



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-050889- -00000-0000

Fecha: 2011-04-28 15:28:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 111

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO FORMA DE DOSIFICACIÓN ORAL DE LIBERACIÓN
PROLONGADA DE ACETAMINOFENO/TRAMADOL.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 9/20

71. SOLICITANTE ALZA CORPORATION

DOMICILIO Vacaville, California, Estados Unidos de América

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____



No. 11-050889-00000-0000

Fecha: 2011-04-26 15:26:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Evs: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 111

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **ALZA CORPORATION**
Dirección: 700 Eubanks Drive, Vacaville,
California 95688, Estados Unidos de América.
Nacionalidad o Domicilio: Vacaville, California,
Estados Unidos de América.
Lugar de Constitución : Delaware
Teléfono: Fax:
E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **DILIA MARÍA RODRÍGUEZ**
D'ALEMAN
Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6
Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824
E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 41.654.882 T.P. 20824

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER HOJA ANEXA**
Dirección:
Nacionalidad o domicilio:

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/061803 Fecha 23 de octubre de 2009
Publicación Internacional No. WO 2010/062524 A1 Fecha 03 de junio de 2010

6 **TÍTULO (54)** FORMA DE DOSIFICACIÓN ORAL DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE
ACETAMINOFENO/TRAMADOL.

7 **Clasificación Internacional (51)** A61K 9/20

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

27 de octubre de 2008

(31) Número de Solicitud

61/108,618

9 **Comprobante de pago No.** 11-36002 // 11-36025 // 11-36248 // 11-36249

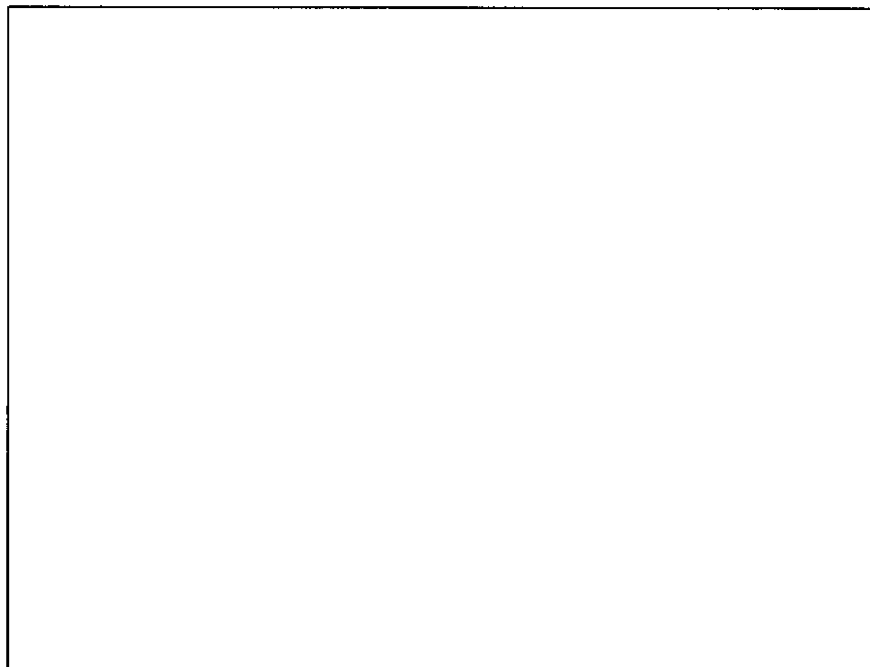
Fecha 15 de abril de 2011

10

ANEXOS

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros *

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

ANEXOS

INVENTORES

1.)

DAI, Wei-guo

(377 Poplar Ave., N491, Devon, Pennsylvania 19333, Estados Unidos de América);

2.)

DONG, Liang-Chang

(181 Leota Avenue, Sunnyvale, California 94086, Estados Unidos de América);

3.)

CHOI, Tae-Hong

(D-1904 Royal Palace, 28-1 Jungia-dong, Bundang-ku, Sungnamsi, Kyunggi-do, South Korea);

4.)

HWANG, Sung Joo

(Samsung Raemian, Apt.# 128-2104, Munjeong 1-dong, Songpagu, Seoul, South Korea);

5.)

KIM, Jae, Hyun

(27-609 Jangmi A Shincheon-dong, Songpa-gu, Seoul, South Korea);

6.)

LEE, Dong, Ho

(501 Eun-Top Villa, 792-4 Yeoksam-dong, Kangnam-gu, Seoul, South Korea).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0036002
		Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 18:03:59

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431342063	15/04/2011	108.185.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00 571.000.00
			\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-050889- -00000-0000
Fecha: 2011-04-26 15:26:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 111

3

P-2907

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
.-/-

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0036025
		Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 18:03:59

RECIBIDO DE : CLARKE MODET	NI 830.008.643
----------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431342063	15/04/2011	108.185.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	500.000.00 500.000.00
			\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-050889- -00000-0000
Fecha: 2011-04-26 15:28:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 111

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0036248
		Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 18:03:59

RECIBIDO DE : CLARKE MODET	NI 830.008.643
----------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431342063	15/04/2011	108.185.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	20.000.00	20.000.00
				\$20.000.00

SON: **VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-050889- -00000-0000

Fecha: 2011-04-26 15:26:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 111

S

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 15 de 2011 - 18:06:36

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0036249

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 18:03:59

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431342063	15/04/2011	108.185.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	20.000.00	20.000 00
				\$20.000.00

