

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 495**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/22** (2006.01)  
**A61K 31/135** (2006.01)  
**A61K 9/28** (2006.01)  
**A61K 47/26** (2006.01)  
**A61K 47/36** (2006.01)  
**A61K 47/38** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.03.2007 PCT/JP2007/057221**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.10.2007 WO07114376**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2007 E 07740657 (7)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019 EP 2002828**

54 Título: **Preparación farmacéutica sólida**

30 Prioridad:

**30.03.2006 JP 2006093207**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.02.2020**

73 Titular/es:

**NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO. LTD.  
 (100.0%)  
 1-2, Hiranomachi 2-chome, Chuo-ku Osaka-shi  
 Osaka 541-0046, JP**

72 Inventor/es:

**ISHITSUBO, NAOKI**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

ES 2 744 495 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Preparación farmacéutica sólida

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a una preparación farmacéutica sólida de un comprimido bicapa que comprende una parte de liberación inmediata y una parte de liberación sostenida que contiene tramadol como principio activo.

**10 Antecedentes de la técnica**

La técnica para producir un fármaco de liberación sostenida se ha desarrollado para diversos tipos de fármacos para mejorar el cumplimiento de los pacientes junto con el avance de las técnicas de fabricación. Un fármaco de liberación sostenida tiene muchos beneficios en cuanto a eficacia y seguridad tales como potencia farmacéutica inducida de manera eficaz con un número reducido de administraciones así como una disminución de la incidencia de efectos secundarios o toxicidad debido a una eficacia del fármaco duradera en comparación con un fármaco de liberación inmediata típico.

Sin embargo, también se requiere que los fármacos, tales como un analgésico que también es necesario que hagan efecto de manera inmediata, hagan efecto de manera inmediata después de que se alcance una concentración en sangre eficaz de manera rápida después de tomarlos para el alivio rápido del dolor, o similares. Se han desarrollado un comprimido bicapa que incluye una parte de liberación inmediata y una parte de liberación sostenida, una preparación de acción prolongada que combina gránulos de liberación inmediata y gránulos de liberación sostenida, y similares, como preparación que tiene propiedades tanto de acción rápida como de acción prolongada.

La preparación de acción prolongada se considera una preparación más excelente cuando apenas se ve sometida al efecto de factores fisiológicos o similares de los alimentos y el tubo digestivo, y también tiene una menor variación intraindividual y/o interindividual para que la concentración en sangre de un fármaco se mantenga en un nivel apropiado durante un periodo de tiempo apropiado. Para obtener una concentración en sangre estable, es necesario preparar una preparación oral que tenga propiedades fisiológicas en el tubo digestivo, especialmente no verse sometida al pH. Un comprimido multicapa que incluye una parte de liberación inmediata y una parte de liberación sostenida, por ejemplo, proporciona una elución inicial retardada dependiendo del método de obtención de comprimidos y/o de una gran variación en la liberación de un principio farmacéutico dependiendo del pH del eluato. Tales fenómenos pueden aparecer durante la producción usando una máquina continua de preparación de comprimidos para la producción en serie, debido probablemente al mezclado de un componente de liberación sostenida en una parte de liberación inmediata provocado por la adhesión o permanencia de una parte de liberación sostenida dentro de la máquina.

Se ha estudiado una preparación de acción prolongada para alcanzar una concentración en sangre eficaz de manera rápida después de la administración y mantener su eficacia durante un largo periodo de tiempo para un principio activo analgésico tal como tramadol, que es un principio activo de una preparación farmacéutica sólida de la presente invención. Se ha divulgado una preparación multicapa con una forma que contiene una fase de liberación inmediata y una fase de liberación sostenida que contiene al menos una clase de agente analgésico opioide (véase el documento de patente 1). Sin embargo, no hay ninguna descripción en el documento de patente 1 sobre o bien una preparación de acción prolongada que tenga una propiedad de liberación excelente que muestre una pequeña dependencia del pH en la elución inicial de opioide o bien una técnica para producir tal preparación.

[Documento de patente 1]

50 La publicación de solicitud de patente japonesa n.º JP-A-10-251149

El documento WO 00/21520 describe un comprimido bicapa recubierto que comprende clorhidrato de tramadol en una capa de liberación inmediata y en una capa de liberación retardada.

**55 Divulgación de la invención**

Es un objeto de la presente invención proporcionar una preparación farmacéutica sólida de acción prolongada de un comprimido bicapa que contiene tramadol como principio activo, que tenga una propiedad de liberación de acción rápida excelente de manera estable con una dependencia del pH pequeña en la elución inicial, y que tenga una dureza suficiente durante la obtención de la preparación.

[Medios para resolver el problema]

65 Después de un estudio intensivo para resolver el problema mencionado anteriormente, el inventor de la presente invención encontró que puede producirse una preparación que tenga de manera estable una propiedad de liberación rápida que muestra dependencia con el pH pequeña en la elución inicial así como una dureza suficiente durante la

5 obtención del comprimido independientemente de un método de obtención de comprimidos o similar (es decir, aunque un componente de una parte de liberación sostenida se mezcla en una parte de liberación inmediata debido al método de obtención de comprimidos), usando una forma farmacéutica en la que un principio farmacéutico está contenido tanto en la parte de liberación inmediata como en la parte de liberación sostenida, especialmente usando un excipiente específico en la parte de liberación inmediata y almidón parcialmente pregelatinizado como aditivo y haciendo la proporción de mezcla de cada componente dentro de un intervalo específico, para ejercer una eficacia de manera rápida después de la administración y mantenerla. Por tanto, el inventor completó la presente invención.

10 Por tanto, la presente invención se refiere a las siguientes preparaciones.

10 (1) Una preparación farmacéutica sólida de un comprimido bicapa que comprende:

15 (i) una parte de liberación inmediata que contiene

15 el 10-55% en peso de tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

el 15-45% en peso de almidón parcialmente pregelatinizado,

20 el 8-74% en peso de celulosa microcristalina o una combinación del 5-50% en peso de lactosa y el 3-25% en peso de celulosa microcristalina, y

el 0,5-3% en peso de hidroxipropilcelulosa,

25 por el 100% en peso de la parte de liberación inmediata; y

(ii) una parte de liberación sostenida.

30 (2) La preparación farmacéutica sólida según (1), en la que el tramadol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es clorhidrato de tramadol.

(3) La preparación farmacéutica sólida según (1) ó (2), en la que la parte de liberación inmediata contiene tramadol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la velocidad de disolución del principio activo desde la preparación farmacéutica sólida es de

35 el 30-50% en peso en 15 minutos,

el 40-60% en peso en 1 hora,

40 el 50-70% en peso en 2 horas,

el 60-80% en peso en 4 horas, y

el 70-90% en peso en 6 horas

45 según el segundo método de prueba (método de paletas) del método de prueba general de la Farmacopea Japonesa que usa 900 ml de una disolución de prueba a una temperatura de líquido de 37°C y una rotación de 50 rpm.

50 (4) La preparación farmacéutica sólida según una cualquiera de (1)-(3), en la que la preparación farmacéutica sólida es un comprimido recubierto.

(5) La preparación farmacéutica sólida según una cualquiera de (1)-(4), que está presente en una forma para la administración dos veces al día.

