

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 444**

51 Int. Cl.:

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.10.2007** **PCT/US2007/081589**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2008** **WO08051759**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2007** **E 07854106 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017** **EP 2089013**

54 Título: **Combinación de acetaminofeno con ibuprofeno para el tratamiento del dolor**

30 Prioridad:

20.10.2006 US 853509 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.01.2018

73 Titular/es:

JOHNSON & JOHNSON CONSUMER INC.
(100.0%)

199 Grandview Road
Skillman, NJ 08558, US

72 Inventor/es:

SWANN, JIM y
CUMMINS, PETER

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 651 444 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).

Combinación de acetaminofeno con ibuprofeno para el tratamiento del dolor

Descripción

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

10 **[0001]** Esta invención se refiere a formas de dosificación que comprenden agentes anti-inflamatorios no esteroideos y paracetamol. Los métodos para su uso también se revelan. Más específicamente, esta invención se refiere a formas de dosificación que comprenden combinaciones sinérgicas de ibuprofeno y paracetamol.

Descripción de la técnica relacionada

15 **[0002]** Numerosos productos antipiréticos y analgésicos se utilizan con frecuencia y/o prescriben ampliamente. Un tipo de producto de combinación antipirético/analgésico incluye derivados del ácido salicílico como la aspirina con paracetamol. De forma desfavorable, las formas de dosificación que incluyen derivados del ácido salicílico a menudo causan trastornos gástricos. Los trastornos gástricos tales como, por ejemplo, náuseas, gastralgia y malestar estomacal, también se han asociado con otros productos antiinflamatorios no esteroideos, como los que contienen
20 ibuprofeno, aunque en grados y frecuencia variables.

[0003] Un enfoque para suprimir estos efectos secundarios negativos ha sido la inclusión de un antiácido en la forma de dosificación. Véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos N° 5.409.709. Desventajamente, la fabricación de tales formas de dosificación se ha complicado por la necesidad de superar la incompatibilidad de estos
25 ingredientes.

[0004] En vista de estos efectos secundarios, por lo tanto sería beneficioso reducir la dosis única o dosis diaria máxima de dichos ingredientes activos contenidos en formas de dosificación, mientras que proporciona igual o mejor analgésico y/o efecto antipirético que la dosis única completa o dosis diaria completa de cualquiera de los
30 ingredientes activos contenidos en el mismo.

[0005] Es un objeto de la presente invención para reducir la probabilidad de efectos secundarios negativos que pueden estar asociados con el uso de tales ingredientes analgésicos o antipiréticos mediante la reducción de los niveles de tales ingredientes en la forma de dosificación a una cantidad que está por debajo de la dosis única completa o dosis diaria completa de cada ingrediente activo respectivo solo, pero que proporciona los efectos antipiréticos y/o analgésicos deseados o mejorados. Otros objetos, características y ventajas de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción detallada que se expone a continuación.

[0006] El documento WO 2006/004449 describe una combinación farmacéutica para el tratamiento del dolor que incluye aproximadamente 125 mg a aproximadamente 150 mg de ibuprofeno y aproximadamente 475 mg a aproximadamente 500 mg de paracetamol.

[0007] El documento EP 0012621 describe una composición farmacéutica para reducir el dolor que comprende diclofenaco, sulfato, fenbufina, naproxeno, kotoprofeno, indoprofeno o fenoprofeno junto con paracetamol.

45 RESUMEN DE LA INVENCION

[0008] La presente invención es como se define en las reivindicaciones adjuntas.

50 **[0009]** La presente invención se refiere a una preparación que comprende, que consiste en, y/o consiste esencialmente en a) un primer agente analgésico que consiste en una cantidad efectiva de ibuprofeno; isómeros, metabólicos, polimorfos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y mezclas de los mismos; y b) un segundo agente analgésico que consiste en una cantidad eficaz de paracetamol, isómeros, metabolitos, polimorfos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y mezclas de los mismos; donde el primer agente analgésico y el segundo agente analgésico son los únicos agentes analgésicos, y la relación en peso del primer agente analgésico (calculado como una base de ibuprofeno racémico) con respecto al segundo agente analgésico (calculado como una base de paracetamol) es de aproximadamente 1 parte para alrededor de 7,5 partes. Los
55 métodos para su uso también se revelan.

60 BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

[0010] La Figura 1 representa gráficamente el cambio en microvoltios (uV) como una indicación de la eficacia analgésica de cada tratamiento respectivo estudiado en el Ejemplo 1 usando la metodología LSEP.

65 DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

[0011] Se cree que un experto en la técnica puede, basándose en la descripción en el presente documento, utilizar la presente invención en su extensión más completa. Las siguientes realizaciones específicas deben interpretarse como meramente ilustrativas, y no limitativas del resto de la descripción de ninguna manera.

[0012] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto ordinario en la técnica a la que pertenece la invención. Como se usa en este documento, todos los porcentajes son en peso a menos que se especifique lo contrario. Además, todos los rangos establecidos en este documento pretenden incluir cualquier combinación de valores entre los dos puntos extremos, incluso.

[0013] Tal como se utiliza aquí, el término "forma de dosificación" se aplica a cualquier forma ingerible, incluyendo productos de confitería. En una realización, las formas de dosificación son composiciones sólidas, semisólidas o líquidas diseñadas para contener una cantidad predeterminada específica de un determinado ingrediente, por ejemplo, un ingrediente activo como se define a continuación. Las formas de dosificación adecuadas pueden ser sistemas de administración de fármacos, que incluyen los de administración oral, administración bucal, administración rectal, administración tópica, transdérmica o en la mucosa, o implantes subcutáneos, u otros sistemas de administración de fármacos implantados; o composiciones para administrar minerales, vitaminas y otros nutracéuticos, agentes de cuidado bucal, aromatizantes, y similares. En una realización, las formas de dosificación de la presente invención se consideran sólidas; sin embargo, pueden contener componentes líquidos o semisólidos. En otra realización, la forma de dosificación es un sistema administrado por vía oral para administrar un ingrediente farmacéutico activo al tracto gastrointestinal de un ser humano. En otra realización, la forma de dosificación es una tableta o un medicamento similar a una cápsula simulada, que opcionalmente puede contener un revestimiento. En otra realización, la forma de dosificación puede tener una porción compuesta por el primer agente analgésico y/o el segundo agente analgésico, por lo que dichos agentes se administran de una manera de liberación sostenida. También se describe una forma de dosificación que es un sistema "placebo" administrado por vía oral que contiene ingredientes farmacéuticamente inactivos, y la forma de dosificación está diseñada para tener el mismo aspecto que una forma de dosificación farmacéuticamente activa particular, tal como puede usarse para fines de control en estudios clínicos para probar, por ejemplo, la seguridad y eficacia de un ingrediente farmacéuticamente activo particular. En una realización, la forma de dosificación contiene todos los ingredientes activos dentro de las mismas formas sólidas, semisólidas o líquidas. En otra realización, la forma de dosificación contiene los ingredientes activos en una o más formas sólidas, semisólidas o líquidas.

[0014] Tal como se utiliza aquí, el término "preparación" o "dosis" se aplica a la forma de dosificación o formas necesarias para ser ingeridas por el paciente para que el paciente reciba la cantidad deseada de cada ingrediente activo contenido en el mismo.

[0015] "Tabletas", como se usa en el presente documento, se refiere a formas de dosificación sólidas comprimidas o moldeadas de cualquier forma o tamaño.

[0016] Como se usa en el presente documento, "moldeo por inyección" significará un proceso de formación de una forma de dosificación en una forma y tamaño deseados, en el que un material fluido, que está en forma fluida o fluida, entra en un molde, luego se solidifica en el molde mediante un cambio de temperatura (positiva o negativa) antes de retirarse del mismo. Por el contrario, "compresión", como se usa en el presente documento, significa un proceso de formación de una forma de dosificación en una forma y tamaño deseados en el que un material se compacta en una tableta entre las superficies de punzones mediante un aumento de presión antes de eliminarse de la misma.

[0017] Como se usa en el presente documento, "base de ibuprofeno racémico" significa una mezcla equivalente de estereoisómeros de ibuprofeno (R) y (S), más específicamente, una mezcla de aproximadamente 50% (R)-ibuprofeno y aproximadamente 50% (S)-ibuprofeno, y "base de paracetamol" significa acetaminofeno calculado como un ácido no libre o forma de sal de paracetamol.

[0018] La presente invención se dirige a una dosis de preparación que comprende un primer agente analgésico que consiste en ibuprofeno, e isómeros farmacéuticamente aceptables, metabolitos, ésteres, polimorfos, y/o sales de los mismos y mezclas de los mismos; y un segundo agente analgésico que consiste en acetaminofén, isómeros, ésteres, metabolitos, polimorfos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos, que se administran por vía oral en una relación en peso del primer agente analgésico (calculado en términos de una base racémica de ibuprofeno) a un segundo agente analgésico (calculado en términos de una base de paracetamol) de aproximadamente 1 parte a aproximadamente 7,5 partes. El primer y segundo agentes analgésicos son los únicos agentes analgésicos o los únicos agentes activos en la dosis o preparación.

[0019] En un aspecto de la descripción, la dosis o la preparación contiene un primer agente analgésico que consiste en una isómeros farmacéuticamente aceptables, metabolitos, ésteres, polimorfos, y/o sales de AINE; y mezclas de los mismos; y un segundo agente analgésico que consiste en acetaminofeno, isómeros, ésteres, metabolitos, polimorfos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y mezclas de los mismos, que se administran por vía oral en una proporción del primer agente analgésico (calculado como el porcentaje de la dosis máxima de

analgésico adulta de dicha base de AINE) a un segundo agente analgésico (calculado como el porcentaje de la dosis máxima de analgésico adulta de la base de paracetamol) de aproximadamente 12 - 37: aproximadamente 87 - 62, es decir, por ejemplo, de aproximadamente 12,5 - 37,5: aproximadamente 87,5 - 62,5. En un aspecto, la relación de NSAID: APAP es de aproximadamente 25: aproximadamente 75. Opcionalmente, el primer y segundo agentes analgésicos son los únicos agentes analgésicos o los únicos agentes activos en la dosis o preparación.

[0020] Las dosis únicas adultas analgésicas máximas variarán dependiendo del ingrediente activo seleccionado. Tales dosis máximas de analgésicos en adultos para una indicación sin receta no incluyen exclusivamente: 1) ketoprofeno (25 mg); 2) naproxeno (440 mg de sodio de naproxeno, equivalentes a 400 mg de naproxeno); 3) ácido acetilsalicílico (aspirina) (1 g); y 4) APAP (1000 mg).

[0021] En una realización, una dosis de adulto contiene el primer agente analgésico y el segundo agente analgésico en cantidades eficaces para analgésicos y tratamientos antipiréticos, que comprende típicamente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg de ibuprofeno (como se calcula a partir de la base de ibuprofeno racémico) y aproximadamente 875 mg a aproximadamente 625 mg de paracetamol (calculado a partir de la base de paracetamol) por dosis, es decir, por ejemplo, aproximadamente 100 mg del primer agente analgésico y aproximadamente 750 mg del segundo agente analgésico por dosis.

[0022] La dosis que contiene el primer agente analgésico y el segundo agente analgésico se pueden administrar a una persona en necesidad de alivio analgésico a una frecuencia de aproximadamente cada dos a ocho horas.