SON: **VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-050889-00000-0000
Fecha: 2011-04-26 15:28:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Trb. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 111

6

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 15 de 2011 - 18:06:36

A/166/9

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
AMANDA LIN HAYNES
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
AMANDA LIN HAYNES, NOTARY

CERTIFIED

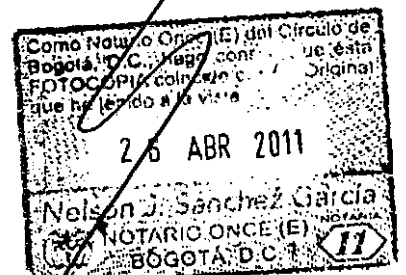
5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 24TH DAY OF JUNE 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A367051
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Certificate Number: 1146992210

Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

A handwritten signature in black ink, appearing to be "R. David Rousseau", written over a horizontal line.



COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de ALZA CORPORATION

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de DELAWARE

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en 700 Eubanks Drive, Vacaville CA 95688 USA

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelias y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieron.

Dado y firmado en

a los días de

JOSEPH S KENNOFFIO, ASSISTANT SECRETARY

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of ALZA CORPORATION

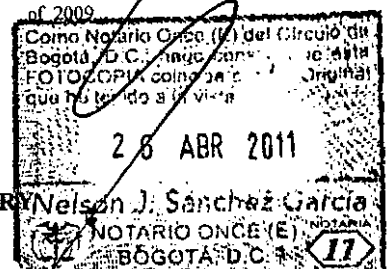
an organization existing under the laws of DELAWARE

and in present execution of its business activity, domiciled 700 Eubanks Drive, Vacaville CA 95688 USA do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at NEW BRUNSWICK, NJ USA

on this 4TH day of JUNE of 2009



CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los _____ días del mes de _____ de _____
el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)
- mayor de edad y domiciliado en _____
y letra del documento que antecede.
2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.
3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de _____
de la persona jurídica ALZA CORPORATION

4. La citada persona jurídica con sede en 700 Eubanks Drive, Vacaville CA 95688 USA
está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.
6. las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

AMANDA LIN HAYNES
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 10/28/2013

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____ de _____
el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)
- mayor de edad y domiciliado en _____
firmó en su presencia
el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Cónsul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

**LEGALIZACIÓN POR EL CONSUL DE COLOMBIA
O POR APOSTILLA**

NOTARIAL CERTIFICATE

(When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 4 day of June, 2009
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. JOSEPH S KENTOFFIO
(name of the person who signs the power of attorney)

of legal age and domiciled in NEW BRUNSWICK, NJ USA set his hand on the foregoing document.
2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.
3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of ASSISTANT SECRETARY
of the juridical person ALZA CORPORATION

4. The mentioned juridical person with place of 700 Eubanks Drive, Vacaville CA 95688 USA, is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.
6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this _____ day of _____
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)

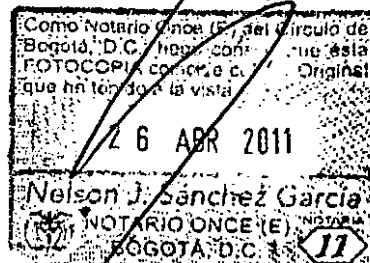
of legal age and domiciled at _____
signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished, 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing those circumstances were exhibited to him.

LEGALIZATION BY THE COLOMBIAN CONSUL OR BY APOSTILLE.



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. A-367051 de 24 de junio de 2009 expedida en Estados Unidos de América (Nueva Jersey) correspondiente a un documento de poder y una certificación notarial en inglés con su correspondiente traducción al español (razón por la cual no se hace su traducción), otorgado a la sociedad **ALZA CORPORATION**, domiciliada en Vacaville, California, Estados Unidos de América.

Documento de poder firmado el 4 de junio de 2009 por Joseph Kentoffio, Secretario Asistente.

Sello notarial: Amanda Lin Haynes, Notario Público de Nueva Jersey, comisión termina el 10/28/2013.

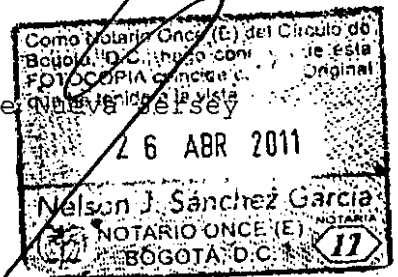
APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por AMANDA LIN HAYNES
3. Actuando en su calidad de Notario Público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello/estampilla de AMANDA LIN HAYNES, notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 24 de junio de 2009
7. Por R. David Rousseau, Tesorero de Nueva Jersey
8. Certificado No. A367051
9. Sello/Estampilla: El Gran Sello del Estado de Nueva Jersey



Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

017724
JIMENA ESCOBAR

BOGOTÁ D.C. 10:45
26 ABR 2011

Como Notario Once (E) del Circuito de
Bogotá D.C., hego con esta
FOTOCOPIA con el Original
que he tenido a la vista

26 ABR 2011

Nelson Sánchez García
NOTARIO ONCE (E)
BOGOTÁ D.C.