55 [Efectos de la invención]

Una preparación farmacéutica sólida de la presente invención es una preparación de acción prolongada que puede alcanzar una concentración en sangre eficaz de manera rápida después de tomarla y por tanto mantener su eficacia durante un largo periodo de tiempo y que tiene una propiedad de liberación rápida que muestra dependencia con el pH pequeña en la elución inicial; por tanto, es una preparación de larga duración muy útil que proporciona una concentración en sangre estable de un fármaco independiente de la variación o la diferencia en el pH en el tubo digestivo. Además, la preparación de la presente invención muestra de manera estable un comportamiento rápido independiente del pH en la elución inicial cuando algún componente de liberación sostenida se mezcla en una parte de liberación inmediata debido a una diferencia de un método de obtención de un comprimido multicapa y es una preparación práctica que tiene una dureza suficiente para que no se produzca el deterioro, el agrietamiento, el astillado, y similares durante el recubrimiento del comprimido.

**Breve descripción de los dibujos**

5 [Figura 1] La figura 1 es un gráfico que muestra el resultado de una prueba de disolución (durante los primeros 30 minutos desde el comienzo de la disolución) de una preparación farmacéutica sólida de la presente invención (que contiene 100 mg de clorhidrato de tramadol por comprimido) mostrada en el ejemplo 1.

10 [Figura 2] La figura 2 es un gráfico que muestra el resultado de una prueba de disolución (durante los primeros 30 minutos desde el comienzo de la disolución) de una preparación farmacéutica sólida comparada (que contiene 100 mg de clorhidrato de tramadol por comprimido) mostrada en el ejemplo comparativo.

15 [Figura 3] La figura 3 es un gráfico que muestra el resultado de una prueba de disolución (durante los primeras 12 horas desde el comienzo de la disolución) de la preparación farmacéutica sólida de la presente invención (que contiene 100 mg de clorhidrato de tramadol por comprimido) mostrada en el ejemplo 1.

20 [Figura 4] La figura 4 es un gráfico que muestra el resultado de una prueba de disolución (durante los primeros 30 minutos desde el comienzo de la disolución) de una preparación farmacéutica sólida en la que el 1% en peso de gránulos de liberación sostenida se añadieron además a una parte de liberación inmediata de la preparación farmacéutica sólida de la presente invención (que contiene 100 mg de clorhidrato de tramadol por comprimido) mostrada en el ejemplo 1.

25 [Figura 5] La figura 5 es un gráfico que muestra el resultado de una prueba de disolución (durante los primeros 30 minutos desde el comienzo de la disolución) de una preparación farmacéutica sólida en la que el 1% en peso de gránulos de liberación sostenida se añadieron además a la parte de liberación inmediata de la preparación farmacéutica sólida de la presente invención (que contiene 100 mg de clorhidrato de tramadol por comprimido) mostrada en el ejemplo comparativo.

30 [Figura 6] La figura 6 es un gráfico que muestra el resultado de una prueba de disolución (durante los primeros 30 minutos desde el comienzo de la disolución) de una preparación farmacéutica sólida preparada usando la fórmula A (que contiene 100 mg de clorhidrato de tramadol por comprimido) mostrada en el ejemplo 2.

35 [Figura 7] La figura 7 es un gráfico que muestra el resultado de una prueba de disolución (durante los primeros 30 minutos desde el comienzo de la disolución) de una preparación farmacéutica sólida en la que el 1% en peso de gránulos de liberación sostenida se añadieron además a la parte de liberación inmediata de la preparación farmacéutica sólida preparada usando la fórmula A (que contiene 100 mg de clorhidrato de tramadol por comprimido) mostrada en el ejemplo 2.

40 [Figura 8] La figura 8 es un gráfico que muestra el resultado de una prueba de disolución (durante los primeros 30 minutos desde el comienzo de la disolución) de una preparación farmacéutica sólida preparada usando la fórmula B (que contiene 100 mg de clorhidrato de tramadol por comprimido) mostrada en el ejemplo 2.

45 [Figura 9] La figura 9 es un gráfico que muestra el resultado de una prueba de disolución (durante los primeros 30 minutos desde el comienzo de la disolución) de una preparación farmacéutica sólida en la que el 1% en peso de gránulos de liberación sostenida se añadieron además a la parte de liberación inmediata de la preparación farmacéutica sólida preparada usando la fórmula B (que contiene 100 mg de clorhidrato de tramadol por comprimido) mostrada en el ejemplo 2.

**Mejores modos para llevar a cabo la invención**

50 La presente invención se refiere a una preparación farmacéutica sólida de acción prolongada de un comprimido bicapa que contiene tramadol como principio activo, que tiene una forma farmacéutica sólida que incluye una parte de liberación inmediata y una parte de liberación sostenida, ambas contienen un principio activo, y en la que la parte de liberación inmediata contiene almidón parcialmente pregelatinizado y un excipiente como aditivos. Una velocidad de disolución de un principio activo desde la preparación farmacéutica sólida es del 30-50% en peso en 15 minutos, del 40-60% en peso en 1 hora, del 50-70% en peso en 2 horas, del 60-80% en peso en 4 horas y del 70-90% en peso en 6 horas, especialmente tan sumamente rápida como del 30% en peso o más en 10 minutos en elución inicial, en una prueba de disolución llevada a cabo según el segundo método de prueba de un método de prueba de disolución (método de paletas) del método de prueba general de la Farmacopea Japonesa usando una temperatura de líquido de 37°C y 900 ml de una disolución de prueba bajo rotación de 50 rpm. Además, la elución de un principio activo continúa 6 horas o después, lo que es beneficioso para una preparación que se administra dos veces al día porque puede hacerse una siguiente administración con concentración en sangre sostenida.

65 Una preparación farmacéutica sólida de la presente invención puede contener tramadol como principio activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Tramadol es un agente analgésico no narcótico sintético posicionado en el medio entre un agente analgésico narcótico potente que se indica para dolor canceroso o similar, y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que se indica para dolor medio tal como cefalea o artralgia que tiene menos

efectos secundarios frecuentes sobre el aparato respiratorio, circulatorio y/o digestivo en comparación con un opioide fuerte tal como morfina, y tiene utilidad médica como un fármaco que provoca resistencia, dependencia física, abuso o similar menos frecuentemente. Puede usarse tramadol sin ninguna limitación siempre que sea una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable incluyendo, por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, fluorhidrato y bromhidrato, así como sales de ácidos orgánicos tales como acetato, tartrato, lactato, citrato, fumarato, maleato, succinato, metanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, naftalenosulfonato y canforsulfonato. Especialmente, clorhidrato de tramadol (clorhidrato de tramadol), que está disponible en el mercado y se usa ampliamente en prácticas clínicas como un fármaco analgésico, es favorable. Además, estereoisómero, hidrato y solvato de tramadol también se categorizan como tramadol posiblemente para ser un principio activo de una preparación farmacéutica sólida de la presente invención.

Un contenido de tramadol en una preparación farmacéutica sólida de la presente invención no está particularmente limitado y puede seleccionarse de manera apropiada dependiendo del tamaño del comprimido y/u otros factores, y, por ejemplo, un contenido es habitualmente del 10-55% en peso por el 100% en peso de una parte inmediata de una preparación farmacéutica sólida para clorhidrato de tramadol. Esto es porque aumentar el tamaño de un comprimido puede ser necesario para obtener la eficacia suficiente en el caso de contenido demasiado pequeño o porque inconveniencias en el diseño de una preparación pueden ocurrir debido a un contenido limitado de otros aditivos en el caso de contenido demasiado grande. La preparación farmacéutica sólida de la presente invención tiene una parte de liberación inmediata y una parte de liberación sostenida, y un comprimido bicapa que incluye estas dos capas, es una realización preferible, pero puede añadirse otra capa de manera apropiada. Una razón de masa de un principio farmacéutico contenido en cada una de la parte de liberación inmediata y la parte de liberación sostenida no se limita particularmente, y el clorhidrato de tramadol puede estar contenido de manera favorable en la parte de liberación inmediata y en la parte de liberación sostenida en una razón de 1:1-1:5.