[0023] Típicamente, las dosis orales de gama de acetaminofeno de aproximadamente 80 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos por dosis, con una dosis adulta típica, por vía oral, no prescripción de aproximadamente 1000 mg para el alivio analgésico máximo y con la dosificación cada cuatro a seis horas hasta un máximo de 4.000 mg por día. Las dosis orales de ibuprofeno van desde aproximadamente 50 miligramos a aproximadamente 800 miligramos, con una dosis oral ordinaria sin receta médica para adultos de aproximadamente 400 mg para el alivio analgésico máximo y con dosificación cada cuatro a seis horas hasta aproximadamente 1200 mg por día. Sin embargo, como resultado de la acción analgésica antipirética sinérgicamente mejorada de las formas de dosificación de la presente invención, las dosis orales de paracetamol e ibuprofeno utilizadas de acuerdo con la presente invención son menores en cantidad con relación a la cantidad de analgésicos usados en su respectiva dosificación común.

[0024] Los ejemplos de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) adecuados incluyen, pero no se limitan a derivados de ácido propiónico: por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, fluprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, suprofeno y similares; derivados de ácido acético: por ejemplo, indometacina, diclofenaco, sulindaco, tolmetina y similares; derivados del ácido fenámico: por ejemplo, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico y similares; derivados de ácido bifenilcarboxílico: por ejemplo, diflunisal, flufenisal y similares; y oxicams, por ejemplo, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, meloxicam y similares.

[0025] Los ejemplos de diversas formas de acetaminofén incluyen sales adecuadas, sales de metales alcalinos, de metales alcalinotérreos, ésteres de aminoácidos de paracetamol y ácidos libres de paracetamol como se menciona en la publicación WO9827931A2. Los ejemplos de sales de acetaminofeno adecuadas farmacéuticamente aceptables incluyen sales inorgánicas de paracetamol, que incluyen: sodio, calcio, litio, potasio, magnesio, cesio, amoníaco, ferroso, zinc, manganeso, aluminio, férrico, mangánico y similares, sales orgánicas de paracetamol. Con aminos primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, aminos sustituidas que incluyen aminos sustituidas de forma natural, aminos cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, trietilamina, tripropilamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, N-etilpiperidina, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglicamina, teobromina, prurinas, piperazina, piperidina, resinas de poliamina y similares, y mezclas de las mismas.

[0026] Las sales de lisinato de ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de ibuprofeno incluyen ibuprofeno, lisinato de dexibuprofeno, y de sodio y potasio de ibuprofeno. Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de ibuprofeno incluyen sales con metales alcalinotérreos, tales como magnesio, aluminio, hierro, zinc, cobre, níquel o cobalto, y sales de aminoácidos, particularmente las sales de aminoácidos básicas tales como lisina o arginina. Los ejemplos de formas adecuadas de ibuprofeno incluyen, pero no están limitados a, formas purificadas racémicas e individuales de isómeros (S)-ibuprofeno y (R)-ibuprofeno, incluyendo (S)-ibuprofeno-(S)-lisina, (S)-ibuprofeno-(R)-lisina, (R)-ibuprofeno-(S)-lisina y (R)-ibuprofeno-(R)-lisina y combinaciones de los mismos.

[0027] Las formas de dosificación adecuadas incluyen sólidos o líquidos. Las formas sólidas incluyen tabletas, cápsulas, cápsulas de gelatina blanda rellenas de líquido, cápsulas de gelatina dura rellena de líquido, cápsulas de gelatina blanda semisólidas o emulsionadas, cápsulas de gelatina dura semisólidas o emulsionadas, polvos, bolsitas y similares. Los líquidos adecuados incluyen suspensiones, soluciones, emulsiones y similares.

[0028] La dosis (por ejemplo, cantidad) del primer agente analgésico y el segundo agente analgésico usado en la

presente invención se pueden administrar en una forma de dosificación, o en una pluralidad de formas de dosificación. En una realización, la dosis puede estar compuesta por una forma de dosificación que contiene el primer agente analgésico y una segunda forma de dosificación que contiene el segundo agente analgésico. En otra realización, la dosis puede estar compuesta por una forma de dosificación que contiene tanto el primer como el segundo agente analgésico. En otra realización más, la dosis puede estar compuesta de una pluralidad de formas de dosificación, cada una de las cuales contiene tanto el primer como el segundo agente analgésico.

[0029] En otro aspecto de la descripción, la dosis puede incluir otros agentes analgésicos que incluyen, pero no se limitan a, inhibidores COX-2 tales como celecoxib, valdecoxib, meloxicam; codeína; oxicodona; hidrocodona; tramadol; diclofenaco; y combinaciones de los mismos.

[0030] En otro aspecto de la descripción, la dosis puede contener uno o más ingredientes activos distintos de un analgésico. "Ingredientes activos" o "agentes activos" como se usan en el presente documento, incluyen, por ejemplo, productos farmacéuticos, minerales, vitaminas y otros nutracéuticos, agentes de cuidado oral, aromatizantes y mezclas de los mismos. Los productos farmacéuticos adecuados incluyen agentes antiinflamatorios, antiartríticos, anestésicos, antihistamínicos, antitusígenos, antibióticos, antiinfecciosos, antivirales, anticoagulantes, antidepresivos, antidiabéticos, antieméticos, antiflatulentos, antifúngicos, antiespasmódicos, apetitosos, broncodilatadores, agentes cardiovasculares, agentes del sistema nervioso central, estimulantes del sistema nervioso central, descongestivos, diuréticos, expectorantes, agentes gastrointestinales, preparaciones para la migraña, productos para el mareo, mucopépticos, relajantes musculares, preparaciones para osteoporosis, polidimetilsiloxanos, agentes respiratorios, somníferos, agentes urinarios del tracto y mezclas de los mismos.

[0031] Los agentes de higiene bucal adecuados incluyen refrescantes del aliento, blanqueadores dentales, agentes antimicrobianos, minaralizadores de dientes, inhibidores de la caries dental, anestésicos tópicos, mucoprotectores, y similares.

[0032] Los aromatizantes adecuados incluyen mentol, menta, sabores de menta, sabores de frutas, chocolate, vainilla, aromas de chicle, aromas de café, aromas de licor y combinaciones y similares.

[0033] Acidulantes adecuados incluyen ácido málico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido acético, ácido benzoico, ácido ascórbico, y sus combinaciones y similares.

[0034] Los ejemplos de agentes gastrointestinales adecuados incluyen antiácidos tales como carbonato de calcio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido de aluminio, bicarbonato de sodio, carbonato de dihidroxialuminio de sodio; laxantes estimulantes, como bisacodilo, cáscara sagrada, dantron, sen, fenolfaleína, aloe, aceite de ricino, ácido ricinoleico, y ácido deshidrocólico, y mezclas de los mismos; antagonistas del receptor H², tales como famotidina, ranitidina, cimetadina, nizatidina; inhibidores de la bomba de protones tales como omeprazol o lansoprazol; citoprotectores gastrointestinales, tales como sucralfato y misoprostol; procinéticos gastrointestinales, tales como prucaloprida, antibióticos para H. Pylori, tales como claritromicina, amoxicilina, tetraciclina y metronidazol; antidiarreicos, tales como difenoxilato y loperamida; glicopirrolato; antieméticos, tales como ondansetrón, analgésicos, tales como mesalamina.

[0035] En otro aspecto de la descripción, el ingrediente activo se puede seleccionar entre bisacodilo, famotadina, ranitidina, cimetidina, prucaloprida, difenoxilato, loperamida, lactasa, mesalamina, bismuto, antiácidos, y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros, y mezclas de los mismos.

[0036] En otro aspecto de la descripción, el ingrediente activo puede ser seleccionado de pseudoefedrina, fenilpropanolamina, fenilefrina, clorfeniramina, dextrometorfano, difenhidramina, astemizol, terfenadina, fexofenadina, loratadina, desloratadina, doxilamina, norastemizol, cetirizina, guaifenesina, benzocaína, mentol, modafinilo, nifedipeno, sildenafil, mezclas de los mismos y sales, ésteres, isómeros y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables.

[0037] Los ejemplos de polidimetilsiloxanos adecuados, que incluyen, pero no están limitados a dimeticona y simeticona, son los descritos en la Patente de Estados Unidos N° 4.906.478.; 5.275.822; y 6,103,260. Como se usa en este documento, el término "simeticona" se refiere a la clase más amplia de polidimetilsiloxanos, que incluyen, pero no se limitan a simeticona y dimeticona.

[0038] En otro aspecto de la descripción, la dosis puede incluir ingredientes activos, incluyendo, pero no limitado a metocarbamol; dextrometorfano; fenilefrina; pseudoefedrina; doxilamina; guaifenesina; clorfeniramina; antiácidos tales como carbonato de calcio y similares; simeticona; ciclobenzaprina; cloroxazona; glucosamina; condroitina; y combinaciones de los mismos.

[0039] En una realización, la forma de dosificación está sustancialmente libre de antiácidos. Como se usa en el presente documento, "sustancialmente libre de antiácidos" significará que la forma de dosificación contiene menos de aproximadamente 0,05 partes en peso de antiácido en base a 1 parte en peso de la cantidad total del primer y segundo agente analgésico.

[0040] El ingrediente activo opcional o ingredientes están presentes en la forma de dosificación de la presente descripción en una cantidad terapéuticamente eficaz, que es una cantidad que produce la respuesta terapéutica deseada tras la administración oral y puede ser determinada fácilmente por un experto en la materia. Para determinar tales cantidades, se debe considerar el ingrediente activo particular que se administra, las características de biodisponibilidad del ingrediente activo, el régimen de dosificación, la edad y el peso del paciente, y otros factores, como se conoce en la técnica. En un aspecto, la forma de dosificación comprende al menos aproximadamente 85 por ciento en peso del ingrediente activo opcional, primer agente analgésico y segundo agente analgésico.

[0041] El primer agente analgésico, y segundo agente analgésico pueden estar presentes en la forma de dosificación en una variedad de formatos. Por ejemplo, estos componentes pueden estar dispersados a nivel molecular, por ejemplo, fundidos o disueltos, dentro de la forma de dosificación, o pueden estar en forma de partículas, que a su vez pueden estar recubiertas o no recubiertas. Las partículas pueden estar presentes en la cubierta y/o el núcleo de la forma de dosificación. Si el ingrediente activo está en forma de partículas, las partículas (ya sean revestidas o no) típicamente tienen un tamaño de partícula en promedio de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 2000 micrómetros. En una realización, tales partículas son cristales que tienen un tamaño de partícula en promedio de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 300 micrómetros, o aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 120 micrómetros. En otra realización más, las partículas son gránulos o gránulos que tienen un tamaño medio de partícula de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 2000 micrómetros, por ejemplo, de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 1000 micrómetros o de aproximadamente 100 micrómetros a aproximadamente 800 micrómetros.

[0042] En ciertas realizaciones en las que se desea la liberación modificada del ingrediente activo, el primer agente analgésico, y segundo agente analgésico puede estar opcionalmente revestido con un revestimiento modificador de la liberación conocida. Esto proporciona ventajosamente una herramienta adicional para modificar el perfil de liberación del ingrediente activo a partir de la forma de dosificación. Por ejemplo, la forma de dosificación puede contener partículas recubiertas de uno o más ingredientes activos, en los que el recubrimiento de partículas confiere una función modificadora de la liberación, como es bien conocido en la técnica. Ejemplos de revestimientos modificadores de la liberación adecuados para partículas se describen en las patentes de los Estados Unidos números 4.173.626; 4.863.742; 4.980.170; 4.984.240; 5.286.497; 5.912.013; 6.270.805; y 6.322.819. También se pueden emplear ingredientes activos de liberación modificada comercialmente disponibles. Por ejemplo, las partículas de acetaminofeno, que están encapsuladas con polímeros modificadores de la liberación mediante un proceso de coaccervación, se pueden usar en la presente invención. Dicho acetaminofén encapsulado en coaccervación está disponible comercialmente de, por ejemplo, Eurand America, Inc. o Circa Inc.