17

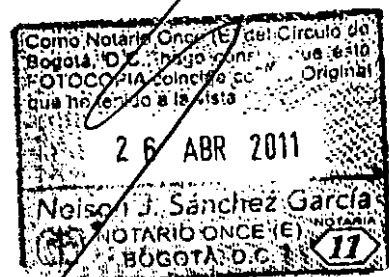
10. Firma: Firma ilegible

Número de certificado: 1146992210

Verifique este certificado en línea:

<https://www1.state.nj.us/TYTR StandingCert/JSP/Verify Cert.jsp>

Mendibál
JIMENA MENDIBÁL URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995



APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
GERALDINE A BAILEY
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
GERALDINE A BAILEY, NOTARY

CERTIFIED

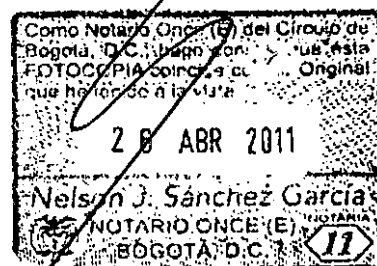
5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 13TH DAY OF JULY 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A368604
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



R. David Rousseau

Certificate Number: 1148250710

Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp



CERTIFICATION

I certify that **Joseph S. Kentoffio**, Assistant Secretary of **Alza Corporation**, a corporation existing, duly organized and complying with its corporate purposes in conformity with the laws of **Delaware, United States of America**, whose home office is located in **Vacaville, California**. I further certify that said individual is duly authorized to sign any and all instruments in his capacity as officer of the company and that the purposes for which are within the scope of the objects or activities of said corporation.

Christopher Kentoffio

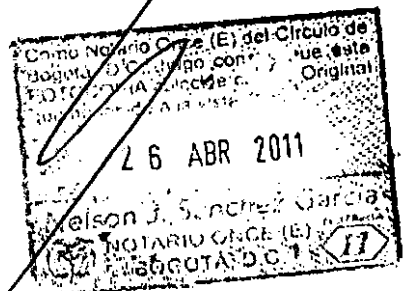
Sworn to and subscribed
before me this
10th day of Dec 14 2009

Geraldine A. Bailey

GERALDINE A. BAILEY
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 1/14/2014

Esta certificación notarial debe ser llenada en su totalidad y legalizarse por
Apostilla

This notarial certification must be filled in completely and be legalized by Apostille



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. A-368604 de 13 de julio de 2009 expedida en Estados Unidos de América (Nueva Jersey) correspondiente a una certificación notarial relacionada con la sociedad ALZA CORPORATION, domiciliada en Vacaville, California, Estados Unidos de América.

CERTIFICACIÓN

Yo certifico que Joseph S. Kentoffio, Secretario Asistente de Alza Corporation, una sociedad existente, debidamente constituida y cumpliendo con sus objetos corporativos de acuerdo con las leyes de Delaware, Estados Unidos de América, cuya casa matriz está localizada en Vacaville, California. Además certifico que dicho individuo está debidamente autorizado para firmar cualquier y todos los instrumentos en su capacidad como funcionario de la sociedad y que los propósitos para los cuales están dentro del espectro de los objetivos o actividades de dicha sociedad.

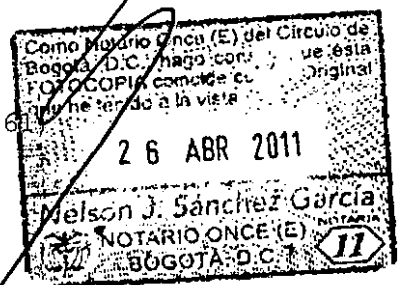
Firmado: Firma ilegible

Sello: Juramentado y suscrito ante mí este día 10 de julio de 2009.

Firmado: Geraldine A. Bailey, notario público de Nueva Jersey, comisión termina 1/14/2014.

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)



Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por GERLADINE A. BAILEY
3. Actuando en su calidad de Notario Público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello/estampilla de GERLADINE A. BAILEY, notario

CERTIFICADO

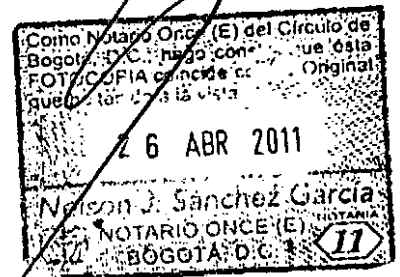
5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 13 de julio de 2009
7. Por R. David Rousseau, Tesorero de Nueva Jersey
8. Certificado No. A368604
9. Sello/Estampilla: El Gran Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firma: Firma ilegible

Número de certificado: 1148250710

Verifique este certificado en línea:

<https://www1.state.nj.us/TYTR StandingCert/JSP/Verify Cert.jsp>

Mendel
JIMENA MENDILAR URIBE
Traductor - Intérprete Oficial
Licencia No. 6369 Min. Justicia 1995



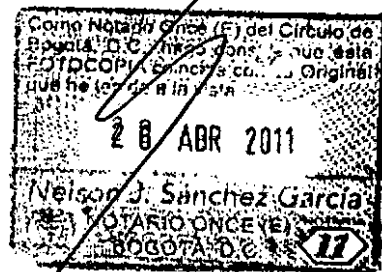
2008 065 -5 A 10 45

2008 065 -5 A 10 45

[Handwritten signature]

2008 065 -5 A 10 45

JINENA ESCOBAR



RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Una forma de dosificación de liberación prolongada de administración oral de acetaminofeno y tramadol. La forma de dosificación
5 incluye una composición de acetaminofeno junto con un complejo de tramadol formado con un polímero aniónico. El complejo de tramadol proporciona la liberación sostenida de tramadol para un perfil de liberación sincronizado (coordinado) de acetaminofeno y tramadol.

