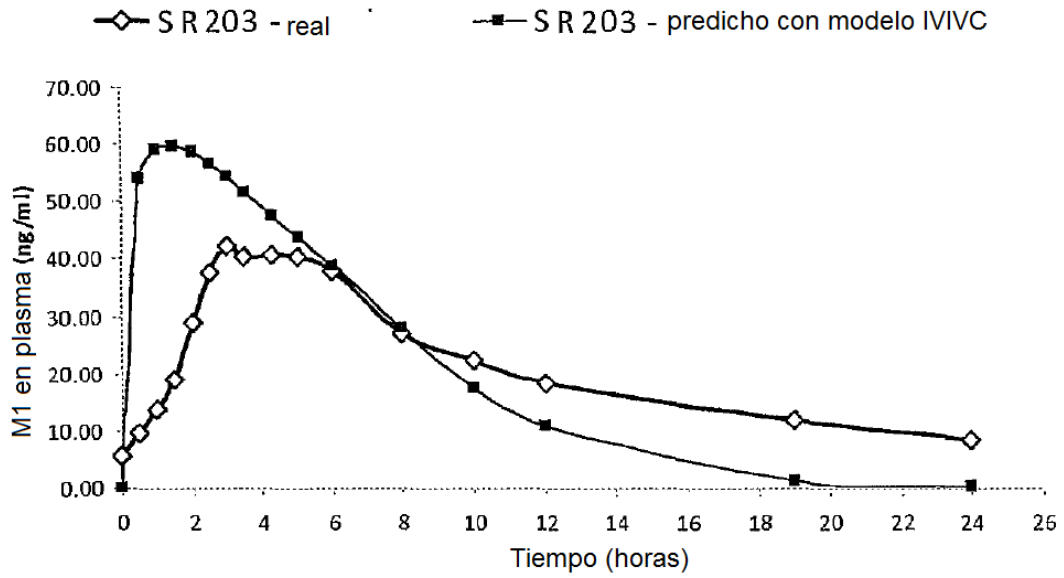


Figura 17

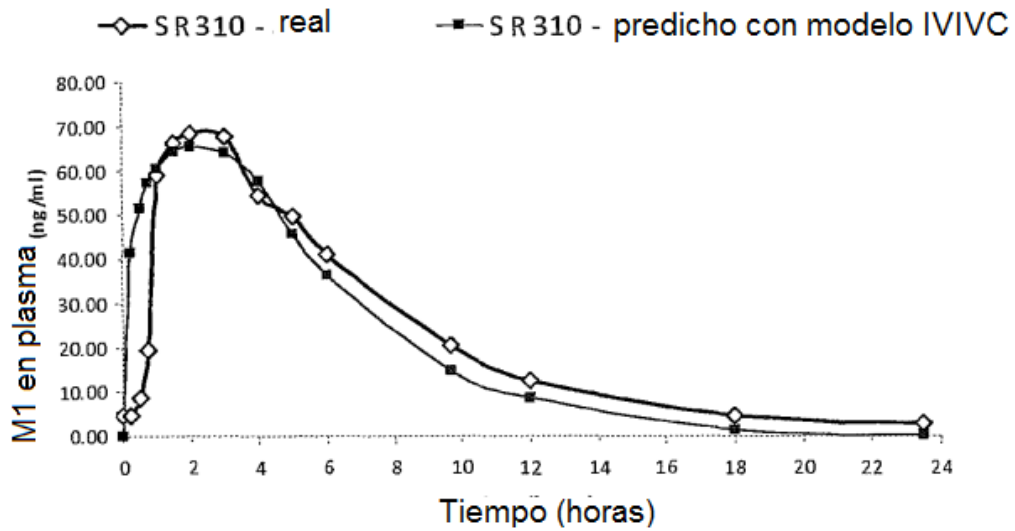