[0043] Si el primer agente analgésico, o segundo agente analgésico tiene un sabor objetable, y la forma de dosificación está destinada a ser masticada o desintegrada en la boca antes de tragar, estos componentes pueden estar recubiertos con un recubrimiento enmascarador del sabor, como se conoce en el arte. Ejemplos de revestimientos enmascaradores de sabor adecuados se describen, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos N° 4.851.226; 5.075.114; y 5.489.436. También se pueden emplear ingredientes activos enmascarados en sabor comercialmente disponibles. Por ejemplo, las partículas de paracetamol, que se encapsulan con etilcelulosa u otros polímeros mediante un proceso de coaccervación, se pueden usar en la presente invención. Dicho acetaminofén encapsulado en coaccervación está disponible comercialmente en Eurand America, Inc. o Circa Inc. Se conocen bien en la técnica métodos adicionales adecuados para aplicar recubrimientos con enmascaramiento del sabor e incluyen, pero sin limitación, recubrimiento en lecho fluido, coaccervación compleja, secado por pulverización y coagulación por pulverización como se describe en, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos números 4.851.226. 5.653.993. 5.013.557 y 6.569.463, respectivamente.

[0044] El primer agente analgésico, y segundo agente analgésico son típicamente capaces de disolución tras el contacto con un fluido tal como agua, ácido del estómago, fluido intestinal o similar. En una realización, las características de disolución de estos componentes cumplen las especificaciones de USP para tabletas de liberación inmediata que contienen el ingrediente activo. En realizaciones en las que se desea que estos componentes se absorban en la circulación sistémica de un animal, el primer agente analgésico, el segundo agente analgésico y el ingrediente o ingrediente activo opcional deberían poder disolverse al contacto con un fluido tal como agua. Fluido gástrico, fluido intestinal o similar. En una realización, las características de disolución de estos componentes cumplen las especificaciones de USP para tabletas de liberación inmediata que contienen el ingrediente activo. Por ejemplo, para tabletas de paracetamol, USP 24 especifica que en tampón de fosfato pH 5.8, usando el aparato 2 de USP (paletas) a 50 rpm, al menos 80% del acetaminofeno contenido en la forma de dosificación se libera 30 minutos después de la dosificación, y para tabletas de ibuprofeno, la USP 24 especifica que en tampón de fosfato a pH 7,2, usando el aparato 2 de USP (paletas) a 50 rpm, al menos el 80% del ibuprofeno contenido en la forma de dosificación se libera a los 60 minutos después de la dosificación. Ver USP 24, 2000 Version, 19 - 20 y 856 (1999). En otra realización, las características de disolución del primer agente analgésico y del segundo agente analgésico pueden modificarse, por ejemplo, controladas, sostenidas, extendidas, retardadas, prolongadas o retardadas.

[0045] En una realización, el núcleo puede comprender también, opcionalmente, un sub-núcleo (que también se puede denominar como un "insertar"), que puede estar hecho por cualquier método, por ejemplo compresión o

moldeo, y que puede contener opcionalmente el primer agente analgésico y/o el segundo agente analgésico.

[0046] El núcleo (o sustrato) puede ser cualquier forma sólida o semi-sólida. Como se usa en el presente documento, "sustrato" se refiere a una superficie o soporte subyacente, sobre el que reside o actúa otra sustancia, y "núcleo" se refiere a un material, que está al menos parcialmente envuelto o rodeado por otro material. En una realización, el núcleo comprende un sólido, por ejemplo, el núcleo puede ser una tableta comprimida o moldeada, una cápsula dura o blanda, un supositorio o una forma de confitería, tal como una composición a base de pastilla, turrón, caramelo, fondant o grasa. En ciertas otras realizaciones, el núcleo puede estar en forma de un semisólido o un líquido en la forma de dosificación terminada.

[0047] El núcleo de la presente invención se pueden preparar por cualquier método adecuado, incluyendo, por ejemplo por compresión y moldeo, y dependiendo del método por el que se hace, típicamente comprende ingrediente activo y una variedad de excipientes, es decir, ingredientes inactivos que puede ser útil para conferir propiedades físicas deseadas al núcleo de dosificación.

[0048] En realizaciones en las que el núcleo es una forma de dosificación comprimida, por ejemplo, una tableta comprimida, el núcleo puede obtenerse a partir de un polvo comprimido. El polvo puede contener un ingrediente activo y opcionalmente comprende diversos excipientes, tales como aglutinantes, disgregantes, lubricantes, cargas y similares, como es convencional, o el polvo puede comprender otro material particulado de naturaleza medicinal o no medicinal, tal como mezclas de placebo inactivas para tabletas, mezclas de confitería, y similares. Una formulación particular comprende un ingrediente activo, como un excipiente, un material comprimible que se deforma plásticamente y, opcionalmente, otros excipientes, tales como desintegrantes y lubricantes, y se describe con más detalle en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 20030068373. Durante la compresión, la deformación plástica deformable el material asume la forma del microrelieve desde la superficie superior y/o inferior del punzón.

[0049] Materiales adecuados compresibles de deformación plástica para estas realizaciones incluyen, pero no se limitan a: celulosa microcristalina, ceras, grasas, mono- y di-glicéridos, derivados y mezclas de los mismos, y similares. En ciertas realizaciones, en las que el material comprimible que se deforma plásticamente se hace fundir y se absorbe en la tableta, el material comprimible que se deforma plásticamente puede seleccionarse de materiales comprimibles deformables plásticamente de bajo punto de fusión, tales como deformación plástica de ceras en polvo comprimibles, tales como cera de goma laca y cera microcristalina, polietilenglicol y mezclas de los mismos.

[0050] Las cargas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, hidratos de carbono solubles en agua compresibles, tales como azúcares, que incluyen dextrosa, sacarosa, isomaltulose, fructosa, maltosa, y lactosa, polidextrosa, alcoholes de azúcar, que incluyen manitol, sorbitol, isomalt, maltitol, xilitol, eritritol, hidrolizados de almidón, que incluyen dextrinas, y maltodextrinas, y similares, materiales deformables plásticamente insolubles en agua tales como celulosa microcristalina u otros derivados celulósicos, materiales de fractura frágiles insolubles en agua tales como fosfato dicálcico, fosfato tricálcico y similares y mezclas de los mismos.

[0051] Los aglutinantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes secos tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulose, y similares; aglutinantes húmedos tales como polímeros solubles en agua, incluyendo hidrocoloides tales como alginatos, agar, goma guar, algarrobo, carragenina, tara, goma arábica, tragacanto, pectina, xantano, gellan, maltodextrina, galactomanano, pusstulan, pululano, laminarina, escleroglucano, goma arábica, inulina, pectina, whelan, rhamsan, zooglan, metilano, quitina, ciclodextrina, quitosano, polivinilpirrolidona, productos celulósicos, almidones y similares; y derivados y mezclas de los mismos.

[0052] Los disgregantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidón glicolato sódico, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa reticulada, almidones, celulosa microcristalina, y similares.

[0053] Los lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos grasos de cadena larga y sus sales, tales como estearato de magnesio y ácido esteárico, talco y ceras.

[0054] Los deslizantes adecuados incluyen, pero sin limitación, dióxido de silicio coloidal y similares.

[0055] En realizaciones en las que el núcleo se prepara mediante compresión, el núcleo también puede incorporar adyuvantes farmacéuticamente aceptables, que incluyen, entre otros, conservantes, edulcorantes de alta intensidad, como aspartamo, potasio de acesulfamo, ciclamato, sacarina, sucralosa y similares; y otros edulcorantes tales como dihidroalconas, glicirrizina, Monellin™, esteviósido, Talin™, y similares; sabores, antioxidantes, surfactantes y colorantes.

[0056] En ciertas realizaciones, el núcleo se prepara como un comprimido de multicapa opcionalmente rodeada por una porción envuelta. En una realización, el núcleo se prepara como una tableta de dos capas en la que se incluye un analgésico en una capa y el segundo analgésico se incluye en una segunda capa.

[0057] En una realización, la forma de dosificación tiene 2 o más porciones de núcleo separadas por una capa de

cáscara. En una realización, la primera porción de núcleo contiene el primer agente analgésico y la segunda porción de núcleo contiene el segundo agente analgésico, tal como el tipo de forma de dosificación al que se hace referencia en la solicitud de patente de Estados Unidos US20030235616A1.

[0058] En otra realización más de la invención, las formas de dosificación de esta invención comprenden un núcleo hecho de una mezcla de polvos que tienen un tamaño medio de partícula de aproximadamente 50 micras a aproximadamente 500 micras. En una realización, el ingrediente activo tiene un tamaño medio de partícula de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 500 micrómetros. En otra realización, al menos un excipiente tiene un tamaño medio de partícula de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 500 micrómetros, por ejemplo, aproximadamente 100 a aproximadamente 500 micrómetros. En una de tales realizaciones, un excipiente principal, es decir, un excipiente que comprende al menos 50% en peso del núcleo, tiene un tamaño medio de partícula de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 500 micrómetros, por ejemplo de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 micrómetros. Las partículas en este rango de tamaño son particularmente útiles para los procesos de compresión directa.

[0059] En una realización de la invención, el núcleo puede ser una tableta directamente comprimida hecha de un polvo que está sustancialmente libre de ligantes poliméricos solubles en agua y polímeros hidratados. Esta composición es ventajosa para el mantenimiento de un perfil de disolución de liberación inmediata, minimizar los costes de proceso y del material, y la disponibilidad para la estabilidad física y química óptima de la forma de dosificación.

[0060] En realizaciones en las que el núcleo se prepara por compresión directa, los materiales que comprenden el núcleo, por ejemplo, el ingrediente o ingredientes activos y excipientes, se pueden mezclar juntos, por ejemplo como polvos secos, y se introducen en una cavidad de un aparato que aplica presión a formar un núcleo. Cualquier aparato de compactación adecuado puede ser utilizado, incluyendo por ejemplo un compactador de rodillo, tal como un Chilsonator o rodillo de la gota; o una prensa de comprimidos convencional. En una realización, el núcleo puede estar formado por compactación usando una prensa de comprimidos giratoria tal como se conoce en la técnica. En general, un volumen medido de polvo se introduce en una cavidad de matriz de la prensa de comprimidos rotatoria, y la cavidad gira como parte de una "tabla de morir" de la posición de llenado a una posición de compactación. En la posición de compactación, el polvo se compacta entre un límite superior y un punzón inferior, entonces el comprimido resultante se empuja desde la cavidad del troquel por el punzón inferior. Ventajosamente, el procedimiento de compresión directa permite la minimización o eliminación de aglutinantes solubles en agua, no sacáridos poliméricos tales como polivinilpirrolidona, alginatos, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, y similares, que podrían tener un efecto negativo en la disolución.

[0061] En otra realización, el núcleo se puede preparar por los métodos de compresión y aparatos descritos en la solicitud de patente de Estados Unidos nº de publicación 20040156902. Específicamente, el núcleo se puede fabricar utilizando un módulo de compresión giratorio que comprende una zona de llenado, zona de inserción, zona de compresión, zona de expulsión, y zona de purga en un solo aparato que tiene una construcción de doble fila de matriz como se muestra en la Figura 6 de la publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos Nº 20040156902. Las matrices del módulo de compresión pueden entonces ser llenadas usando la asistencia de un vacío, con filtros. La zona de purga del módulo de compresión incluye un sistema de recuperación de polvo opcional para recuperar el exceso de polvo de los filtros y devolver el polvo a los troqueles.