FORMA DE DOSIFICACIÓN ORAL DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE ACETAMINOFENO/TRAMADOL

CAMPO TÉCNICO

5 Esta invención se refiere a la liberación prolongada de fármacos. Particularmente, la invención se refiere a formas de dosificación de liberación prolongada de una combinación de paracetamol y tramadol.

ANTECEDENTES

10 El dolor crónico, tal como el dolor de espalda y el dolor de brote de osteoartritis, es un problema importante de salud que causa graves sufrimientos personales, gran pérdida de la productividad económica, así como un costo tremendo directo e indirecto a la sociedad en su conjunto. Se calcula que aproximadamente 60 % a 80 % de los adultos en los Estados Unidos sufren de dolor de espalda crónico alguna vez
15 en su vida. En la actualidad, con el envejecimiento de la población en muchos países, el dolor crónico es una preocupación creciente. Los fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAID, por sus siglas en inglés) se usan comúnmente para los tratamientos del dolor crónico, pero con una eficacia limitada. Además, los NSAID se asocian a menudo con un riesgo importante para la salud, que incluye lesión gastrointestinal,
20 ulceración, sangrado, incluso la muerte. Por lo tanto, existe una necesidad médica de mejores tratamientos para los dolores crónicos.

 El tramadol, (2-(dimetilaminometil)-1-(3-metoxifenil)-ciclohexano-1-ol, $C_{16}H_{25}NO_2$), es un analgésico de acción central, mientras que los NSAID son de
25 acción periférica. El modo de acción del tramadol no se comprende completamente, pero el resultado in vivo sugiere mecanismos duales: la unión de la molécula original y de su metabolito a los receptores mu-opioides y la inhibición débil de la re-captación de norepinefrina y serotonina. El acetaminofeno, (N-(4-hidroxifenil) acetamida,

$C_8H_9NO_2$) (o "APAP"), por ejemplo, la marca que se conoce comúnmente como
TYLENOL, ha sido un analgésico de primera elección para el tratamiento del dolor
crónico durante muchos años. Aunque el mecanismo de acción del APAP sigue
siendo incierto, parece ser, además, de mediación central, que involucra la inhibición
5 selectiva de la síntesis de prostaglandinas en el SNC, la inhibición de la *N*-metil-D-
aspartato o la síntesis del óxido nítrico mediada por la sustancia P y la inhibición de la
liberación de la prostaglandina-E2 en la médula espinal.

El tramadol y el APAP se han combinado en el suministro. La patente de
10 los Estados Unidos núm. RE39221 describe que la combinación emplea menor
cantidad, tanto del material de tramadol y del APAP, de lo que sería necesario para
producir la misma cantidad de analgesia que si cada uno se usara solo. Ortho-McNeil
Pharmaceutical desarrolló una forma de dosificación oral de liberación inmediata
patentada de la combinación de tramadol/APAP (37,5/325 mg) (ULTRACET), la cual
15 se aprobó por la FDA en 2001 para el manejo del dolor agudo. Este producto no
presenta efectos secundarios asociados con el uso de los NSAID, tales como úlceras
o sangrado gastrointestinal. Además, los ensayos clínicos demostraron efecto
sinérgico de la combinación, la cual proporciona una mayor duración de acción que el
APAP y un inicio de acción más rápido que el tramadol. Para ULTRACET, las dosis
20 deben tomarse cada 4 a 6 horas.

El acetaminofeno (o APAP en la presente invención) (PM 151,163 g/mol) y el
tramadol (se puede denominar como TRD en la presente invención) (PM 263,375 g / mol)
son bases débiles con valores de pK_a de 9,38 y 9,41, respectivamente. La solubilidad
25 acuosa del APAP es aproximadamente 14 mg/ml, mientras que el tramadol HCl es muy
soluble en agua. Después de la administración oral, el APAP y el tramadol HCl se
absorben rápidamente, y ambos fármacos sufren metabolismo de primer paso significativo.
Aunque la absorción del APAP después de la administración de las formas de dosificación

de fármacos se produce principalmente en el intestino delgado, también parece haber una buena absorción en el colon. La forma de dosificación oral de liberación prolongada (ER) del APAP TYLENOL® ER, por McNeil Consumer Healthcare) se empezó a comercializar en 1995. Esta tableta de matriz bi-capa se compone de 325 mg de APAP en la capa de liberación inmediata y otros 325 mg de APAP en la capa de liberación prolongada. La liberación prolongada del APAP se logra mediante el control de la difusión del fármaco en la matriz de polímero hidrofílico.

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

Sin embargo, hay problemas técnicos en el desarrollo de la forma de dosificación de liberación prolongada para la combinación de APAP/tramadol HCl, mediante el uso tanto del enfoque de matriz de polímero hidrofílico como el de TYLENOL® ER o el enfoque de tableta cubierta como el de ULTRAM® ER y CONTRAMID® OAD. Una explosión de fármacos no deseados con el sistema de matriz hidrofílica se observa a menudo para fármacos muy solubles en agua, tales como el tramadol HCl, debido a la rápida difusión del fármaco disuelto, a través de la red de gel hidrofílico. Además, la gran

diferencia en la solubilidad en agua de los dos fármacos hace que el uso del recubrimiento para proporcionar liberación prolongada sea impráctico para lograr una liberación sincronizada tanto del APAP y del tramadol HCl. Se hicieron intentos de proporcionar la liberación prolongada del APAP y del tramadol, por ejemplo, patente núm. WO2004026308 y la publicación de patente de los Estados Unidos núm. US20040131671. Sin embargo, una liberación bien coordinada es difícil de lograr. Lo que se necesita es una forma de dosificación de liberación prolongada de tramadol y APAP que pueda ofrecer de forma sincronizada (o coordinada) la liberación de los dos fármacos durante un período de tiempo prolongado en que la liberación por ciento en peso acumulativo de los dos fármacos no sea muy diferente. Todas las referencias, las patentes y las publicaciones citadas en la presente se incorporan como referencia en la presente descripción en su totalidad.