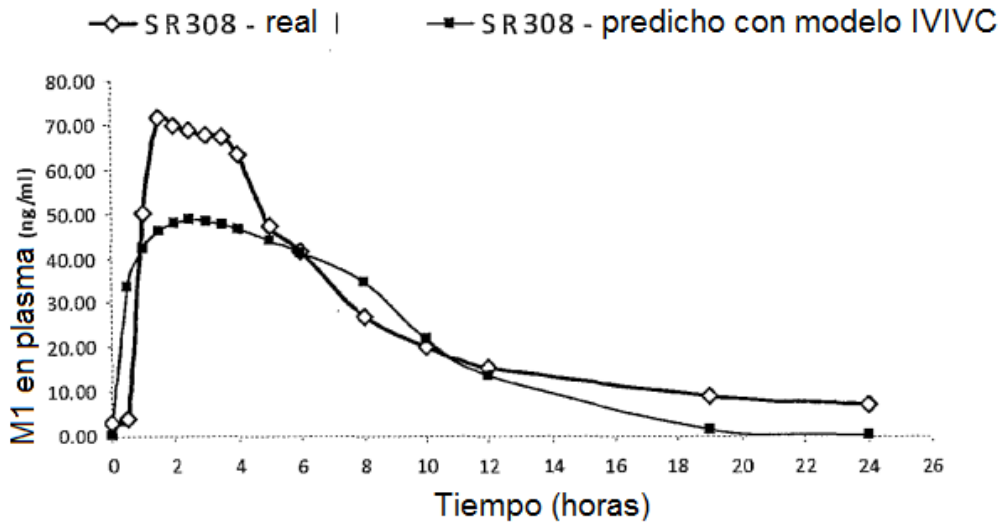
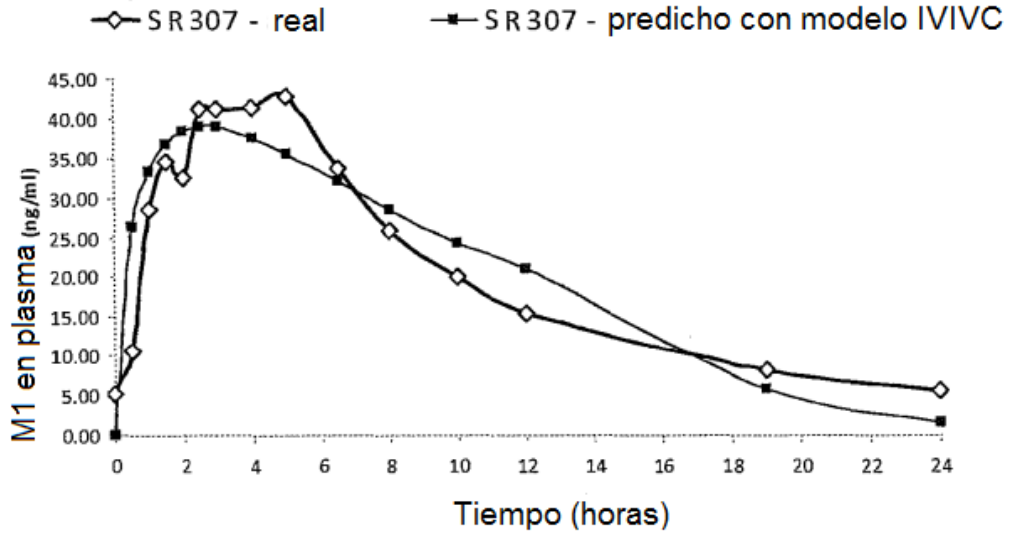