[0062] En otra realización, el núcleo se puede preparar por un método de granulación en húmedo, en el que el ingrediente o ingredientes activos, los excipientes apropiados, y una solución o dispersión de un aglutinante en húmedo (por ejemplo, una pasta de almidón cocido acuoso, o solución de polivinilo pirrolidona) puede ser mezclado y granulado. El aparato adecuado para la granulación en húmedo incluyen bajo cizallamiento, por ejemplo, mezcladores planetarios, mezcladores de alto cizallamiento, y las camas de fluidos, incluyendo lechos fluidos rotativos. El material granulado resultante se puede secar y, opcionalmente, mezclados en seco con otros ingredientes, por ejemplo, adyuvantes y/o excipientes tales como, por ejemplo, lubricantes, colorantes, y similares. La mezcla seca final es entonces adecuada para la compresión por los métodos descritos en el párrafo anterior.

[0063] Los métodos para la compresión directa y procedimientos de granulación húmeda son conocidos en la técnica, y se describen en detalle en, por ejemplo, Lachman, et al., La Teoría y Práctica de Farmacia Industrial, capítulo 11 (3ª ed. 1986).

[0064] La cáscara se puede aplicar a través de cualquier medio conocido en la técnica, tales como, por ejemplo, revestimiento por pulverización como se describe en, la Patente de Estados Unidos Nº 4.683.256.; 4.543.370; 4.643.894; 4.828.841; 4.725.441; 4.802.924; 5.630.871; y 6.274.162; recubrimiento por inmersión como se describe en la Patente de Estados Unidos Nº 5.089.270.; 5.213.738; 4.820.524; 4.867.983; y 4.966.771; o moldeo por inyección como se describe en, la solicitud de EE.UU. 2003-0219484 A1.

[0065] En una realización, la cáscara o núcleo también se pueden preparar mediante moldeo por inyección de fraguado térmico utilizando el método y aparato en el que el molde se mantiene a aproximadamente una temperatura constante tal como se describe en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos Nº

20030124183. En esta forma de realización, la primera porción o núcleo puede estar formado mediante la inyección de un material de partida en forma capaz de fluir en una cámara de moldeo. El material de partida puede comprender un ingrediente activo y un material térmicamente sensible, que se introduce en el molde a una temperatura por encima de la temperatura de transición vítrea o conjunto de temperatura del material térmicamente sensible, pero por debajo de la temperatura de descomposición del ingrediente activo. El material de partida se enfría a continuación y se solidifica en la cámara de moldeo en una forma en forma deseada (es decir, la forma del molde). El material de partida, cuando a una temperatura que es mayor que su temperatura de transición vítrea o su temperatura de endurecimiento, es suficientemente fluida para ser inyectada o bombeada en la cámara de moldeo fácilmente.

[0066] Como se usa en este documento, "material térmicamente sensible" incluirá materiales que, a medida que aumenta la temperatura aplicada al material, se convierten en más suave, y como la temperatura aplicada se reduce, los materiales por el contrario se vuelve más difícil y tienen flujo reducido. En el caso de geles, "temperatura de ajuste" significará la temperatura a la que un material formador de gel se solidifica rápidamente a través del proceso de gelificación.

[0067] En otra realización, la cáscara o núcleo pueden prepararse mediante moldeo por inyección de ciclo térmico usando el método y aparato, en la que se cicla el molde entre al menos dos temperaturas, tal como se describe en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 20030086973. En esta forma de realización, la primera parte o núcleo puede estar formado mediante la inyección de un material de partida en forma capaz de fluir en una cámara de moldeo calentado. El material de partida puede comprender un ingrediente activo y un material termoplástico a una temperatura por encima de la temperatura de transición vítrea o ajustar la temperatura del material térmicamente sensible, pero por debajo de la temperatura de descomposición del ingrediente activo. El material de partida se enfría a continuación y se solidifica en la cámara de moldeo en una forma en forma deseada (es decir, la forma del molde).

[0068] De acuerdo con cualquiera de estos métodos de moldeo, el material de partida debe estar en forma fluida. Por ejemplo, puede comprender partículas sólidas suspendidas en una matriz fundida, tales como una matriz de polímero. Alternativamente, el material de partida puede estar completamente fundido o en forma de una pasta. En una realización, el material de partida puede comprender un ingrediente activo disuelto en un material fundido. Alternativamente, el material de partida puede hacerse mediante la disolución de un sólido en un disolvente, que disolvente puede ser entonces evaporado a partir del material de partida después de haber sido moldeado.

[0069] El material de partida puede comprender cualquier material comestible que sea deseable incorporar en una forma conformada, incluyendo ingredientes activos tales como los ingredientes activos descritos anteriormente con respecto al núcleo, productos nutricionales, vitaminas, minerales, sabores, edulcorantes, y similares. Típicamente, el material de partida comprende un ingrediente activo y un material térmicamente sensible. El material térmicamente sensible puede ser cualquier material comestible que es fluido a una temperatura entre aproximadamente 37°C y aproximadamente 250°C, y que es un sólido o semi-sólido a una temperatura entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 35°C. Cuando se está en el estado líquido o fluido, el material de partida capaz de fluir puede comprender un componente disuelto o fundido, y, opcionalmente, un disolvente tal como por ejemplo agua o disolventes orgánicos, o combinaciones de los mismos. El disolvente puede eliminarse parcialmente o sustancialmente por secado.

[0070] Materiales de partida fluidos adecuados incluyen, pero no están limitados a los materiales térmicamente sensibles tales como polímeros formadores de película, polímeros gelificantes, hidrocoloides, materiales hidrófobos de bajo punto de fusión tales como grasas y ceras, carbohidratos no cristalizables, y similares.

[0071] Ejemplos de materiales sensibles térmicamente adecuados incluyen, pero no se limitan a polímeros solubles en agua tales como polialquilenglicoles, óxidos de polietileno y derivados, y ésteres de ácido sacarosa-graso; grasas tales como manteca de cacao, aceite vegetal hidrogenado tal como aceite de almendra de palma, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, y aceite de soja; ácidos grasos libres y sus sales; mono- di- y triglicéridos, fosfolípidos, ceras tales como cera de carnauba, cera de esperma de ballena, cera de abejas, cera de candelilla, cera de goma laca, cera microcristalina, y cera de parafina; mezclas tal como chocolate que contiene grasa; azúcar en forma de un vidrio amorfo tal como el usado para hacer formas de caramelos duros, azúcar en una solución supersaturada como la usada para hacer formas de pasta de azúcar; carbohidratos tales como azúcar-alcoholes (por ejemplo, sorbitol, maltitol, manitol, xilitol y eritritol), o almidón termoplástico; y soluciones de polímero de baja humedad tales como mezclas de gelatina y otros hidrocoloides a contenidos de agua de hasta aproximadamente 30%, como por ejemplo los utilizados para hacer formas de confección "Gummi". En una realización, el material térmicamente sensible es una mezcla de grasas y mono- y diglicéridos.

[0072] En una realización de la invención, los materiales capaces de fluir pueden comprender un formador de película tal como un éter de celulosa, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa o un almidón modificado, por ejemplo almidón de maíz ceroso; opcionalmente, un polícarbohidrato, por ejemplo maltodextrina; opcionalmente, un hidrocoloide, por ejemplo, goma de xantano o carragenano, o un azúcar, por ejemplo sacarosa; y opcionalmente un plastificante tal como polietilenglicol, propilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de ricino, glicerina y mezclas

de los mismos.

[0073] Cualquier película conocida anteriormente en la técnica también es adecuada para su uso como un material térmicamente sensible. Ejemplos de formadores de película adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), almidón de hidroxipropilo, almidón de hidroxietilo, pululano, almidón de metiletilo, carboximetilo almidón, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxibutylmetilcelulosa (HBMC), hidroxietilcelulosa (HEEC), celulosa de hidroxietilhidroxipropilmetilo (HEMPMC), ácido metacrílico y copolímeros de éster de metacrilato, copolímeros de óxido de polietileno y polivinilpirrolidona, gelatina, proteínas tales como proteína de suero, proteínas tales como albúmina coagulable, caseína, y caseína aislada, proteína de soja y proteína de soja aislados, almidones pregelatinizados, y polímeros y derivados y mezclas de los mismos.

[0074] Un compuesto de hidroxipropilmetilcelulosa adecuado es HPMC 2910, que es un éter de celulosa que tiene un grado de sustitución de aproximadamente 1,9 y una sustitución molar de hidroxipropilo de 0,23, y que contiene, basado en el peso total del compuesto, de aproximadamente 29% a aproximadamente 30% de grupos metoxilo y de aproximadamente 7% a grupos hidroxipropilo de aproximadamente 12%. HPMC 2910 está disponible comercialmente de la Dow Chemical Company bajo el nombre comercial "METOCEL E." METOCEL E5, que es una calidad de HPMC-2910 adecuada para su uso en la presente invención, tiene una viscosidad de aproximadamente 4 a 6 cps (4 a 6 milipascas por segundo) a 20°C en una solución acuosa al 2% determinada por un viscosímetro Ubbelohde. De manera similar, METOCEL E6, que es otra calidad de HPMC-2910 adecuada para su uso en la presente invención, tiene una viscosidad de aproximadamente 5 a 7 cps (5 a 7 milipascas por segundo) a 20°C en una solución acuosa al 2% determinada por un Ubbelohde viscosímetro. METOCEL E15, que es otra calidad de HPMC-2910 adecuada para su uso en la presente invención, tiene una viscosidad de aproximadamente 15.000 cps (15 milipascas por segundo) a 20°C en una solución acuosa al 2% determinada mediante un viscosímetro Ubbelohde. Como se usa en este documento, "grado de sustitución" significa el número medio de grupos sustituyentes unidos a un anillo de anhidroglucosa, y "sustitución molar de hidroxipropilo" significará el número de moles de hidroxipropilo por mol de anhidroglucosa.

[0075] Como se usa en la presente memoria, "almidones modificados" incluyen almidones que han sido modificados mediante entrecruzamiento, modificados químicamente para mejorar la estabilidad o modificados físicamente para mejorar las propiedades de solubilidad. Como se usa en la presente memoria, "almidones pre-gelatinizados" o "almidones instantáneos" se refiere a almidones modificados que han sido pre-contactados con el medio, después se secó para mejorar su solubilidad en agua fría. Los almidones modificados adecuados están disponibles comercialmente de varios proveedores tales como, por ejemplo, AE Staley Manufacturing Company, y National Starch & Chemical Company. Un almidón modificado adecuado incluye los almidones pre-gelatinizados derivados de maíz que están comercialmente disponibles de National Starch & Chemical Company, tales como Purity Gum 59, y derivados, copolímeros, y mezclas de los mismos. Tales almidones de maíz cerosos típicamente contienen, basado en el peso total del almidón, de aproximadamente 0 por ciento a aproximadamente 18 por ciento de amilosa y de aproximadamente 100% a aproximadamente 88% de amilopectina.

[0076] Dextrinas de tapioca adecuadas incluyen los disponibles de National Starch & Chemical Company bajo los nombres con el comercio "CRYSTAL GUM" o "K-4484", y derivados de los mismos tales como almidón alimentario modificado derivado de tapioca, que está disponible de National Starch and Chemical bajo el nombre comercial "PURITY GUM 40", y copolímeros y mezclas de los mismos.