RESUMEN

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

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene APAP y un material de tramadol complejo en la que la composición exhibe la liberación sostenida coordinada después de su disolución como en la administración oral en un paciente, lo que resulta en la liberación acumulativa coordinada (es decir, acumulativa) de tramadol y la liberación acumulada de APAP en el tiempo. La composición puede ser una tableta o una parte de la tableta, que cuando se desintegra lentamente en el tracto gastrointestinal, libera el tramadol y el APAP en un perfil de liberación coordinado. Preferentemente, la composición incluye material de tramadol complejo y, preferentemente, la formación de complejos se realiza

mediante el uso de carragenina. El tramadol es, preferentemente, una sal de tramadol, con mayor preferencia, una sal de clorhidrato (HCl).

En otro aspecto la composición que contiene el material de tramadol complejo y el APAP resultan en la liberación sostenida durante un período de 4 a 12 horas y, especialmente, de más de 6 a 12 horas, durante todo el período de entrega sostenida para el cual la forma de dosificación se diseña para el tramadol y el APAP. Cabe señalar que cuando un fármaco se aprueba por una autoridad regulatoria competente (por ejemplo, la FDA de Estados Unidos) para el tratamiento de pacientes, la forma de dosificación se aprueba para una dosis que debe tomarse periódicamente, a intervalos de periodos de dosis. Por lo tanto, está diseñada la solicitud y aprobación de una forma de dosificación específica tales periodos de dosis para la cual la forma de dosificación.

En un aspecto la invención proporciona un método de preparar una forma de dosificación de una composición farmacéutica, en el que el método incluye las etapas de formar un material de tramadol complejo y formar una forma compacta que incluye el material de tramadol complejo y el APAP. La forma compacta exhibe liberación sostenida coordinada después de la administración oral en un paciente que resulta en la coordinación en el tiempo de la liberación acumulativa de tramadol y la liberación acumulada de APAP. La composición puede ser una tableta o una parte (tal como una capa) de una tableta, que proporciona la liberación prolongada sostenida y coordinada (ER) de tramadol y APAP. En un aspecto, una forma de dosificación puede ser una tableta bi-capa en la que las dos capas están unidas una a la otra: una capa de liberación prolongada (ER) que contiene APAP y un complejo de tramadol y una capa de liberación inmediata (IR) que contiene APAP y un tramadol que no está en forma de complejo. En otro aspecto una forma de dosificación puede incluir un material ER que contiene APAP y un complejo de tramadol rodeado por todos lados o intercalado en ambos lados por una capa de IR de APAP y un tramadol que no está en forma de complejo.

En un aspecto la invención proporciona el uso de un material de tramadol complejo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor, y un método de tratamiento del dolor con el medicamento. El medicamento contiene un material de tramadol complejo y APAP, el medicamento exhibe liberación sostenida coordinada del tramadol y del APAP después de su disolución como en la administración oral del medicamento en un paciente que resulta en la liberación coordinada acumulativa de tramadol y la liberación acumulada de APAP en el tiempo.

Encontramos que ciertos polímeros aniónicos, sobre todo las carrageninas, disminuyen la solubilidad del fármaco y la difusividad o disolución, lo que lleva a una liberación prolongada sostenida de tramadol. Por lo tanto, la combinación de APAP con el complejo de tramadol con carragenina produjo una liberación sostenida de tramadol que coincide estrechamente con el perfil de liberación del APAP en términos de porcentaje de liberación acumulativa de los fármacos. Este suministro coordinado de los dos fármacos en un período prolongado de tiempo ofrece ventajas significativas sobre las formas de dosificación previamente disponibles que requieren dosis frecuentes y la gran fluctuación de la concentración plasmática de APAP y tramadol. La liberación de fármacos a partir de una formulación de liberación sostenida o prolongada depende de la liberación controlada de dos fármacos diferentes, uno de los cuales suele ser más rápido que el otro si no se controla. Es impredecible que un fármaco que se libera rápidamente se pueda retrasar en la liberación para que coincida con la liberación de un fármaco de liberación relativamente lenta. Por lo tanto, es sorprendente que el uso de determinados polímeros aniónicos que forman complejos, especialmente la carragenina, nos permita lograr la liberación prolongada en la que las liberaciones de APAP y tramadol están cercanas a coincidir. Hemos encontrado que la formación de complejos puede modificar la cinética de liberación, de Fickian ($n \approx$ aproximadamente de 0,45 en la ecuación de Korsmeyer) a mayor liberación de orden cero (n se acerca a 1 en la ecuación de Korsmeyer) y frenar, además, la