Figura 18

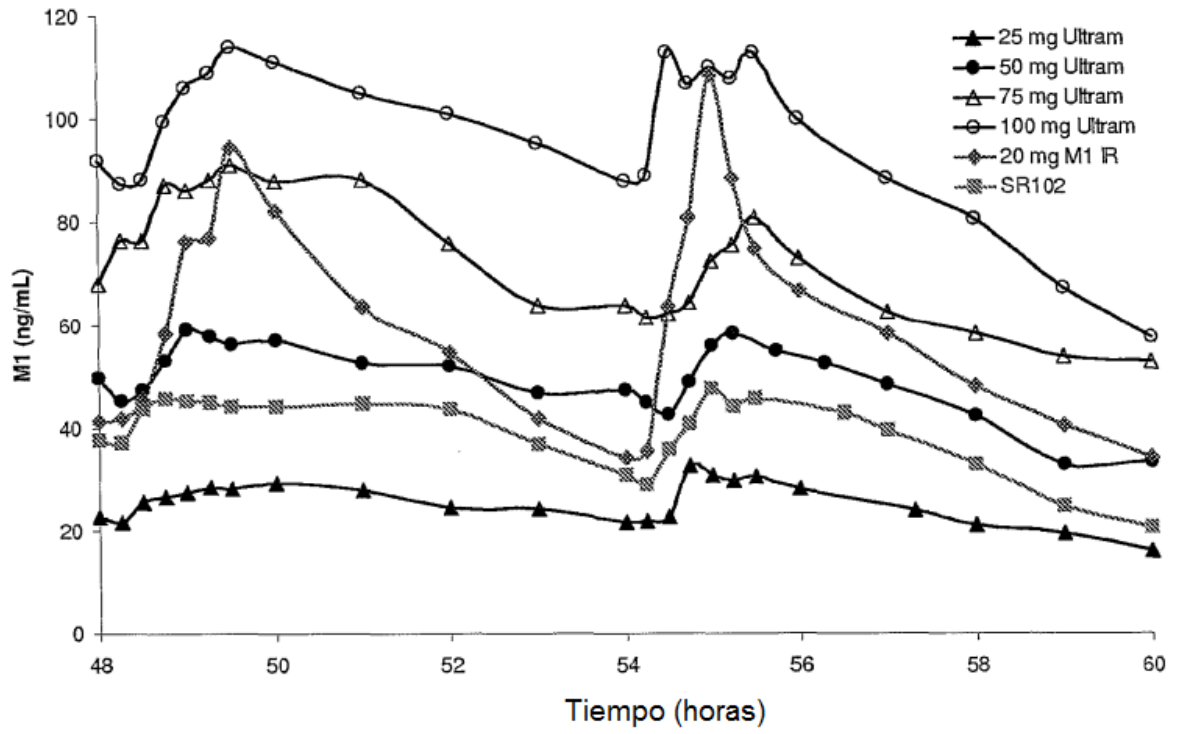


Figura 19

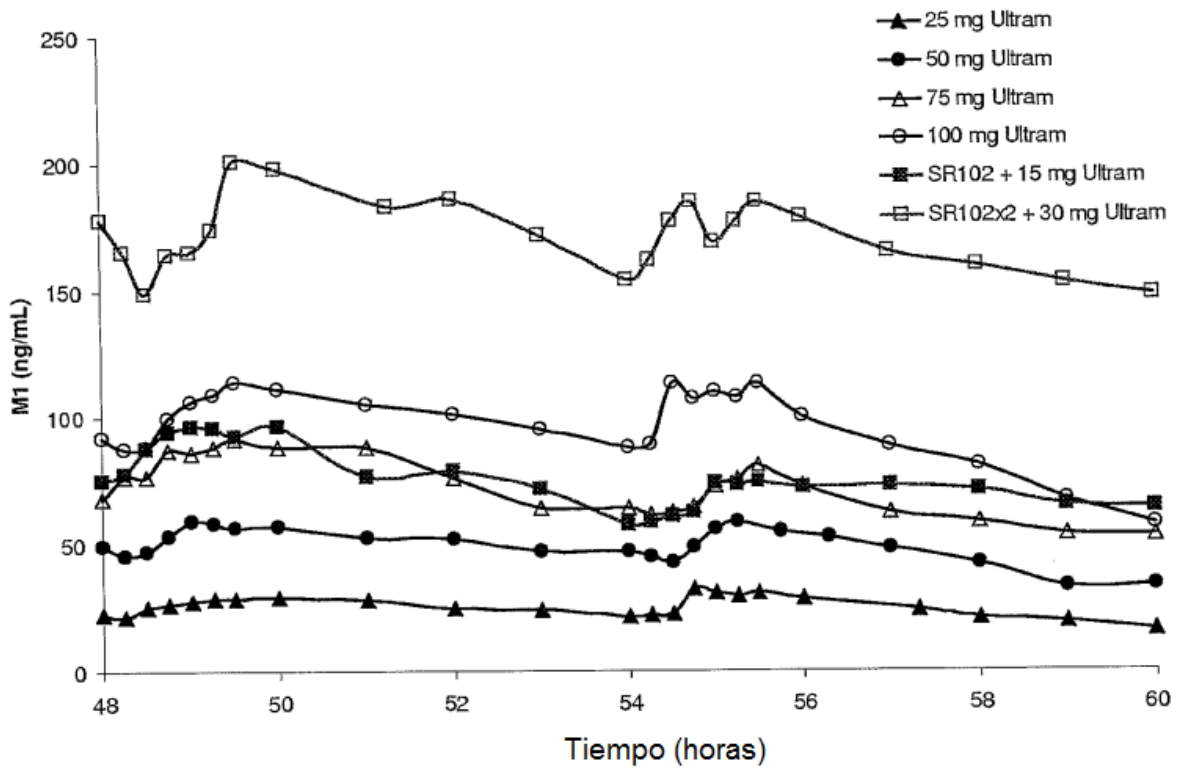