[0077] Los ejemplos de hidrocoloides adecuados (también denominados en este documento como polímeros gelificantes) incluyen pero no se limitan a alginatos, agar, goma guar, algarrobo, carragenina, tara, goma árabe, goma de tragacanto, pectina, xantano, gelano, maltodextrina, galactomanano, pustulano, laminarina, escleroglucano, goma arábica, inulina, pectina, whelan, rhamsan, zooglano, metilano, quitina, quitosano, y derivados y mezclas de los mismos.

[0078] Gomas de xantano adecuadas incluyen las disponibles de CP Kelco Company bajo los nombres comerciales "KELTROL 1000", "XANTROL 180", o "K9B310".

[0079] Los materiales termoplásticos que pueden ser moldeados y dieron forma cuando se calientan son adecuados para uso como el material térmicamente sensible, e incluyen tanto los polímeros insolubles y solubles en agua en agua que son generalmente lineal, no reticulado, ni hidrógeno fuertemente unido a las cadenas de polímero adyacentes. Ejemplos de materiales termoplásticos adecuados incluyen: derivados de la celulosa químicamente modificados tales como celulosa de hidroxipropilo (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa (MC), acetato de celulosa (CA), etilcelulosa (EC), acetato butirato de celulosa (CAB), propionato de celulosa; polímeros de vinilo tales como alcohol de polivinilo (PVA) y polivinilpirrolidona (PVP); almidón termoplástico; gelatina termoplástica, natural y proteínas tales como gelatina modificada químicamente, aislados de proteína de soja, proteína de suero, proteínas miofibrilares, y las proteínas de caseinato derivadas de la leche; y derivados y combinaciones de los mismos.

[0080] Cualquier plastificante conocido en la técnica farmacéutica es adecuado para su uso en el material capaz de

fluir, y puede incluir, pero no se limitan a polietilenglicol; glicerina; sorbitol; citrato de trietilo; citrato tributilo; sebacato de dibutilo; aceites vegetales tales como aceite de ricino; tensioactivos tales como polisorbatos, sulfatos de laurilo sódicos, y sulfosuccinatos de dioctilo de sodio; propilenglicol; acetato de mono de glicerol; diacetato de glicerol; triacetato de glicerol; gomas naturales y sus mezclas. En soluciones que contienen una película de éter de celulosa, un plastificante opcional puede estar presente en una cantidad basada en el peso total de la solución, de aproximadamente 0% a aproximadamente 40%.

[0081] Cualquier espesante conocido en la técnica pueden opcionalmente añadirse al material térmicamente sensible. Espesantes adecuados adicionales incluyen, pero no se limitan a, ciclodextrina, carbohidratos cristalizables, y similares, y derivados y combinaciones de los mismos. Carbohidratos cristalizables adecuados incluyen los monosacáridos y los oligosacáridos. De los monosacáridos, el aldohexosas por ejemplo, los isómeros D y L de alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, idosa, galactosa, talosa, y la cetohexosas por ejemplo, los isómeros D y L de fructosa y sorbosa, junto con sus análogos hidrogenados: se prefieren por ejemplo, glucitol (sorbitol), y manitol. De los oligosacáridos, la sacarosa 1,2-disacáridos y trehalosa, 1,4-disacáridos maltosa, lactosa y celobiosa, y 1,6-disacáridos de gentiobiosa y melibiosa, así como el trisacárido de rafinosa se prefieren junto con la forma isomerizada de sacarosa conocida como isomaltulosa y su isomalto análogo hidrogenado. También se prefieren otras formas hidrogenadas de reducción de disacáridos (tales como maltosa y lactosa), por ejemplo, maltitol y lactitol. Además, las formas hidrogenadas de las aldopentosas: por ejemplo, ribosa D y L, arabinosa, xilosa, y lixosa y las formas hidrogenadas de las aldotetrosas: por ejemplo, eritrosa D y L y treosa son apropiadas y se ejemplifican por xilitol y eritritol, respectivamente.

[0082] El material fluido puede comprender opcionalmente adyuvantes o excipientes, que pueden comprender hasta aproximadamente 20% en peso del material fluido. Los ejemplos de adyuvantes o excipientes adecuados incluyen eliminadores de la pegajosidad, humectantes, surfactantes, agentes antiespumantes, colorantes, aromatizantes, edulcorantes, opacificantes, y similares. En una realización, el material fluido comprende menos de 5% de humectantes, o alternatively está sustancialmente libre de humectantes, tales como glicerina, sorbitol, maltitol, xilitol, o propilenglicol. Los humectantes tradicionalmente se han incluido en las películas preformadas empleadas en procesos de enfundado, tales como los descritos en la Patente de Estados Unidos N^{os} 5.146.730 y 5.459.983 para asegurar una adecuada flexibilidad o plasticidad y capacidad de unión de la película durante el procesamiento. Los humectantes funcionan mediante la unión de agua y retenerla en la película. Películas preformadas utilizadas en los procesos de enfundado típicamente pueden comprender hasta 45% de agua. Desventajosamente, la presencia de humectante prolonga el proceso de secado, y puede afectar adversamente a la estabilidad de la forma de dosificación acabada.

[0083] En otra realización, el núcleo puede ser un núcleo hueco o evacuado. Por ejemplo, el núcleo puede ser una cubierta de la cápsula vacía. Alternativamente, un núcleo hueco se puede preparar por ejemplo mediante moldeo por inyección o moldeo en cáscara. En uno de tales métodos, se inyecta material fluido a una cavidad de molde, a continuación, la cavidad se lleva a una temperatura a la que la superficie exterior del núcleo (que está en contacto con el molde) comienza a solidificarse o conjunto. El material fluido en exceso desde el centro del núcleo es retirado entonces del molde utilizando medios adecuados, por ejemplo una bomba de pistón. En otro de tales métodos, una cápsula vacía se utiliza como un sub-núcleo, y una capa de recubrimiento se forma sobre el mismo por métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, recubrimiento por pulverización, recubrimiento por inmersión, moldeo por ciclo de inyección como se describe en, por ejemplo, la publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N^o 20030086973. en ciertas realizaciones de la invención, el núcleo puede comprender además cualquiera de los sub-recubrimientos mencionados anteriormente aplicados por cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo pulverización, compresión o moldeo. En ciertas otras realizaciones de la invención, el núcleo puede estar sustancialmente libre un sub-recubrimiento.

[0084] En otra realización de la invención, el núcleo contiene al menos en parte uno o más insertos. Los insertos se pueden hacer en cualquier forma o tamaño. Por ejemplo, los insertos de forma irregular se pueden hacer, es decir formas que no tienen más de un eje de simetría. Cilíndricamente también se pueden hacer inserciones conformadas. El inserto puede hacerse usando técnicas convencionales tales como panning, compresión o moldeo. En una realización, el inserto se prepara usando los métodos y aparatos de moldeo por inyección como se describe en el presente documento.

[0085] En una realización de la invención, el inserto puede tener un diámetro medio de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 micrómetros. En otra realización de esta invención, el inserto puede tener un diámetro medio o espesor de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% del diámetro o espesor del núcleo. En aún otra realización de esta invención, el núcleo puede comprender una pluralidad de insertos.

[0086] En otra realización, el inserto puede tener un diámetro medio, longitud o espesor mayor que aproximadamente 90% del diámetro o espesor del núcleo, por ejemplo, el inserto puede tener una longitud media mayor de aproximadamente 100% del espesor del núcleo.

[0087] En otra realización de la invención, el núcleo, el inserto (si se emplea), la porción de incrustaciones o cualquier combinación de los mismos puede comprender un dispositivo microelectrónico (por ejemplo, un "chip"

electrónico) que puede ser utilizado como un componente activo o para control, por ejemplo, la velocidad de liberación de ingredientes activos dentro del núcleo o inserto en respuesta a una señal de entrada.

[0088] El núcleo puede estar en una variedad de diferentes formas y densidades. En una realización, el núcleo puede tener una densidad de aproximadamente 0,7 g/cc a aproximadamente 3,0 g/cc. Con respecto a diferentes formas, en una realización el núcleo puede estar en la forma de un cono truncado. En otras realizaciones, el núcleo puede tener la forma de un poliedro, tal como un cubo, pirámide, prisma, o similares; o puede tener la geometría de una Figura espacial con algunas caras no planas, tales como un cono, cilindro, esfera, toro, o similar. Formas básicas ejemplares que pueden emplearse incluyen formas de tableta formadas a partir de formas de herramientas de compresión descritas por "The Elizabeth Companies Tablet Design Training Manual" (Elizabeth carburo Die Co., Inc., p.7 (McKeesport, Pa.) (Incorporado en este documento por referencia) como sigue (la forma de la tableta corresponde inversamente a la forma de la herramienta de compresión):

Cóncavo poco profundo.
 Cóncavo estándar.
 Cóncavo profundo.
 Cóncavo profundo extra.
 Bola modificada cóncava.
 Cóncavo Bisecar Estándar.
 Cóncavo Doble Bisecar Estándar.
 Cóncavo Bisecar Europeo Estándar.
 Cóncavo Bisecar Parcial.
 Doble Radio.
 Bisel y Cóncavo.
 Plano.
 Borde biselado plano (F.F.B.E.).
 F.F.B.E. Bisecar.
 F.F.B.E. Doble Bisecar.
 Anillo.
 Hoyuelo.
 Elipse.
 Oval.
 Cápsula.
 Rectángulo.
 Cuadrado.
 Triángulo.
 Hexágono.
 Pentágono.
 Octágono.
 Diamante.
 Punta de flecha.
 Bala.
 Barril.
 Media Luna.
 Escudo.
 Corazón.
 Almendra.
 Casa/Placa de Hogar.
 Paralelogramo.
 Trapezoide.
 Figura 8/Barra con pesas.
 Corbata de lazo.
 Triángulo irregular.

[0089] El núcleo o sub-núcleo opcionalmente puede estar cubierto al menos parcialmente por un revestimiento sub-comprimido, moldeado, o rociado. Sin embargo, en otra realización, el núcleo puede estar sustancialmente libre de sub-recubrimiento, es decir, no hay sub-recubrimiento situado entre la superficie exterior del núcleo y la superficie interior de la cáscara. Cualquier composición adecuada para revestimiento con película un comprimido puede ser utilizado como un sub-recubrimiento de acuerdo con la presente invención. Los ejemplos de sub-recubrimientos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los descritos en, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 4.683.256, 4.543.370, 4.643.894, 4.828.841.; 4.725.441; 4.802.924; 5.630.871; y 6.274.162.

[0090] Sub-recubrimientos adecuados adicionales pueden incluir uno o más de los siguientes ingredientes: éteres de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa; polícarbohidratos tales como goma de xantano, almidón y maltodextrina; plastificantes incluyendo por ejemplo, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, sebacato de dibutilo, citrato de trietilo, aceites vegetales tales como aceite de ricino, tensioactivos

tales como polisorbato-80, laurilo sulfato de sodio y sulfosuccinato de dioctil-sodio; polícarbohidratos, pigmentos y opacificantes.

[0091] En una realización, el sub-recubrimiento puede estar compuesto por, basado en el peso total de sub-recubrimiento, de aproximadamente 2 por ciento a aproximadamente 8 por ciento, por ejemplo de aproximadamente 4 por ciento a aproximadamente 6 por ciento, de un éter de celulosa soluble en agua; y desde aproximadamente 0,1 por ciento a aproximadamente 1 por ciento de aceite de ricino, como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 5.658.589. En otra realización, el sub-recubrimiento puede estar compuesto por, basado en el peso total del sub-recubrimiento, de aproximadamente 20 por ciento a aproximadamente 50 por ciento, por ejemplo, de aproximadamente 25 por ciento a aproximadamente 40 por ciento de HPMC; desde aproximadamente 45 por ciento a aproximadamente 75 por ciento, por ejemplo, de aproximadamente 50 por ciento a aproximadamente 70 por ciento de maltodextrina; y desde aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente 10 por ciento, por ejemplo, de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 10 por ciento de PEG 400.