La preparación farmacéutica sólida de la presente invención se caracteriza por tener de manera estable una propiedad de liberación rápida que muestra una dependencia con el pH pequeña en la elución inicial de tramadol, que también es característico de la composición de la parte de liberación inmediata, y se describirán a continuación aditivos usados para la parte de liberación inmediata.

El almidón parcialmente pregelatinizado usado como aditivo para la parte de liberación inmediata de la preparación farmacéutica sólida de la presente invención, que es granos de almidón secados parcialmente pregelatinizados calentando almidón de maíz con agua bajo una presión normal o aumentada, puede obtenerse usando sustancias encontradas en "Japanese Pharmaceutical Excipients 2003" (editado por Japan Pharmaceutical Excipients Council y publicado por Yakuji Nippo Limited.) y está disponible como artículo en el mercado. En la presente invención, el almidón parcialmente pregelatinizado está contenido de manera apropiada a aproximadamente el 15-45% en peso, preferiblemente el 20-40% en peso, o de manera especialmente preferible el 20-35% en peso por el 100% en peso de una parte de liberación inmediata de la preparación farmacéutica sólida. De manera desfavorable, la cantidad usada de alrededor del 10% permite disminuir una velocidad de disolución cuando un componente de la parte de liberación sostenida se mezcla en la parte de liberación inmediata.

La celulosa microcristalina o una combinación de lactosa y celulosa microcristalina puede usarse como excipiente usado como un aditivo para la parte de liberación inmediata de la preparación farmacéutica sólida de la presente invención. La lactosa, que es una clase de disacárido, se usa como aditivo para diversos alimentos y productos farmacéuticos y está disponible en el mercado, y puede usarse la sustancia encontrada en la Farmacopea Japonesa (14ª edición). Además, la celulosa microcristalina, que se obtiene despolimerizando de manera parcial con ácido y purificando  $\alpha$ -celulosa obtenida como una pasta de una planta fibrosa, está disponible en el mercado, y puede usarse la sustancia encontrada en la Farmacopea Japonesa (14ª edición). En la presente invención, la celulosa microcristalina usada como excipiente está contenida de manera apropiada a aproximadamente el 8-74% en peso, preferiblemente el 8-64% en peso, o más preferiblemente el 7-30% en peso por el 100% en peso de una parte de liberación inmediata de la preparación farmacéutica sólida. Una combinación de lactosa y celulosa microcristalina usada como excipiente está contenida de manera apropiada a aproximadamente el 5-50% en peso y aproximadamente el 3-25% en peso, preferiblemente el 5-45% en peso y el 3-20% en peso, o más preferiblemente el 5-20% en peso y el 2-10% en peso, respectivamente, por el 100% en peso de la parte de liberación inmediata de la preparación farmacéutica sólida.

La adición de los componentes anteriores, mezclando un agente aglutinante en la parte de liberación inmediata de la preparación farmacéutica sólida de la presente invención es más favorable para mejorar la calidad física. Por tanto, una forma de dosificación de la preparación farmacéutica sólida de la presente invención es preferiblemente un comprimido y se requiere que tenga resistencia moderada como comprimido, pero solo el almidón parcialmente pregelatinizado, o un aditivo para proporcionar beneficio de la presente invención, y un excipiente pueden mostrar una dureza inadecuada y provocar el deterioro y/o el descabezado (un fenómeno en el que un comprimido se rompe en una forma de lentes). Por tanto, la adición de un agente aglutinante permite un comprimido que va a prepararse con una dureza más preferible. Además, junto con la mejora en dureza, puede mejorarse el deterioro, el agrietamiento y el astillado durante el recubrimiento del comprimido, lo que permitió que la preparación farmacéutica sólida de la presente invención sea también un comprimido recubierto. Para permitir la liberación rápida de la parte de liberación inmediata, se requiere una preparación que sea una con una dureza relativamente limitada que

conduzca a una desintegración rápida, aunque la parte inmediata de la preparación farmacéutica sólida de la presente invención es una composición preparacional muy útil que tiene tanto propiedad de liberación inmediata como dureza adecuada. Como agente aglutinante usado para la parte de liberación inmediata de la preparación farmacéutica sólida de la presente invención, puede usarse hidroxipropilcelulosa. Un contenido de hidroxipropilcelulosa no se limita particularmente, pero puede obtenerse una dureza deseada usando de manera habitual aproximadamente el 0,5-3% en peso y preferiblemente el 0,5-2% en peso por el 100% en peso de la parte de liberación inmediata de la preparación farmacéutica sólida.

La parte de liberación inmediata de la preparación farmacéutica sólida de la presente invención puede contener, distintos de los anteriores, diversos aditivos usados para producir una preparación general siempre que no interfieran en los efectos de la invención. Tales aditivos incluyen, por ejemplo, un excipiente y un agente aglutinante distinto a los ejemplos anteriores así como un agente disgregante, un agente aromatizante, un agente espumante, una fragancia, un lubricante y un agente colorante, que pueden añadirse de manera apropiada dependiendo del propósito.

La parte de liberación sostenida de la preparación farmacéutica sólida de la presente invención puede prepararse usando una base de liberación sostenida habitual, por ejemplo, una sustancia gelificante u otros agentes que puedan controlar la liberación de un principio farmacéutico formando un hidrogel después de ponerse en contacto con agua. Una sustancia gelificante preferible incluye derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio, polímero de carboxivinilo, y similares, y además, puede añadirse de manera apropiada un lubricante tal como estearato de magnesio para producir la parte de liberación sostenida de la preparación farmacéutica sólida de la presente invención. Además, de manera similar a la parte de liberación inmediata mencionada anteriormente, pueden añadirse de manera apropiada diversos aditivos usados para producir una preparación general, por ejemplo, un agente disgregante, un agente aglutinante, un agente aromatizante, un agente espumante, un saborizante, un lubricante y un agente colorante, a esta parte de liberación sostenida dependiendo del propósito.

La preparación farmacéutica sólida de la presente invención que tiene la parte de liberación inmediata y la parte de liberación sostenida tal como se describe anteriormente puede recubrirse si fuera necesario. Algunas clases de principios farmacéuticos prefieren recubrirse con el propósito de enmascarar el sabor amargo y acritud, estabilizar un fármaco fundamental, etc., además el recubrimiento puede prevenir el daño y/o el deterioro de un comprimido, lo que es conveniente para el transporte y el envasado. Tal como se mencionó anteriormente, la parte de liberación inmediata de la preparación farmacéutica sólida de la presente invención por sí misma tiene una propiedad de liberación favorable que tiene la posibilidad de alterarse por un recubrimiento especial destinado a liberarse de una manera sostenida, por tanto, es preferible el recubrimiento con una película de disolución de manera rápida normal en la presente invención.

### Ejemplos

La presente invención se describe específicamente a través de los siguientes ejemplos, pero la presente invención no se limita a estos ejemplos.

Ejemplo y ejemplo comparativo: método de preparación de un comprimido

La tabla 1 muestra los contenidos de los respectivos componentes por comprimido de los ejemplos y un ejemplo comparativo que se preparan usando una fórmula de una preparación farmacéutica sólida de la presente invención y una fórmula en la que un aditivo es diferente de la preparación farmacéutica sólida desde la presente invención, respectivamente (véase la publicación de solicitud de patente japonesa n.º JP-A-2006-96729). Los comprimidos de clorhidrato de tramadol bicapa respectivos de los ejemplos (100, 75 y 50 mg de clorhidrato de tramadol por comprimido) y el ejemplo comparativo (que contiene 100 mg de clorhidrato de tramadol por comprimido) que tienen una composición tal como se muestra en la tabla 1 se produjeron según el siguiente método de preparación.