velocidad de liberación. Por lo tanto, la formación del complejo de tramadol con carragenina, especialmente la carragenina lambda, reducirá la brecha de la velocidad de liberación para el tramadol y el APAP, y sincroniza de esta forma sus velocidades de liberación. La formulación puede contener, preferentemente, otros dos excipientes, PEO y HPMC K4M como agente retardador de la liberación con el agente acomplejante, carragenina. Sin PEO, la mezcla compleja es más difícil de comprimir en tabletas, debido a la laminación y/o encapsulación, y es difícil lograr la dureza adecuada cuando se comprime. Además, la tableta comprimida ER sin PEO mostró características en la cinética de disolución de orden cero menor que aquellos con PEO, incluso si los fármacos se sincronizan con complejos de carragenina. Por lo tanto, PEO ayuda a proporcionar cinéticas de liberación de APAP y tramadol que están cercanas al orden cero y también proporciona una mejor compresión y fabricación. También se encontró que el HPMC K4M contribuyó a la compresión de tabletas y mejora la liberación sostenida de ambos el APAP y el tramadol.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1A ilustra una vista seccional en la porción de una forma de dosificación de tableta bi-capa de APAP y tramadol de conformidad con la presente invención.

La Figura 1B ilustra una vista en sección transversal a través de otra modalidad de una forma de dosificación en tableta de APAP y tramadol en la cual una capa de ER se rodea con una capa de IR de conformidad con la presente invención.

La Figura 1C ilustra una vista en sección transversal a través de otra modalidad de una forma de dosificación en tableta de APAP y tramadol de conformidad con la presente invención, en la cual una capa de ER se intercala entre las capas del material IR.

23

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

5 Las Figuras 3, 4 y 5 muestran los perfiles de liberación de las Formulaciones C, D y E, respectivamente, con diferentes cantidades de hidroxipropilmetil celulosa K4M (HPMC K4M).

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

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

15 La Figura 8 es un perfil de liberación gráfico de APAP para 4 formulaciones F-núm. 2 a F-núm. 5 con rellenos tales como lactosa, AEROSIL y óxido de polietileno.

20 La Figura 9 es un perfil de liberación gráfico de tramadol HCl para las 4 formulaciones F-núm. 2 a F-núm. 5 de la Figura 8 con rellenos tales como lactosa, AEROSIL y óxido de polietileno.

La Figura 10 es un perfil de liberación gráfico de APAP para las 4 formulaciones F-núm. 2 a F-núm. 5 de la Figura 8 con rellenos tales como lactosa, AEROSIL y óxido de polietileno con la suposición de una forma de dosificación bi-capas de IR y ER.

24

La Figura 11 es un perfil de liberación gráfico de tramadol HCl para las 4 formulaciones F-núm. 2 a F-núm. 5 de la Figura 8 con rellenos tales como lactosa, AEROSIL y óxido de polietileno con la suposición de una forma de dosificación bi-capa de IR y ER.

5

La Figura 12 es un perfil de liberación gráfico de APAP y tramadol HCl de la formulación F-núm. 6.

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

10

La Figura 14 es un perfil de liberación gráfico de APAP de la formulación F-núm. 7 y Formulación F-núm. 8.

15

La Figura 15 es un perfil de liberación gráfico de tramadol HCl de la Formulación F-núm. 7 y Formulación F-núm. 8.

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

20

La Figura 17 es un perfil de liberación gráfico de tramadol HCl de la formulación F-núm. 7 y formulación F-núm. 8 con la suposición de una forma de dosificación bi-capa de IR y ER.

25

La Figura 18 es un perfil de liberación gráfico de APAP de la formulación F-núm. 7, formulación F-núm. 9, y formulación F-núm. 10.

25

La Figura 19 es un perfil de liberación gráfico de tramadol HCl de la formulación F-núm. 7, formulación F-núm. 9, y formulación F-núm. 10.

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

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

La Figura 22 es un perfil de liberación gráfico de APAP de la formulación F-núm. 10, formulación F-núm. 11, y formulación F-núm. 12.

15

La Figura 23 es un perfil de liberación gráfico de tramadol HCl de la formulación F-núm. 10, formulación F-núm. 11, y formulación F-núm. 12.

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

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

La Figura 26 es un perfil de liberación gráfico de APAP de la formulación F-núm. 10 en amortiguadores de diferente pH y agua destilada.

26

La Figura 27 es un perfil de liberación gráfico de tramadol HCl de la formulación F-núm. 10 en amortiguadores de diferente pH y agua destilada.

5 La Figura 28 es un perfil de liberación gráfico de APAP de la formulación F-núm. 10 en amortiguadores de diferente pH y agua destilada con la suposición de una forma de dosificación bi-capa de IR y ER.

10 La Figura 29 es un perfil de liberación gráfico de tramadol HCl de la formulación F-núm. 10 en amortiguadores de diferente pH y agua destilada con la suposición de una forma de dosificación bi-capa de IR y ER.

La Figura 30 es un perfil de liberación gráfico de APAP de la formulación F-núm. 7 a diferentes velocidades de agitación (rpm) en disolución.

15 La Figura 31 es un perfil de liberación gráfico de tramadol HCl de la formulación F-núm. 7 a diferentes velocidades de agitación (rpm) en disolución.

20 La Figura 32 es un perfil de liberación gráfico de APAP de la formulación F-núm. 7 a diferentes velocidades de agitación (rpm) en disolución con la suposición de una forma de dosificación bi-capa de IR y ER.