[0092] En una realización, el sub-recubrimiento y/o el revestimiento superior puede comprender un pigmento de efecto que actúa para maximizar la reflectancia del núcleo. Ejemplos de pigmentos de efecto adecuados incluyen, pero no se limitan a, dióxido de titanio en forma de placas, tal como el descrito en la Patente de Estados Unidos N° 6.627.212; y mica laminar revestida de óxido de metal de transición tal como disponible comercialmente de EMD Chemicals Inc. bajo el nombre comercial "CANDURINA." Véase también Pfaff, G. y Reynders, P., "Angle-dependent Optical Effects Deriving from Submicron Structures of Films and Pigments," 99 Chem. Rev. 1963-1981 (1999). En realizaciones en las que la forma de dosificación contiene un sub-recubrimiento, la forma de dosificación puede contener, basado en el peso total de la forma de dosificación, de aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente 5 por ciento del sub-recubrimiento.

[0093] En una realización de la invención, sólo el núcleo comprende el primer agente analgésico, y el segundo agente analgésico. En otra realización de esta invención, sólo la segunda parte de la carcasa comprende dichos ingredientes. En aún otra realización de esta invención, sólo el inserto comprende dichos ingredientes. En aún otra realización de esta invención, tanto el núcleo y la primera parte de carcasa y/o la segunda parte de carcasa comprenden tales ingredientes. En aún otra realización de esta invención, uno o más del núcleo, la primera parte de carcasa, la segunda parte de carcasa, o el inserto comprende dichos ingredientes. Opcionalmente, cualquiera de los revestimientos pueden comprender, además, dichos ingredientes.

[0094] Las porciones primera y segunda de revestimiento se pueden hacer de los materiales sensibles térmicamente antes mencionados, que para la alimentación y usos farmacéuticos puede ser cualquier material que ha sido aprobado para uso en alimentos y productos farmacéuticos y pueden ser moldeados, incluyendo por ejemplo, formadores de película, materiales hidrófobos de bajo punto de fusión, polímeros gelificantes, espesantes, plastificantes, adyuvantes y excipientes.

[0095] En una realización, al menos una de las primeras o segundas partes comprende al menos aproximadamente 50%, por ejemplo al menos aproximadamente 80%, o al menos aproximadamente 90% de un material seleccionado de formadores de película, polímeros gelificantes, materiales hidrófobos de bajo punto de fusión, azúcares no cristalizables o alcoholes de azúcar, y mezclas de los mismos. En otra realización, al menos una de las primeras o segundas partes comprende al menos aproximadamente 50%, por ejemplo al menos aproximadamente 80% o al menos aproximadamente 90% de un material seleccionado de formadores de película, polímeros gelificantes, materiales hidrófobos de bajo punto de fusión, y mezclas de los mismos.

[0096] En una realización de la invención, el material fluido comprende gelatina como polímero gelificante. La gelatina es un polímero natural, termogelificante. - se utilizan comúnmente dos tipos de gelatina - Tipo A y Tipo B. Gelatina de Tipo A es un derivado de materias primas tratadas con ácido. Gelatina de Tipo B es un derivado de materias primas tratadas con álcali. El contenido de humedad de gelatina, así como su resistencia Bloom, composición y procesamiento de la gelatina original de condiciones, determinan su temperatura de transición entre líquido y sólido. Bloom es una medida estándar de la resistencia de un gel de gelatina, y está aproximadamente correlacionada con el peso molecular. Bloom se define como el peso en gramos requerido para mover un émbolo plástico de diámetro de media pulgada de 4 mm en un gel de gelatina 6,67% que se ha mantenido a 10°C durante 17 horas. En una realización, el material fluido es una solución acuosa que comprende 20% de gelatina de piel de cerdo 275 Bloom, 20% de gelatina de hueso 250 Bloom, y aproximadamente 60% de agua. En una realización, al menos una de las primeras porciones o segundas partes comprenden gelatina que tiene un Bloom de aproximadamente 150 a aproximadamente 300, por ejemplo, de aproximadamente 200 a aproximadamente 275.

[0097] En otra realización de la invención, al menos una de las primeras porciones o segundas partes de la forma de dosificación comprende al menos aproximadamente 80%, por ejemplo al menos aproximadamente 90%, de un material seleccionado de formadores de película, polímeros gelificantes (hidrocoloides), materiales termoplásticos, materiales hidrófobos bajo punto de fusión, azúcares no cristalizables, y mezclas de los mismos.

[0098] En una realización, la forma de dosificación contiene un núcleo que tiene dos caras y una banda de vientre entremedio, y una carcasa que tiene un espesor de aproximadamente 100 micrómetros a aproximadamente 400

micrómetros que cubre sustancialmente al menos una superficie de la cara. La otra superficie de la cara puede ser de composición y/o visualmente diferente de la cáscara. La carcasa puede contener, basado en el peso total de dicha carcasa, menos de aproximadamente 50 por ciento de azúcar cristizable.

- 5 **[0099]** Un recubrimiento superior opcional se puede aplicar a la superficie del núcleo exterior de la forma de dosificación a través de cualquiera de los métodos de aplicación de recubrimiento anteriormente descritos tales como, por ejemplo, pulverización, moldeo, o inmersión, y a una temperatura por debajo de la temperatura de fusión del material del núcleo. En realizaciones en las que el núcleo es una mezcla en polvo comprimido, tal temperatura puede típicamente variar de aproximadamente 5°C a aproximadamente 120°C.
- 10 **[0100]** Los polímeros adecuados para su inclusión en recubrimientos superiores incluyen alcohol polivinílico (PVA); polícarbohidratos solubles en agua tales como almidón de hidroxipropilo, almidón de hidroxietilo, pululano, almidón de metiletilo, almidón de carboximetilo, almidones pre-gelatinizados, y la película de formación de almidones modificados; derivados de celulosa hinchables en agua tales como celulosa de hidroxipropilo (HPC),
- 15 hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa (MC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), hidroxibutilmetilcelulosa (HBMC), hidroxietilcelulosa (HEEC), y celulosa de hidroxiethylhidroxipropilmetilo (HEMPMC); copolímeros solubles en agua tales como ácido metacrílico y copolímeros de éster de metacrilato, copolímeros de alcohol polivinílico y polietilenglicol, óxido de polietileno y copolímeros de polivinilpirrolidona; copolímeros de polivinilpirrolidona y acetato de polivinilo; y derivados y combinaciones de los mismos. Polímeros insolubles en agua formadores de película
- 20 adecuados para su inclusión en recubrimientos superiores incluyen, por ejemplo etilcelulosa, alcoholes de polivinilo, acetato de polivinilo, policaprolactonas, acetato de celulosa y sus derivados, acrilatos, metacrilatos, copolímeros de ácido acrílico; y los copolímeros y derivados, y combinaciones de los mismos. Polímeros adecuados formadores de película dependientes del pH para su inclusión en los mas recubrimientos incluyen derivados de celulosa entéricos, tales como por ejemplo ftalato de hidroxipropilo metilcelulosa, acetato succinato de metilcelulosa de hidroxipropilo,
- 25 acetato ftalato de celulosa; resinas naturales, tales como goma laca y zeína; derivados de acetato entéricos tales como, por ejemplo, ftalato de polivinilacetato, ftalato de acetato de celulosa, acetaldehído de acetato de dimetilcelulosa; y derivados de acrilato entéricos tales como, por ejemplo, polímeros basados en polimetacrilato tales como poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1: 2, que está disponible comercialmente de Rohm Pharma GmbH con el nombre comercial "EUDRAGIT S;" y poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1: 1, que está
- 30 disponible comercialmente de Rohm Pharma GmbH con el nombre comercial, EUDRAGIT L; poli(metacrilato de butilo (dimetilaminoetilo) metacrilato, metacrilato de metilo), que está disponible comercialmente de Rohm Pharma GmbH con el nombre comercial "EUDRAGIT E;" y similares, y derivados, sales, copolímeros y combinaciones de los mismos.
- 35 **[0101]** En una realización, un recubrimiento superior incluye aquellos revestimientos que tienen una alta rigidez, es decir, por ejemplo, los revestimientos que tienen un valor de rendimiento suficiente para evitar la deformación del patrón aleatorio cuando se expone a la fabricación normal, la manipulación, el transporte, el almacenamiento y el condiciones de uso. Recubrimientos superiores adecuados que tienen alta rigidez incluyen formadores de película, tales como, por ejemplo, los formadores de película de resistencia a la tracción conocidos en la técnica. Ejemplos de
- 40 fuerza de alta resistencia adecuados formadores con película incluyen, pero no se limitan a ácido metacrílico y copolímeros de éster de metacrilato; polivinilpirrolidona; acetato de celulosa; hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), óxido de polietileno y alcohol polivinílico, que es comercialmente disponible de BASF bajo el nombre comercial "Kollicoat IR"; etilcelulosa; alcoholes de polivinilo; y copolímeros y mezclas de los mismos.
- 45 **[0102]** En una realización, los revestimientos superiores pueden incluir los formadores de película de alta rigidez solubles en agua seleccionados de HPMC, polivinilpirrolidona, los copolímeros de aminoalquilo-metacrilato comercializados bajo la marca comercial "EUDRAGIT E", y copolímeros y mezclas de los mismos.
- 50 **[0103]** En realizaciones en las que una alta claridad es de particular interés, los mejores revestimientos pueden incluir formadores de película de alta rigidez la claridad seleccionados de entre los acrilatos tales como los copolímeros de aminoalquilo-metacrilato comercializados bajo la marca registrada "EUDRAGIT E", polivinilpirrolidona, celulosa de acetato, óxido de polietileno y alcohol polivinílico, etilcelulosa, y goma laca de alcohol de polivinilo.
- 55 **[0104]** En general, el espesor de la capa superior puede variar de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 200 micrómetros, y la rigidez de la capa superior se aumentará a medida que se incrementa el espesor.
- 60 **[0105]** El recubrimiento superior se puede aplicar a través de cualquier medio conocido en la técnica, tales como, por ejemplo, revestimiento por pulverización como se describe en, la patente de Estados Unidos números 4.683.256, 4.543.370, 4.643.894, 4.828.841, 4.725.441, 4.802.924, 5.630.871, y 6.274.162.; recubrimiento por inmersión como se describe en, la Patente de Estados Unidos N° 5.089.270; 5.213.738; 4.820.524; 4.867.983; y 4.966.771; o moldeo por inyección como se describe en, la solicitud de EE.UU. 2003-0219484 A1.
- 65 **[0106]** Ventajosamente, como resultado de la administración del primer agente analgésico y el segundo agente analgésico de la presente invención, hemos encontrado inesperadamente que el efecto analgésico de una dosis de

este tipo es superior a la obtenida si se fuera a administrar cada analgésico en sus respectivas cantidades máximas de dosificación. También hemos encontrado inesperadamente que, cuando el ibuprofeno y acetaminofeno se administran a un humano en necesidad del mismo de acuerdo con los regímenes establecidos en este documento, la cantidad total de analgésico utilizado en cada dosis respectiva también fue significativamente menor que si uno se administraron cada analgésico en sus respectivas cantidades de dosis comunes. Además, las formas de dosificación de la presente invención también pueden hacerse con, componentes, aparatos y procedimientos que no sólo son de uso económico, sino que también son compatibles con las técnicas de producción actuales.