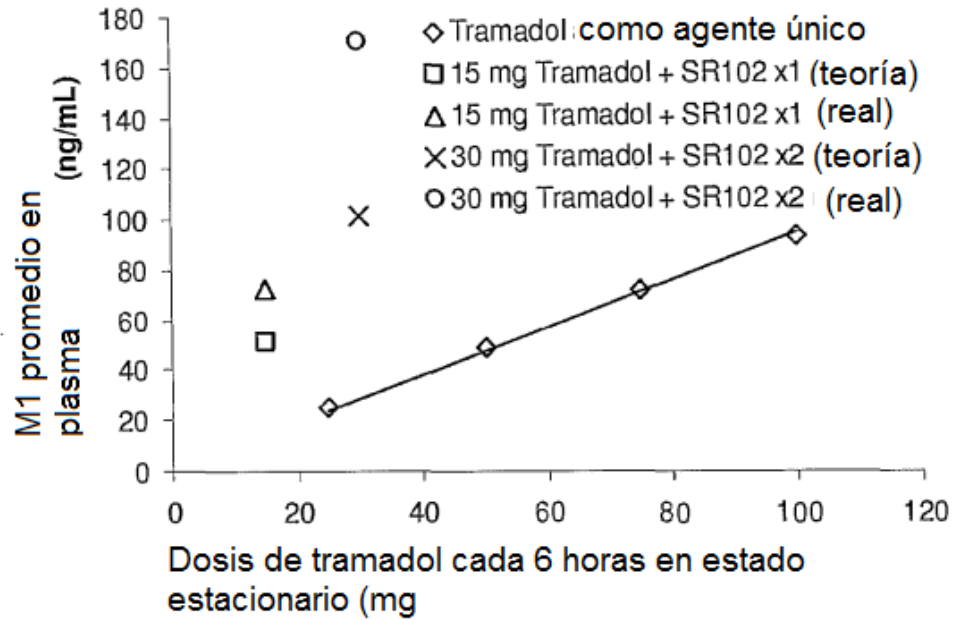


Figura 20

(A)



(B)