(Tabla 1)

Fórmula (mg/comprimido)		Ejemplo			Ejemplo comparativo
		comprimido de 100 mg	comprimido de 75 mg	comprimido de 50 mg	comprimido de 100 mg
Parte de liberación inmediata	Clorhidrato de tramadol	35,0	26,25	17,5	35,0
	Almidón parcialmente pregelatinizado	21,0	17,5	14,0	-
	Lactosa	9,0	17,65	26,2	-
	Celulosa microcristalina	3,9	7,5	11,2	4,0
	Hidroxipropilcelulosa	0,7	0,7	0,7	-
	Crospovidona	-	-	-	14,0

	Eritritol	-	-	-	12,3
	Silicato de aluminio sintético	-	-	-	4,0
	Estearato de magnesio	0,4	0,4	0,4	0,7
	Subtotal	70,0	70,0	70,0	70,0
Parte de liberación sostenida	Clorhidrato de tramadol	65,0	48,75	32,5	65,0
	Lactosa	0,0	18,25	36,5	0,0
	Hidroxipropilcelulosa	120,0	120,0	120,0	133,0
	Polímero de carboxivinilo	27,0	27,0	27,0	25,0
	Carmelosa de sodio	6,0	4,0	2,0	5,0
	Estearato de magnesio	2,0	2,0	2,0	2,0
	Subtotal	220,0	220,0	220,0	230,0
	Total	290,0	290,0	290,0	300,0

[Ejemplo 1]

5 Después de mezclar y pulverizar 2.450 g de clorhidrato de tramadol, 630 g de lactosa, 273 g de celulosa microcristalina y 1.470 g de almidón parcialmente pregelatinizado, se llevó a cabo la granulación usando una disolución de 49 g de hidroxipropilcelulosa disuelta en agua purificada. A estos gránulos, se le añadieron 28 g de estearato de magnesio y se mezclaron hasta ser gránulos para una parte de liberación inmediata. Por otro lado, se  
10 mezclaron 1.625 g de clorhidrato de tramadol, 3.000 g de hidroxipropilcelulosa y 150 g de carmelosa de sodio y se pulverizaron para granular usando agua purificada. A estos gránulos, se le añadieron 675 g de polímero de carboxivinilo y se mezcló seguido por la adición y mezcla de 50 g de estearato de magnesio hasta ser gránulos para una parte de liberación sostenida. Tales gránulos obtenidos para la parte de liberación inmediata y la parte de liberación sostenida se obtuvieron en comprimidos de tramadol bicapa que contenían 100 mg de clorhidrato de tramadol por comprimido. Se produjeron las preparaciones que contenían 75 mg ó 50 mg de clorhidrato de tramadol por comprimido de la misma manera tal como se describió anteriormente excepto por la adición y el mezclado de lactosa además de clorhidrato de tramadol, hidroxipropilcelulosa y carmelosa de sodio durante la producción la parte de liberación sostenida mencionada anteriormente.

[Ejemplo comparativo]

20 Después de mezclar y pulverizar 350 g de clorhidrato de tramadol, 123 g de eritritol, 40 g de celulosa cristalina y 40 g de silicato de aluminio sintético, se llevó a cabo la granulación usando agua purificada. A estos gránulos, se le añadieron 140 g de crospovidona y se mezclaron seguido por la adición y el mezclado de 7 g de estearato de magnesio hasta ser gránulos para una parte de liberación inmediata. Por otro lado, se produjeron los gránulos para una parte de liberación sostenida de la misma manera que el ejemplo anterior según el contenido mostrado en la  
25 tabla 1, y los gránulos obtenidos para la parte de liberación inmediata y la parte de liberación sostenida se obtuvieron en comprimidos de clorhidrato de tramadol bicapa usando una máquina continua de preparación de comprimidos.

Ejemplo de prueba (1): prueba de disolución

30 En cada comprimido de clorhidrato de tramadol bicapa (que contiene 100 mg de clorhidrato de tramadol por comprimido) producido en el ejemplo y el ejemplo comparativo anterior, se llevó a cabo una prueba de disolución según el segundo método de prueba de un método de prueba de disolución (método de paletas) del método de prueba general de la Farmacopea Japonesa (a continuación en el presente documento abreviada como JP). Las  
35 disoluciones de prueba fueron la primera disolución (pH 1,2) para el método de prueba de desintegración del método de prueba general en JP, agua, disolución tampón de acetato-acetato de sodio (0,05 mol/l, pH 4,0) y disolución de tampón fosfato diluida dos veces (pH 6,8) en los reactivos y disoluciones de prueba de JP.

40 Después de que un comprimido para prueba se colocara en 900 ml de cada disolución de prueba mantenidas a 37°C ± 0,5°C y se comenzó una prueba de disolución bajo rotación de 50 rpm, y luego se muestrearon 5 ml de eluato en cada punto de tiempo preespecificado y se filtraron a través de un filtro de membrana con un tamaño de poro de 0,45 µm para hacerse una disolución de muestra. Se determinó la cantidad de la disolución de tramadol en 5 µm de disolución de muestra usando cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Se hizo funcionar la HPLC usando un detector (fotómetro de absorción de ultravioleta a 271 nm), una columna (ODS con dimensiones de  
45 aproximadamente 15 cm de longitud x aproximadamente 4 mm de diámetro interno), una temperatura de columna de aproximadamente 40°C, y una fase móvil (razón de ácido trifluoroacético al 0,05%/acetronitrilo de 75:25) a una velocidad de flujo de 1,0 ml/min.

50 Un gráfico de la figura 1 muestra un ejemplo del resultado a los 30 minutos de disolución en la prueba de disolución usando un comprimido producido en el ejemplo (que contiene 100 mg de clorhidrato de tramadol por comprimido), mientras que un gráfico de la figura 2 muestra un ejemplo del resultado a los 30 minutos de disolución en la prueba de disolución usando un comprimido producido en el ejemplo comparativo. Un gráfico de la figura 3 y la tabla 2

muestran un ejemplo del resultado a las 12 horas de disolución en la prueba de disolución usando el mismo comprimido producido en el ejemplo.

5 Asumiendo que un componente de una parte de liberación sostenida se mezcla en una parte de liberación inmediata durante la producción usando una máquina continua de laminado de preparación de comprimidos, se investigó el efecto de su mezclado en el comportamiento de elución inicial. Para ser más específicos, se produjeron comprimidos bicapa con gránulos para la parte de liberación inmediata que se obtuvieron añadiendo el 1% en peso de gránulos de liberación sostenida a la parte de liberación inmediata de contenidos del ejemplo (que contiene 100 mg de clorhidrato de tramadol por comprimido) y el ejemplo comparativo tal como se muestra en la tabla 1 usando una  
 10 única máquina sencilla de preparación de comprimidos para llevar a cabo una prueba de disolución. Los gráficos de las figuras 4 y 5 muestran un ejemplo del resultado a los 30 minutos de disolución de un comprimido que se obtuvo añadiendo el 1% en peso de gránulos de liberación sostenida a la parte de liberación inmediata del ejemplo y del ejemplo comparativo, respectivamente.