[0107] Esta invención se ilustrará adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Aunque esta invención se ha ilustrado por referencia a realizaciones específicas, será evidente para los expertos en la técnica que varios cambios y modificaciones pueden hacerse que caen claramente dentro del alcance de esta invención. Cualesquiera ejemplos que caen fuera del alcance de las reivindicaciones adjuntas se proporcionan como ejemplos comparativos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. procedimiento para analizar propiedades analgésicas utilizando potenciales evocados somatosensoriales de láser (LSEPs)

[0108] Tiempo de estudio general: Cada sujeto fue tratado en seis días de tratamiento diferentes en un estudio aleatorizado, controlado con placebo, estudio doble ciego cruzado de secuencia seis, con cada tratamiento siendo una combinación diferente de dosis de acetaminofeno ("APAP") y el ibuprofeno ("IBU") administrado en un orden aleatorio. La duración total del estudio por sujeto era de unos 46 días. El período de lavado entre los seis días de tratamiento fue de aproximadamente 7 días. Alrededor de 2 a 14 días antes de recibir el primer tratamiento, cada sujeto participó en un día de duración, la visita de examen previo al estudio.

[0109] En cada día de tratamiento, cada sujeto se quedó durante aproximadamente 7 horas en el centro de tratamiento, y siguieron el esquema que Figura a continuación en la Tabla A:

Tabla A: programa de tratamiento para Analgésico Dosis

<u>Tiempo</u>	<u>Acción</u>
-2,25 horas	Un láser pulsado CO ₂ se utiliza para inducir un estímulo doloroso en la piel normal como un procedimiento de "calentamiento". La intensidad del estímulo láser necesaria para alcanzar el umbral del dolor en la piel normal se determina individualmente para cada sujeto durante la visita de examen previo al estudio. La intensidad del láser para cada estímulo doloroso se mantuvo constante para cada paciente individual durante todo el estudio.
-2,05 horas	Un láser pulsado CO ₂ se utiliza para inducir un estímulo doloroso en la piel normal para obtener medidas de línea base de dolor
-2,00 horas	Aproximadamente un cuadrado de 4" x 4" de la piel de cada paciente ('área tratada') fue expuesto a UV (B) de luz de una lámpara ultravioleta a una dosis de 2 veces la dosis de eritema mínima ('MED'). La MED se determinó durante la visita de pre-estudio mediante la exposición de un cuadrado de 4" x 4" de la piel a la luz UV hasta una dosis de luz fue encontrado que indujo un eritema mínimo, por ejemplo, la dosis más baja que produce un borde rojo alrededor de la piel tratada.
-1,00 horas	Un láser pulsado CO ₂ se utiliza para inducir un estímulo doloroso en el área tratada como un procedimiento de "bobinado". *
-0,15 horas	Un láser pulsado CO ₂ se utiliza para inducir un estímulo doloroso en el área tratada como un segundo procedimiento de "bobinado". *
0 horas	Cada sujeto ingirió la dosis de ibuprofeno/acetaminofeno para el día con 150 ml de agua.
35 minutos	Un láser pulsado CO ₂ se utiliza para inducir un estímulo doloroso en el UV de la piel irradiada. *
60 minutos	Un láser pulsado CO ₂ se utiliza para inducir un estímulo doloroso en el UV de la piel irradiada. *
120 minutos	Un láser pulsado CO ₂ se utiliza para inducir un estímulo doloroso en el UV de la piel irradiada. *
180 minutos	Un láser pulsado CO ₂ láser se utiliza para inducir un estímulo doloroso en el UV de la piel irradiada. *
240 minutos	Un láser pulsado CO ₂ láser se utiliza para inducir un estímulo doloroso en el UV de la piel irradiada. *
* También se recogieron datos de dolor LSEP en este momento	
* También se recogieron datos de dolor VAS en este momento (por segunda aplicación)	

[0110] Método de inducción de dolor: Un láser de CO₂ pulsado, que está disponible comercialmente de Synrad, Inc., bajo el nombre comercial "Synrad Infrared Gas Laser", modelo E48 -/- 26W se utilizó para inducir estímulos dolorosos en la ubicación de la piel deseada.

[0111] Evaluación de alivio de dolor: Potenciales evocados somatosensoriales inducidos por láser (LSEPs), que sirvió como una medición objetivo-cuantitativa de dolor, se generaban usando lecturas Vertex-EEG recogidas usando un Multiplexor MUX800/UBV800 y bio-amplificador universal con integrado de medición de impedancia de 15 Hz, ambos de los cuales están comercialmente disponibles de Rimkus Medizintechnik. Doce secciones EEG libres de artefactos de 3 segundos de duración se promediaron en dos pasos: (1.) 3 x 4 barridos originales; y (2.) 3 x 1 barridos promediados, filtrados digitalmente (filtro de software libre de fase gaussiana sobre la base de una Fast Fourier Transform (FFT), con intervalos de 1,0 Hz a 12,5 Hz (primer paso) y de 1,5 a 10,0 Hz (segundo paso)). Las medias se analizaron para una ventana de tiempo de 600 ms después de la estimulación de láser para identificar y medir los componentes de los potenciales evocados (latencias y amplitudes). Los componentes N1 y P2, que son los componentes relacionados con el dolor de la señal EEG, se derivaron como se describió anteriormente y se analizaron de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Schaffler K., et al., "Analgesic effects of low-dose intravenous orphenadrine in the state of capsaicin hyperalgesia. A randomised, placebo-controlled, double-blind cross-over study using laser somatosensory evoked potentials obtained from capsaicin-irritated skin in healthy volunteers," 54 (10) Arzneimittel-Forschung. 673-9 (2004). El pico N1-P2 a amplitudes de pico, así como las amplitudes de las componentes individuales N1 y P2 se determina a partir de la lectura Vertex-EEG, y la respuesta al dolor correlacionada se determinó de este modo, de acuerdo con el procedimiento general establecido en Seibel, K., et al., "Comparison of Two Different Preparations of Ibuprofen with Regard to the Time Course of their Analgesic Effect," 54 (8) Arzneimittel-Forschung 444-51 (2004). La grabación LSEP en horas -2:05 sirvieron como línea de base (= t₀). Analgesia inducida por fármacos se reflejó por una reducción de la amplitud versus control o comparador de tratamiento.

[0112] De acuerdo con este procedimiento, un cambio en amplitud LSEP de aproximadamente 1,0 a 3,0 μ V fue previamente determinado a ser generalmente suficiente para permitir la discriminación estadísticamente significativa entre, por ejemplo, un agente activo dado vs. placebo, vs. otros agentes activos, y/o frente a diferentes dosis del mismo agente activo. Una diferencia de amplitud en el LSEP que excede de aproximadamente 2,0-2,5 μ V (en amplitud de pico a pico (PtP)) y > aproximadamente 1,00-1,25 μ V (para N1-y P2-componentes) se definió como clínicamente relevante.

Ejemplo 2: Determinación de la eficacia utilizando metodología LSEP

[0113] El procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 se llevó a cabo de forma independiente en 24 sujetos en un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, estudio cruzado de secuencia 6 doble ciego. Los seis tratamientos de ibuprofeno/acetaminofeno administrados en los días de tratamiento consistieron en dos cápsulas blancas y 4 comprimidos rojos comprendidos de las dosis indicadas en la Tabla B:

Tabla B: Las dosis de paracetamol y el ibuprofeno

<u>Tratamiento</u>	<u>Acetaminofén (mg)</u>	<u>Ibuprofeno (mg)+</u>
1	1000*	0
2	750***	100
3	500*	200
4	250**	300
5	0	400
6	0 - placebo++	0 - placebo
* Las muestras de dosis de 500 mg de acetaminofeno eran los comprimidos recubiertos de película de 500 mg de acetaminofeno "TYLENOL®", que fueron fabricados en las instalaciones de producción de McNeil Consumer Healthcare en Guelph, Ontario, Canadá. Del mismo modo, la muestra de dosis de 1000 mg de acetaminofén incluye dos de estos comprimidos de 500 mg. ** Las muestras de dosis de acetaminofén de 250 mg se produjeron de acuerdo con el procedimiento establecido en el Ejemplo 3. *** Las muestras de dosis de acetaminofén de 750 mg utilizaron el comprimido de 500 mg por encima de "TYLENOL" y la tableta de 250 mg de acetaminofén producida de acuerdo con el procedimiento establecido en el Ejemplo 3. + Las muestras de dosis de ibuprofeno incluyen uno o más de 100 mg de las cápsulas "MOTRIN®" de ibuprofeno fabricadas por McNeil Consumer Healthcare en Fort Washington, PA, EE.UU. ++ Las muestras de placebo se produjeron de acuerdo con el procedimiento establecido en el Ejemplo 4.		

[0114] Los resultados del estudio se presentan en la Tabla C a continuación y en la Figura 1. El impacto de los

diferentes tratamientos sobre amplitudes LSEP de pico a pico durante el período de tratamiento se demuestra en la Figura 1, con el tratamiento APAP750mg/IBU100mg que muestra la mayor reducción global en comparación con el grupo de tratamiento con placebo, y en consecuencia el mayor efecto analgésico.

[0115] La Tabla C muestra los resultados estadísticos de todas las comparaciones por pares de tratamientos en el estudio. Tratamiento A y Tratamiento B identificaron las comparaciones de tratamientos específicos completados. Valores de p de menos de 0,05 identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos de comparación.

Tabla C: Comparación de tratamientos de pares

Tratamiento A	Tratamiento B	Estimación*	Error estándar	DF	Valor t	Valor p
APAP 750 mg+ IBU 100 mg	Placebo	-7,1507	1,0402	569	-6,87	<,0001
APAP 250mg + IBU300 mg	Placebo	-6,0437	1,0542	569	-5,73	<,0001
APAP 500 mg + IBU 200 mg	Placebo	-5,9409	1,0424	569	-5,70	<,0001
IBU 400 mg	Placebo	-4,4134	1,0383	569	-4,25	<,0001
APAP 1000 mg	Placebo	-4,4020	1,0540	569	-4,18	<,0001
APAP 750 mg +IBU 100 mg	IBU400	-2,7374	1,0397	569	-2,63	0,0087
APAP 1000 mg	APAP750+IBU100	2,7487	1,0516	569	2,61	0,0092
APAP 1000 mg	APAP250+IBU300	1,6417	1,0575	569	1,55	0,1211
APAP 250 mg+ IBU 300 mg	IBU400	-1,6304	1,0525	569	-1,55	0,1219
APAP 500 mg + IBU 200 mg	IBU400	-1,5276	1,0415	569	-1,47	0,1430
APAP 1000 mg	APAP500+IBU200	1,5389	1,0518	569	1,46	0,1440
APAP 500 mg + IBU 200 mg	APAP750+IBU100	1,2098	1,0386	569	1,16	0,2446
APAP 150 mg +IBU 300 mg	APAP750+IBU100	1,1070	1,0450	569	1,06	0,2899
APAP 250 mg +IBU 300 mg	APAP500+IBU200	-0,1028	1,0422	569	-0,10	0,9215
APAP 1000 mg	IBU400	0,01133	1,0534	569	0,01	0,9914
* "Estimación" es un término generado en el programa estadístico, que refleja la diferencia entre el tratamiento A y tratamiento B. Esta diferencia se utiliza entonces para determinar el valor T y valor P.						