La Figura 33 es un perfil de liberación gráfico de tramadol HCl de la formulación F-núm. 7 a diferentes velocidades de agitación (rpm) en disolución con la suposición de una forma de dosificación bi-capa de IR y ER

25

La Figura 34 muestra los perfiles de disolución para la F-núm. 13 para (a) APAP y (b) tramadol HCl de F-núm. 13 a 50 rpm en amortiguador pH 1,2 por las primeras 2 horas y amortiguador pH 6,8 de 2 a 12 horas.

22

La Figura 35 muestra una carta de flujo para el proceso de fabricación para preparar la modalidad de la tableta bi-capa de F-núm. 13.

5 La Figura 36 muestra una representación gráfica de una porción de los perfiles de tiempo-concentración en plasma promedios de tramadol después de administraciones orales múltiples de tabletas ULTRACET y tabletas ER de la presente invención

10 La Figura 37 muestra una representación gráfica de una porción de los perfiles de tiempo-concentración en plasma promedios de APAP después de administraciones orales múltiples de tabletas ULTRACET y tabletas ER de la presente invención

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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

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

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

Un “agente biológicamente activo” se entenderá en su sentido más amplio como cualquier material que se destina a producir algún efecto biológico, beneficioso, terapéutico, o de otro tipo, tales como la mejora de la penetración, el alivio del dolor y la anticoncepción. Tal como se usa en la presente descripción el término “fármaco” se refiere a cualquier material que se destina a producir algún efecto biológico, beneficioso, terapéutico, o de otro tipo.

29

La Figura 1A es una interpretación artística, esquemática, de la sección transversal de una tableta bi-capa, es decir, una tableta que tiene dos capas. En una tableta bi-capa, las dos capas pueden estar en contacto directo e íntimo, como cuando una capa está encima de otra capa. En una modalidad la tableta 20 incluye una capa de liberación prolongada (ER) 24 (que incluye partículas del complejo de tramadol 28) conectada junto con una capa de liberación inmediata (IR) 22. La forma de dosificación tiene sólo dos capas con los ingredientes farmacéuticos activos (API) (APAP y tramadol). En otra modalidad la estructura que se muestra en la Figura 1A puede ser una parte de toda la sección transversal de una forma se muestra en la Figura 1B. La forma puede ser una forma de píldora tradicional, la forma de tableta alargada, la forma esférica, la forma de pepino, etc., que por conveniencia en la presente se refieren como "tableta", a menos que la palabra "tableta" se especifique que es de otra manera con especificidad. En la forma que se muestra en la Figura 1B, la tableta 30 incluye una capa de liberación prolongada (ER) 24 (que incluye partículas del complejo de tramadol 28) rodeado de una capa de liberación inmediata (IR) 22. Así, el material ER puede ser un núcleo (preferentemente, en forma de capa o en forma de tableta) rodeado por una capa IR. Además, la tableta puede tener una capa ER intercalada entre dos capas IR, como la tableta 40 que se muestra en la Figura 1C. La tableta de cualquier forma puede incluir, además, una capa exterior (o la capa, aunque no se muestra en las FIGS. 1A-1C). El recubrimiento exterior puede rodear la capa de IR 22 y cualquier material ER que no está rodeado por la capa IR.

En un aspecto, una forma de dosificación de la invención incluye una forma sólida, compacta que libera el APAP y el tramadol lentamente durante un periodo de tiempo en liberación prolongada. Por ejemplo, la forma de dosificación sólida, compacta puede ser de una capa de una tableta bi-capa o núcleo que está rodeado por una capa exterior de liberación rápida (o de liberación inmediata).

30

Generalmente, la forma sólida compacta incluye un material de tramadol complejo que libera lentamente la fracción de tramadol activa en el tracto gastrointestinal y se absorbe. La formación de complejos de carragenina con un fármaco básico se describe en Aguzzi y otros, "Influence of Complex solubility on formulaciones based on Lambda Carrageenan and Basic Drugs", AAPS PharmSciTech 2002; 3(3) Artículo 27.

El material de tramadol complejo incluye un material de tramadol, que puede ser base de tramadol o una sal o éster de éste. El material de tramadol es uno de (1R, 2R o 1S, 2S) - (dimetilaminometil)-1-(3-metoxifenil)-ciclohexanol (tramadol), sus derivados N-óxido ("tramadol N-óxido"), y su derivado O-desmetil ("O-desmetil tramadol") o mezclas de éstos. También incluye los estereoisómeros individuales, las mezclas de estereoisómeros, incluidos los racematos, las sales farmacéuticamente aceptables de las aminas, tales como la sal de clorhidrato, citrato, acetato, solvatos y polimorfos del material de tramadol. El tramadol está disponible comercialmente de Grunenthal. Los métodos para preparar tramadol se conocen en la materia, por ejemplo, como se describe en las patentes de los Estados Unidos núm. 3.652.589 y RE39221, que se incorporan en la presente descripción como referencia. El O-desmetil tramadol se prepara por el tratamiento del tramadol como una base libre en condiciones de reacción de O-desmetilación, por ejemplo, por la reacción con una base fuerte como NaOH o KOH, tiofenol y dietilenglicol (DEG) con calentamiento a reflujo. Véase, Wildes y otros, J. Org. Chem., 36, 721 (1971). El tramadol HCl se prefiere como material de tramadol para formar complejo con el polímero aniónico. Se contempla que el uso de la base de tramadol o diferentes sales en asociación con el tramadol, tales como diferentes sales halógenas, etc., de tramadol, no afectarán mucho la formación del complejo del tramadol con carragenina y, por lo tanto, no dará lugar a una diferencia significativa en la velocidad de liberación de la tableta ER resultante. Una persona con experiencia en la materia será

31

capaz de ajustar la formulación en consecuencia sobre la base de la presente descripción, sin demasiada experimentación.