15 (Tabla 2)

		Velocidad de disolución (%)			
		Disoluciones de prueba			
		Agua	pH 1,2	pH 4,0	pH 6,8
	0	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,25	41,2	43,3	40,4	40,2
	0,5	44,7	47,4	44,7	43,8
Duración de la disolución (h)	1	50,8	53,1	50,0	49,0
	1,5	55,3	57,4	53,9	52,9
	2	58,5	61,4	57,6	55,8
	3	65,1	67,6	63,4	61,3
	4	69,9	73,1	68,3	65,7
	5	74,1	77,5	72,3	69,8
	6	77,8	81,3	76,0	73,1
	8	83,1	87,6	81,5	78,9
	10	86,7	92,0	85,7	83,4
	12	88,7	95,6	88,9	87,1

Ejemplo de prueba (2): pruebas de dureza y de deterioro

20 Se llevaron a cabo una prueba de dureza y una prueba de deterioro según el párrafo “Comprimido” de las reglas generales para preparaciones en la JP en un comprimido producido en el ejemplo usando la fórmula para la preparación farmacéutica sólida de la presente invención mostrada en la tabla 1 y un comprimido preparado de la misma manera como en el ejemplo excepto la hidroxipropilcelulosa de la fórmula. Para ser más específicos, en la prueba de dureza, se midió una presión cuando un comprimido cedió a la presión y se destruyó el comprimido. En la  
 25 prueba de deterioro, se pesaron de manera precisa aproximadamente 6,5 g de comprimidos (a) para ponerse en un tambor de un instrumento de la prueba de deterioro que se hizo girar a 25 rpm durante 10 minutos, y luego se retiraron los comprimidos y se pesaron de manera precisa (b) para calcular una tasa de deterioro usando una ecuación siguiente. La tabla 3 muestra un ejemplo de los resultados de ambas pruebas.

30 Tasa de deterioro (%) = ((a) - (b)) / (a) x 100

(Tabla 3)

	Dureza (kg)			Tasa de deterioro (%)		
	comprimido de 100 mg	comprimido de 75 mg	comprimido de 50 mg	comprimido de 100 mg	comprimido de 75 mg	comprimido de 50 mg
Sin adición de hidroxipropilcelulosa	6,0	7,1	8,0	0,33	0,27	0,26
Con adición de hidroxipropilcelulosa	8,0	9,2	9,3	0,24	0,17	0,15

35 Tal como se demuestra en las pruebas anteriores, la preparación farmacéutica sólida de la presente invención liberó, tal como se muestra en la tabla 2, aproximadamente el 40% en peso, aproximadamente el 50% en peso, aproximadamente el 60% en peso, aproximadamente el 70% en peso y aproximadamente el 80% en peso de clorhidrato de tramadol en 15 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas y 6 horas, respectivamente, en las respectivas disoluciones de prueba como resultado de la prueba de disolución llevada a cabo según el segundo método de prueba de un método de prueba de disolución (método de paletas) del método de prueba general de la Farmacopea  
 40 Japonesa usando una temperatura de líquido de 37°C y 900 ml de una disolución de prueba bajo rotación de 50 rpm, indicando que la preparación farmacéutica sólida de la presente invención tiene propiedades de liberación rápidas y

sostenidas de manera favorable. Por tanto, la preparación farmacéutica sólida de la presente invención es una preparación que permite al clorhidrato de tramadol liberarse al 30-50% en peso en 15 minutos, al 40-60% en peso en 1 hora, al 50-70% en peso en 2 horas, al 60-80% en peso en 4 horas y al 70-90% en peso en 6 horas, o preferiblemente al 35-45% en peso en 15 minutos, al 45-55% en peso en 1 hora, al 55-65% en peso en 2 horas, al 65-80% en peso en 4 horas y al 70-85% en peso en 6 horas, en la prueba de disolución anterior llevada a cabo usando las respectivas disoluciones de prueba.

Tal como se muestra en las figuras 1 y 4, mediante el uso de almidón parcialmente pregelatinizado, celulosa microcristalina, lactosa o hidroxipropilcelulosa, la preparación farmacéutica sólida de la presente invención muestra un excelente comportamiento de elución inicial en diversos tipos de eluatos con diferentes valores de pH similares a los de un comprimido obtenido usando una máquina sencilla de preparación de comprimidos, debe mezclarse un componente de liberación sostenida en una parte de liberación inmediata durante la producción usando una máquina continua de laminado de preparación de comprimidos, y libera tramadol que es un principio activo de manera rápida así como puede mantener su liberación durante un periodo de tiempo prolongado. Además, la preparación también tiene una dureza adecuada en términos de resistencia y no mostró deterioro, agrietamiento, astillado, etc., durante el recubrimiento.

Por el contrario, una preparación en el ejemplo comparativo, que incluye la parte de liberación inmediata que contiene eritritol y crospovidona usados como aditivos primarios, proporcionó, tal como se muestra en las figuras 2 y 5, los resultados de patrones diferentes de comportamiento de elución inicial dependiendo del valor del pH de los eluatos cuando se realizó la producción usando una máquina continua de preparación de comprimidos. Además, en comparación con la preparación producida usando una máquina sencilla de preparación de comprimidos, se retrasó la elución inicial de manera significativa. Esta preparación del ejemplo comparativo mostró un comportamiento rápido y similar de elución inicial cuando se produce usando una máquina sencilla de preparación de comprimidos incluso si el pH del eluato varía. Sin embargo, se demostró un error de este tipo tal como se mencionó anteriormente cuando se produjo la preparación usando la máquina continua de preparación de comprimidos. Como resultado de la investigación de diversos aspectos, se consideró que este error se producía debido al mezclado de un componente de liberación sostenida en la parte de liberación inmediata producida por la adhesión o la permanencia de la parte de liberación sostenida dentro de la máquina continua de preparación de comprimidos. Sin embargo, la preparación farmacéutica sólida de la presente invención no mostró influencia de tal mezclado cuando se compara la figura 4, que muestra el comportamiento de elución inicial asumiendo que un componente de la parte de liberación sostenida se mezcla en la parte de liberación inmediata, con la figura 5, que muestra el del ejemplo comparativo.

[Ejemplo 2] análisis de excipiente

Se preparó una parte de liberación inmediata para un comprimido de 100 mg usando la fórmula A en la que se usaron lactosa y celulosa microcristalina como excipiente y la fórmula B en la que solo se usó celulosa cristalina como excipiente. La tabla 4 muestra los contenidos de los respectivos componentes por comprimido. Se produjeron comprimidos que contienen 100 mg de clorhidrato de tramadol por comprimido y tienen una composición mostrada en la tabla 4 según el siguiente método de preparación.

(Tabla 4)

Parte de liberación inmediata	Contenido por comprimido (mg)	
	Fórmula A	Fórmula B
Clorhidrato de tramadol	35,0	35,0
Almidón pregelatinizado	21,0	21,0
Lactosa	9,3	-
Celulosa microcristalina	4,0	13,3
Estearato de magnesio	0,7	0,7
Total	70,0	70,0

Después de mezclar y pulverizar 350 g de clorhidrato de tramadol, 133 g de excipiente (93 g de lactosa y 40 g de celulosa microcristalina en la fórmula A; 133 g de celulosa microcristalina en la fórmula B) y 210 g de almidón parcialmente pregelatinizado, se realizó la granulación usando agua purificada. A estos gránulos, se le añadieron 7 g de estearato de magnesio y se mezclaron hasta ser gránulos para una parte de liberación inmediata.

De la misma manera que el ejemplo de prueba (1), se prepararon gránulos con y sin el 1% en peso de gránulos para una parte de liberación sostenida para las fórmulas A y B, respectivamente, y luego se obtuvieron estos gránulos para la parte de liberación inmediata y gránulos para la parte de liberación sostenida, tal como se muestra en la tabla 1, en comprimidos de tramadol bicapa que contienen 100 mg de clorhidrato de tramadol por comprimido.