[0116] Este ejemplo mostró que, con respecto a las mediciones LSEP de pico a pico, el 1000mg APAP, 400 mg IBU y todas las combinaciones de los tratamientos de APAP/IBU mostró amplitudes significativamente más bajas y por lo tanto eran analgésicos significativamente más eficaces que el placebo. Esto también se evidencia en la FIGURA 1 por las amplitudes inferiores de pico a pico registrados para estos tratamientos relativos a la registrada para el placebo. Además, la FIGURA 1 y la Tabla C mostraron que el de tratamiento APAP 750 mg + IBU 100 mg fue significativamente más eficaz que tratamiento 1000mg APAP o tratamiento 400 mg IBU, respectivamente, que inesperadamente se evidencia que esta combinación es más eficaz en el tratamiento del dolor de una dosis completa de cualquiera de agente activo solo.

[0117] Los cálculos para la determinación de las relaciones adecuadas de la dosis de acetaminofeno a la dosis de ibuprofeno se describen en la Tabla D. Por ejemplo, para calcular el porcentaje (%) de APAP de peso total (como se calcula en términos de base de acetaminofeno), la dosis (mg) se calcula usando el porcentaje (%) tal como se calcula en términos de una dosis máxima de adultos analgésicos de dicha base de acetaminofeno:

p.ej. Rango APAP bajo mg @ 62,5% =

$$1000 \text{ mg de dosis única máxima} \times (62,5 / 100) = 625 \text{ mg}$$

Para calcular el porcentaje (%) de APAP de peso total (que se calcula en términos de base de acetaminofeno), la gama de APAP bajo mg se divide por el peso total de las dosis de ibuprofeno y APAP combinado y multiplicado por un factor de 100.

p.ej. % de peso total de APAP =

$$625 \text{ mg APAP} / 775 \text{ mg peso total} \times 100 = 81\%$$

Tabla D: APAP 75% de la dosis terapéutica + IBU 25% de la dosis terapéutica como diana

<i>Ingrediente activo analgésico</i>	<i>Dosis máxima (mg)</i>	<i>Diana mg @75% de max</i>	<i>Rango bajo mg @ 62,5% de max</i>	<i>Rango alto mg a 87,5% de max</i>
APAP	1000	750	625	875
	<i>Dosis máxima (mg)</i>	<i>Diana mg @25% de max</i>	<i>Rango alto mg a 37,5% de max</i>	<i>Rango bajo mg @ 12,5% de max</i>
Ibuprofeno	400	100	150	50
Peso total (mg)	n/a	850	775	925
% APAP de peso total		88%	81%	95%
% Ibuprofeno de peso total		12%	19%	5%

Ejemplo 3 Producción de 250 g de tabletas de acetaminofeno

[0118] Las tabletas que tienen la formulación expuesta en la Tabla E a continuación se fabrica del siguiente modo:

Tabla E: Formulación de 250 mg de cápsula de acetaminofeno

<i>Material</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Cápsula Mgl</i>	<i>% Diana Cápsula</i>
Acetaminofén	Mallinckrodt	250,0	81,97
Celulosa en polvo	Fibre Sales & Devel.	20,4	6,69
Almidón pregelatinizado	National Starch	5,0	1,64
Glicolato de almidón sódico	DMV International	5,0	1,64
Almidón modificado	Grain Processing Group	23,0	7,54
Estearato de magnesio	Mallinckrodt	1,6	0,52

Ejemplo 3(a): Preparación de pasta de solución de granulación de almidón:

[0119] Se añadieron 217,0 kg de agua purificada a una caldera de almidón granulador para un granulador de lecho fluido aeromático S9. Después se añadieron 46,000 g de almidón modificado y se mezclaron durante al menos 5 minutos, la pasta de almidón resultante se calentó a 86°C. 43,0 kg de agua purificada se añadió a continuación a la pasta de almidón hervidor granulador y se mezcla. La pasta de la solución de almidón de granulación resultante se dejó enfriar a una temperatura de no más de 77°C.

Ejemplo 3(b): Procesamiento de Granulación:

[0120] 500 kg de acetaminofén se añadió 40,8 kg de celulosa en polvo, 10 kg de almidón pregelatinizado y 10 kg de glicolato de almidón de sodio en el recipiente de un granulador de lecho fluido aeromático S9. La pasta de la solución de almidón de granulación preparada en el Ejemplo 3(a) se añadió a través de una temperatura del aire de entrada de aproximadamente 63°C a aproximadamente 86°C, un volumen de aire de entrada de no más de 6.000 cfm, una presión de aire de atomización de 6 bar, y una tasa de pulverización de aproximadamente 3,5 kg/min a aproximadamente 4,5 kg/min. La humedad pico objetivo durante el procesamiento era de 10%.

[0121] Después de la granulación se secó usando una temperatura del aire de entrada de aproximadamente 78°C a aproximadamente 93°C y un volumen de aire de entrada de no más de 6.000 cfm, el contenido de punto final de humedad de la granulación era de aproximadamente 1,8% a aproximadamente 2,3%.

Ejemplo 3(c): Mezclado

[0122] 3,2 kg de estearato de magnesio se añadió a la granulación preparada en el Ejemplo 3(b) y mezclado

toscamente usando una paleta. Después de la granulación se tamiza a través de un co-molino equipado con un tamiz de 0,094 pulgadas, la granulación molida se mezcló entonces en un mezclador Tote-Bin para 110 revoluciones.

5 Ejemplo 3(d): Compresión de tabletas

[0123] Mediante el uso de la mezcla preparada en los Ejemplos 3(a)-3(c) anterior, los comprimidos se comprimieron usando una prensa de comprimidos rotativa Manesty BB4 equipado con utillaje de comprimidos cóncavos redondos en un peso de 205 mg y una dureza de 8,5 kilopondios (kp).

10 Ejemplo 3(e): Preparación de recubrimiento de los comprimidos

[0124] 16,52 g de sucralosa que era disponible comercialmente de Tate & Lyle, Inc., se añadió a 990,0g de agua purificada con la mezcla con un mezclador de banco de la parte superior a una velocidad de 50 rpm durante aproximadamente 13 minutos hasta que la mezcla resultante estaba clara y sin cristales visibles. Después, se añadió 401,2 g de Opadry II Red Y-22-15056 a la misma con mezcla durante aproximadamente 100 minutos.

Ejemplo 3(f): Recubrimiento de núcleos de tableta:

[0125] 10,0 kg de los núcleos de comprimido de 250 mg de acetaminofeno producidos de acuerdo con el Ejemplo 3(e) se colocaron en un revestidor de comprimidos Accela Cota y se procesaron con un volumen de aire de aproximadamente 190 pies cúbicos por minuto a aproximadamente 210 pies cúbicos por minuto, una velocidad de la bandeja de aproximadamente 10 rpm a aproximadamente 16 rpm, una presión de aire de atomización de 4 bar, y una velocidad de pulverización de 30-45 ml/minuto.

[0126] Los núcleos de las tabletas se pulverizaron, y el lecho de producto se movió hasta que se obtuvo una temperatura de escape de 45°C. Después de que el lecho de producto se dejó enfriar a una temperatura de no más de 40°C, se añadió 0,52 g de cera de carnauba se añadió, y la bandeja se hizo girar lentamente durante 3 minutos.

30 Ejemplo 4. Preparación de tabletas de placebo

[0127] Los comprimidos de placebo fueron fabricados utilizando la formulación expuesta a continuación en la Tabla F del siguiente modo:

Tabla F: Formulación de tabletas de placebo

Material	Fabricante	Mg/tableta	%
Azúcar, Blanco Compresible	Domino Specialty	500,41	81,50
Celulosa microcristalina	Ming Tai	110,52	18,00
Estearato de magnesio	Mallinckrodt	3,07	0,50

Ejemplo 4 (a): Mezcla y Compresión

[0128] 24.450,0 g de azúcar compresible blanco, se pasaron a 5400,0 g de celulosa microcristalina y 150,0 g de estearato de magnesio a través de un CoMill, un molino cónico utilizado para lograr la reducción de tamaño uniforme, tamizado, la desaglomeración, la dispersión y mezclado, equipado con una pantalla de 0,094-pulgadas. A continuación, el material se cargó en un mezclador de envase de almacenamiento disponible de Tote Systems International, LP, y al final mezclado sobre el extremo para 110 revoluciones. La mezcla resultante se comprimió en una prensa de comprimidos rotativa Manesty BB4 equipada con 29/64 pulgadas de utillaje de tableta cóncava redonda en una dureza de 11 kp con el fin de producir comprimidos que tienen un peso de 614,0 mg.

Ejemplo 4 (b): Recubrimiento de los comprimidos

[0129] Después de 990,0g de agua purificada se añadieron a un recipiente de mezcla adecuado, se añadieron 6,52 g de sucralosa a la misma mientras se mezcla con un mezclador de mesa de laboratorio durante aproximadamente 13 minutos hasta que la mezcla fuera transparente y no hubiera cristales visibles presentes. A continuación se añadieron 401,2 g de Opadry II Red Y-22-15.056 a la solución con mezcla durante aproximadamente 100 minutos. 10,0 kg de núcleos de comprimidos de placebo producidos de acuerdo con el Ejemplo 4 (a) se colocaron a continuación en un revestidor de comprimidos Accela Cota y se procesaron con un volumen de aire de 190-210 cfm, una velocidad del bombo de 10-16 rpm, presión del aire atomizador de 4 bar, y la velocidad de pulverización de 30-45 ml/minuto durante aproximadamente 62 minutos o hasta que los comprimidos incurrieron una ganancia de peso de aproximadamente 3,3%.

[0130] Después de la pulverización, el lecho de producto se movió hasta que se obtuvo una temperatura de escape de 45°C. Después de que el lecho de producto se dejó enfriar a una temperatura de no más de 40°C, se añadió 0,52 g de cera de carnauba, y la bandeja se hizo girar lentamente durante 3 minutos.

Reivindicaciones

1. Una dosis oral para el uso en mitigar o tratar el dolor, en el que la dosis está compuesta de

- 5 a) un primer agente analgésico que consta de una cantidad eficaz de ibuprofeno; isómeros farmacéuticamente aceptables, metabolitos, polimorfos, y/o sales de los mismos; y sus mezclas; y
 b) un segundo agente analgésico que consta de una cantidad eficaz de paracetamol, isómeros farmacéuticamente aceptables, metabolitos, polimorfos, y/o sales de los mismos; y sus mezclas;

10 en donde la relación en peso del primer agente analgésico (calculado en términos de base de ibuprofeno racémico) al segundo agente analgésico (calculado en términos de base de acetaminofeno) es de aproximadamente 1 parte a aproximadamente 7,5 partes; y
 en el que el primer agente analgésico y el segundo agente analgésico son los únicos ingredientes activos en la dosis.

15 2. Una preparación que comprende

- a) un primer agente analgésico que consta de una cantidad eficaz de ibuprofeno; isómeros farmacéuticamente aceptables, metabolitos, polimorfos, y/o sales de los mismos; y sus mezclas; y
 20 b) un segundo agente analgésico que consta de una cantidad eficaz de paracetamol, isómeros farmacéuticamente aceptables, metabolitos, polimorfos, y/o sales de los mismos; y sus mezclas;

 en donde la relación en peso del primer agente analgésico (calculado en términos de base de ibuprofeno racémico) al segundo agente analgésico (calculado en términos de base de acetaminofeno) es de aproximadamente 1 parte a aproximadamente 7,5 partes; y
 25 en el que el primer agente analgésico y el segundo agente analgésico son los únicos ingredientes activos en la dosis.

30 3. La dosis oral para uso de la reivindicación 1, o la preparación de la reivindicación 2, en el que la dosis total de 100 miligramos de dicho primer agente analgésico y 750 miligramos de dicho segundo agente analgésico.

35

40

45

50

55

60

65

FIGURA 1

Resultados pico a pico LSEP N1/P2

Láser-SEP pico-a-pico amplitud piel UV
Medio p.a. general + SEM