Ejemplo de prueba (3): prueba de disolución

Se llevó a cabo una prueba de disolución de la misma manera que el ejemplo de prueba (1). Un gráfico de la figura 6

muestra un ejemplo del resultado a los 30 minutos de disolución en la prueba de disolución usando un comprimido que usa la fórmula A (que contiene 100 mg de clorhidrato de tramadol por comprimido), un gráfico de la figura 7 muestra un ejemplo del resultado a los 30 minutos de disolución en la prueba de disolución usando un comprimido que usa la fórmula A (que contiene 100 mg de clorhidrato de tramadol por comprimido) añadido con el 1% en peso de gránulos de liberación sostenida, un gráfico de la figura 8 muestra un ejemplo del resultado a los 30 minutos de disolución en la prueba de disolución usando un comprimido que usa la fórmula B (que contiene 100 mg de clorhidrato de tramadol por comprimido), y un gráfico de la figura 9 muestra un ejemplo del resultado a los 30 minutos de disolución en la prueba de disolución usando un comprimido que usa la fórmula B (que contiene 100 mg de clorhidrato de tramadol por comprimido) añadido con el 1% en peso de gránulos de liberación sostenida.

Ejemplo de prueba (4): pruebas de dureza y de tasa de deterioro

Se obtuvieron comprimidos de liberación inmediata monocapa (9 mm  $\phi$  13R 250, 290 mg/comprimido; aproximadamente 10 KN) usando las fórmulas A y B para llevar a cabo una prueba de dureza y de tasa de deterioro de la misma manera que en el ejemplo de prueba (2). Los resultados se muestran en la tabla 5.

(Tabla 5)

	Dureza (kg) (para un comprimido de 100 mg)	Tasa de deterioro (%) (para un comprimido de 100 mg)
Fórmula A	12,3	0,29
Fórmula B	14,5	0,15

Tal como se demuestra a partir de la comparación de la figura 6 con la figura 8, un comprimido producido usando la fórmula B en el que solo se usó celulosa microcristalina como excipiente mostró un excelente comportamiento de elución inicial independiente del pH de manera similar a un comprimido producido usando la fórmula A en el que se usaron lactosa y celulosa microcristalina como excipientes. Tal como se entiende de las figuras 7 y 9, el inventor encontró que es posible que el comprimido producido usando la fórmula B en el que solo se usó celulosa microcristalina como excipiente muestra, de manera similar al comprimido producido usando la fórmula A en el que se usaron lactosa y celulosa microcristalina como excipientes, una liberación rápida de tramadol como principio activo con excelente comportamiento de elución inicial en diversos tipos de eluatos con diferentes valores del pH similares a los de un comprimido hecho usando una máquina sencilla de preparación de comprimidos debe mezclarse un componente de liberación sostenida en una parte de liberación inmediata durante la producción usando una máquina continua de laminado de preparación de comprimidos y mostró su liberación sostenida durante un periodo de tiempo prolongado. El comprimido producido usando la fórmula A en el que se usaron lactosa y celulosa microcristalina como excipientes, incluso cuando se añadió el 1% en peso de gránulos de liberación sostenida, tuvo una característica de que la velocidad de disolución a los 5 minutos de disolución temprana no disminuye. El comprimido producido usando la fórmula B en el que solo se usó celulosa microcristalina como excipiente también tuvo una dureza adecuada en términos de resistencia y no mostró deterioro, agrietamiento, astillado, o similar del comprimido durante el recubrimiento.

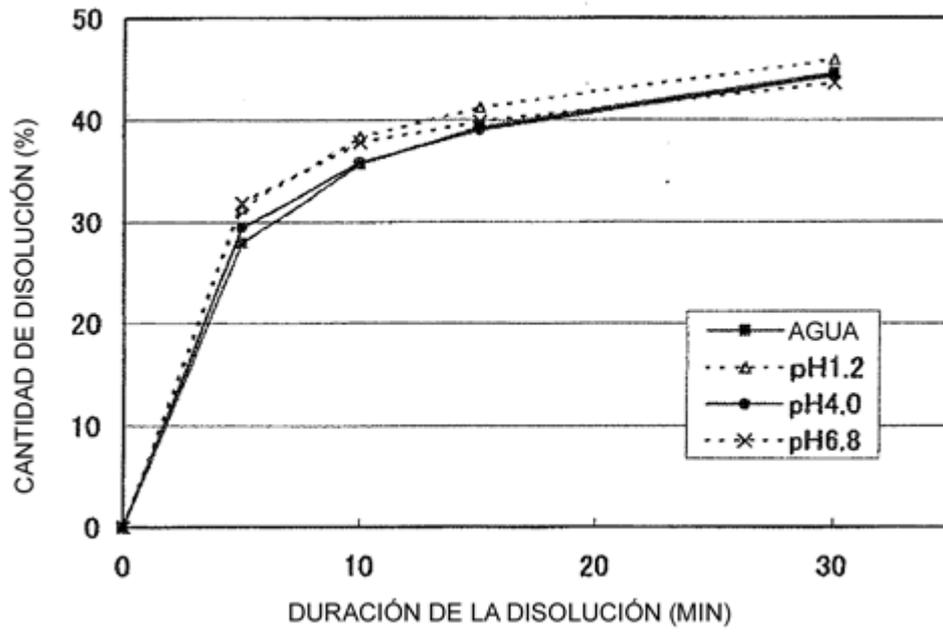
**Aplicabilidad industrial**

Tal como se describió anteriormente, una preparación farmacéutica sólida bicapa que contiene clorhidrato de tramadol que es una preparación farmacéutica sólida de la presente invención es una preparación de acción prolongada que alcanza una concentración en sangre eficaz de manera rápida después de tomarse para el alivio rápido del dolor, y puede mantener su eficacia durante un largo periodo de tiempo y tiene una propiedad de liberación que muestra una pequeña dependencia del pH en la elución inicial, y por tanto es muy útil como una preparación de acción prolongada que proporciona una concentración de fármaco en sangre estable sin influencia en la variación del pH o diferencia en el tubo digestivo. En general, un fármaco analgésico central de este tipo como tramadol tiende a proporcionar efectos secundarios dentro de un intervalo menor o mayor de su concentración en sangre, sugiriendo que un intervalo de eficacia puede situarse en el medio de estos intervalos. Para ser más específicos, para lograr una concentración de tramadol en sangre a la que pueda aparecer un efecto tan pronto como sea posible se considera permitir un tratamiento eficaz con menos efectos secundarios. La preparación de la presente invención, la cual muestra un comportamiento de elución inicial tan rápido como el 30% en peso o más en 10 minutos en la prueba de disolución, permite un concentración de tramadol en sangre preferible que va a alcanzarse de manera rápida y permite un tratamiento eficaz con menos efectos secundarios. Además, la preparación de la presente invención es también una preparación práctica que muestra un comportamiento estable de elución inicial rápido e independiente del pH, debe mezclarse algún componente de liberación sostenida en una parte de liberación inmediata debido a una diferencia de un método de obtención de comprimidos de un comprimido multicapa y que tiene una dureza adecuada que previene el deterioro, el agrietamiento, el astillado, etc., durante el recubrimiento del comprimido.

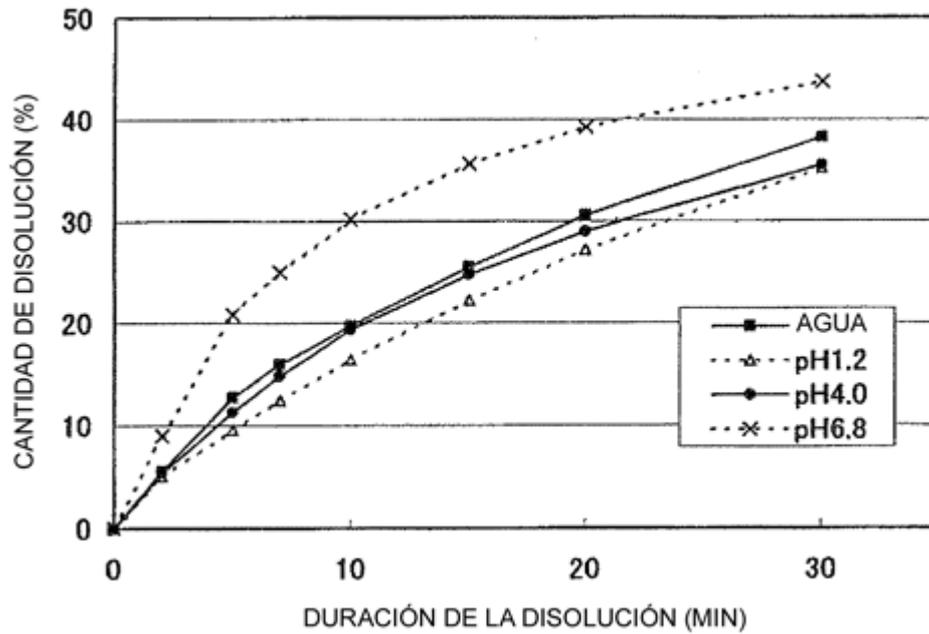
**REIVINDICACIONES**

1. Preparación farmacéutica sólida de un comprimido bicapa, que comprende:
- 5 (i) una parte de liberación inmediata que contiene
- el 10-55% en peso de tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- el 15-45% en peso de almidón parcialmente pregelatinizado,
- 10 el 8-74% en peso de celulosa microcristalina o una combinación del 5-50% en peso de lactosa y el 3-25% en peso de celulosa microcristalina, y
- el 0,5-3% en peso de hidroxipropilcelulosa,
- 15 por el 100% en peso de la parte de liberación inmediata; y
- (ii) una parte de liberación sostenida.
- 20 2. Preparación farmacéutica sólida según la reivindicación 1, en la que el tramadol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es clorhidrato de tramadol.
3. Preparación farmacéutica sólida según la reivindicación 1 ó 2, en la que la parte de liberación inmediata
- 25 contiene tramadol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la velocidad de disolución del principio activo desde la preparación farmacéutica sólida es de
- el 30-50% en peso en 15 minutos,
- el 40-60% en peso en 1 hora,
- 30 el 50-70% en peso en 2 horas,
- el 60-80% en peso en 4 horas, y
- 35 el 70-90% en peso en 6 horas
- según el segundo método de prueba (método de paletas) del método de prueba general de la Farmacopea Japonesa que usa 900 ml de una disolución de prueba a una temperatura de líquido de 37°C y una rotación de 50 rpm.
- 40 4. Preparación farmacéutica sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la preparación farmacéutica sólida es un comprimido recubierto.
- 45 5. Preparación farmacéutica sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que está presente en una forma para la administración dos veces al día.

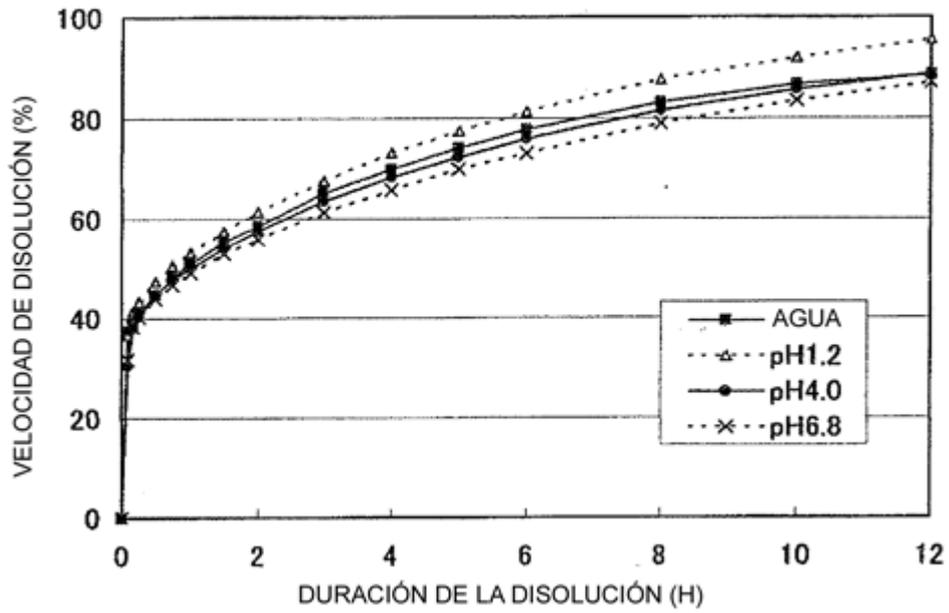
[FIG. 1]



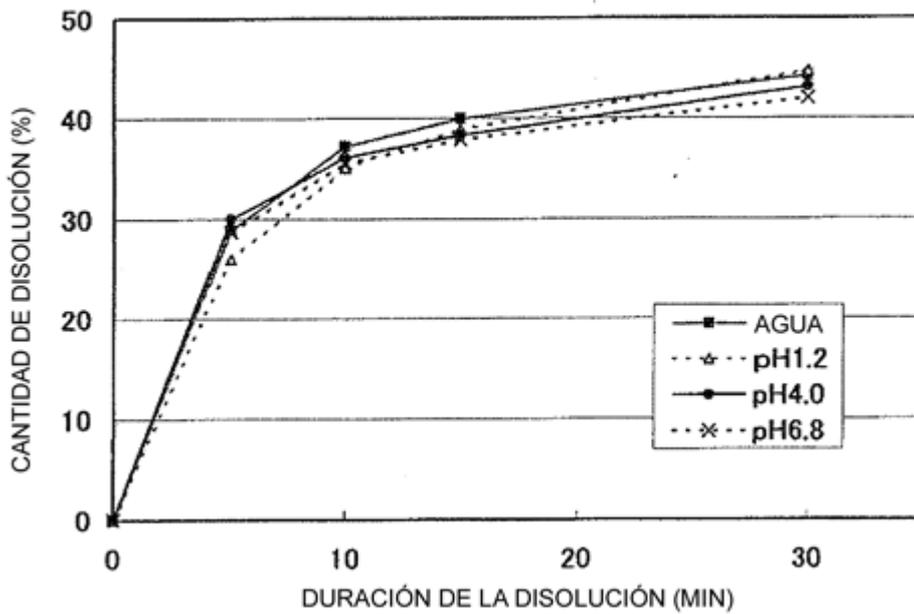
[FIG. 2]



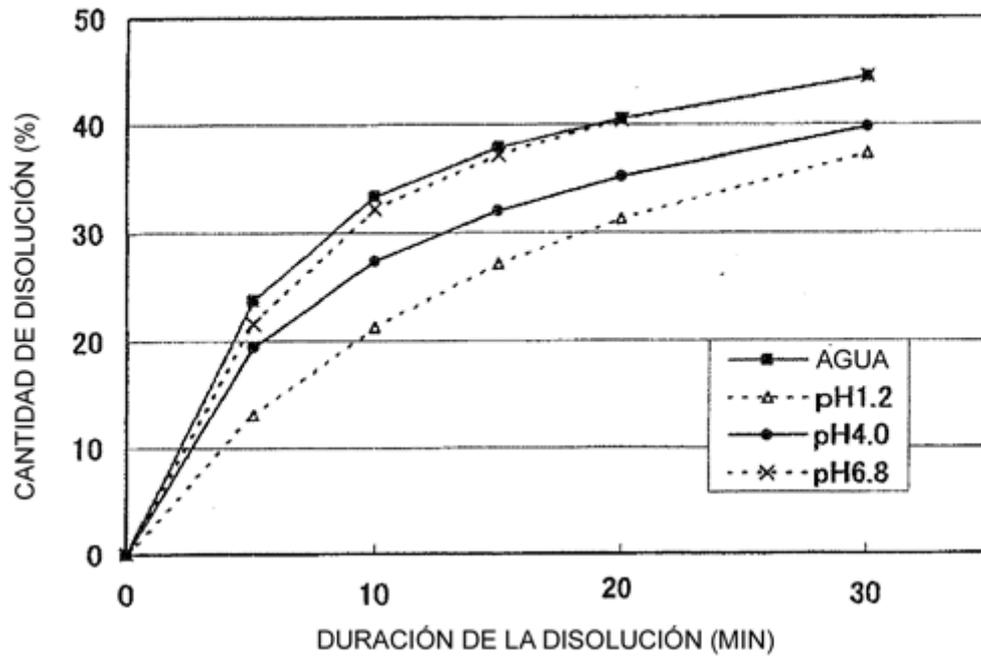
[FIG. 3]



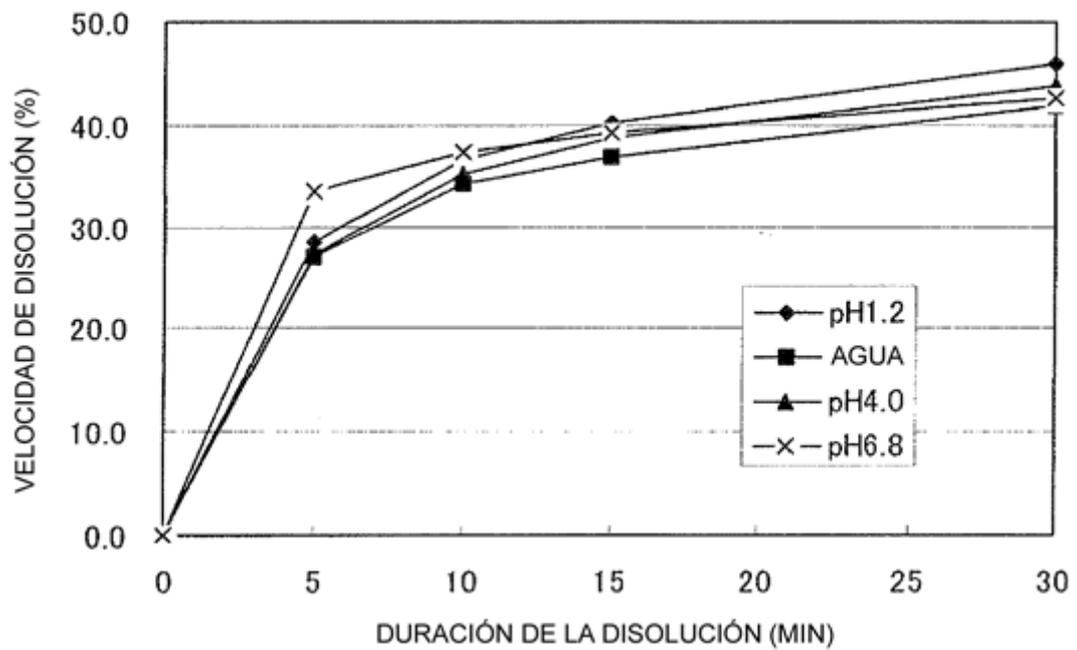
[FIG. 4]



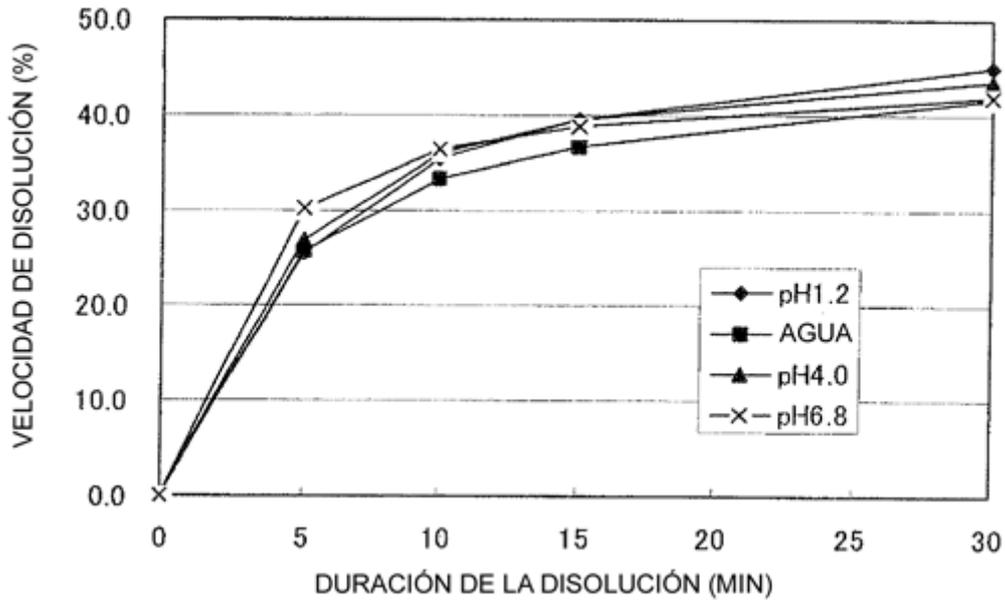
[FIG. 5]



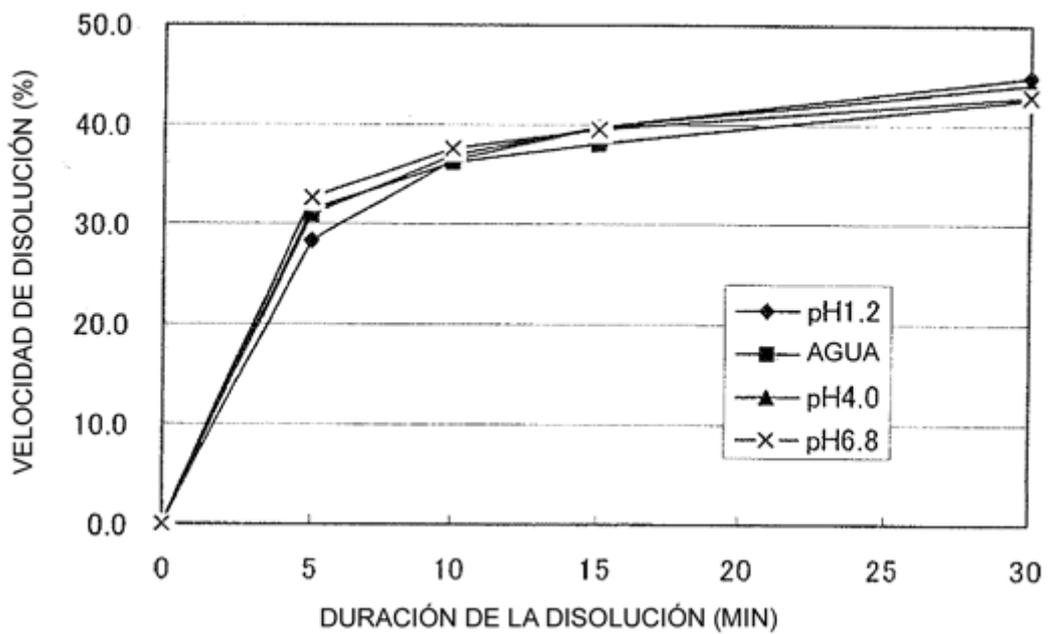
[FIG. 6]



[FIG. 7]



[FIG. 8]



[FIG. 9]