Los polímeros que forman complejos son solubles en agua, formadores
5 de gel y aniónicos; estos contienen grupos colgantes tales como sulfato, carboxilato, fosfato u otros grupos con carga negativa que interactúan con el fármaco catiónico. Preferentemente, el polímero que forma complejo es un material que se basa en polisacáridos con grupos aniónicos colgantes (en otras palabras, polisacáridos
10 aniónicos, especialmente polisacáridos sulfatados). Se prefiere, especialmente, la carragenina. Las carrageninas son polisacáridos sulfatados que se obtienen a partir de algas marinas. Generalmente, los tipos de carrageninas incluyen kappa, iota y lambda, todas forman geles con agua a temperatura ambiente. Los diferentes tipos de carrageninas podrían formar geles con características de suavidad o dureza diferentes. Los complejos de λ -carragenina con fármacos básicos se describieron por
15 Aguzzi y otros, (AAPS PharmSciTech 2002; 3(3) Artículo 27), que se incorporan como referencia en la presente descripción.

Los polímeros que forman complejos son biocompatibles y no-tóxicos. Son
de un peso molecular suficientemente alto de forma que se pueda preparar un gel con el
20 agente activo. Sin desear estar limitados a una teoría en particular, se cree que el fármaco catiónico interacciona con los grupos aniónico colgantes del polímero aniónico y causan las interacciones electrostáticas entre las cadenas de polímero, lo que provoca que las cadenas de polímero se posicionan de forma que hacen más lenta la penetración del solvente polar (por ejemplo, agua) al tramadol. Generalmente, el PM de la
25 carragenina lambda es de entre 100.000 – 500.000 daltons. La carragenina lambda está comercialmente disponible en dos tipos según su viscosidad. Uno es VISCARIN® GP 109 de la FMC (baja viscosidad, tiene una viscosidad de aproximadamente 760 cPs medida a 37 °C con un índice de cizallamiento de 20 s⁻¹) y otro es VISCARIN® GP 209

(alta densidad, tiene una viscosidad de aproximadamente 1600 cPs medida a 37 °C con una índice de cizallamiento de 20 s⁻¹). En este estudio, se encontró que VISCARIN® GP 109 fue más útil. El grado de carragenina que se prefiere es carragenina lambda de bajo peso molecular. Otras carrageninas, tales como la carragenina kappa, también se pueden usar. La carragenina lambda se caracteriza por la mayor cantidad de grupos sulfato en comparación con los tipos análogos de kappa e iota. Se demostró que la carragenina lambda puede interactuar fuertemente con fármacos muy solubles y se demostró que interactúa muy bien con el tramadol. La siguiente tabla muestra que la carragenina es efectiva como un agente que forma complejos con el tramadol en el retardo de la liberación de tramadol.

Tabla 1. Formación del complejo con carragenina lambda para reducir la brecha de la duración de liberación (relación T₈₀)

Matriz	A (sin complejo)		B (Lambda)	C (Kappa)	D (EC)
T ₈₀ (h) T ₈₀ Relación	Acetaminofen o	17,7	20,0	17,6	18,8
	Tramadol	7,3	14,3	8,6	8,7
		2,4	1,4	2,0	2,2
n	Acetaminofen o	0,658	0,708	0,524	0,672
	Tramadol	0,471	0,542	0,437	0,439

Como se muestra en la Tabla 1 anterior, la carragenina lambda presentó el menor valor de la relación T₈₀ (1,4). T₈₀ significa el momento cuando la disolución acumulativa de APAP (y de forma similar para el tramadol si el fármaco es el tramadol) alcanza el 80 %. La relación T₈₀ significa (T₈₀ de APAP/ T₈₀ de tramadol). El valor más bajo de la relación T₈₀ (1,4) en la formulación de la carragenina lambda significa que la brecha de disolución entre dos ingredientes farmacéuticos activos (API), es decir, los fármacos, se redujo eficazmente lo más posible en esta formulación. Para comparación, la relación T₈₀ fue de 2,0 para la formulación con carragenina Kappa, 2,2 para la formulación con la etil

33

celulosa (EC), y 2,4 para la formulación no complejante. Por lo tanto, la etil celulosa también puede actuar como un agente retardador, pero es menos efectiva que la carragenina. El exponente de difusión n (que se describe debajo) para la carragenina lambda también mostró más características de orden cero.

5

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

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

En la forma de dosificación sólida compacta, el APAP y el material de tramadol están presentes, generalmente, en una relación de peso de APAP a material de tramadol de aproximadamente 20: 1 a 1: 1, preferentemente, de aproximadamente 5: 1 a 10: 1, con mayor preferencia, de aproximadamente 6: 1 a 9:1. Además, en una capa de liberación inmediata (IR), el APAP y el material de tramadol están presentes, generalmente, en una relación de peso de APAP a material de tramadol de aproximadamente 20: 1 a 1: 1, preferentemente, de aproximadamente 5:1 a 18:1, con mayor preferencia, de aproximadamente 10: 1 a 16: 1. Encontramos que con relaciones de APAP a tramadol de esos intervalos fuimos capaces de proporcionar una entrega coordinada de los dos fármacos en una sola tableta con % en peso de velocidades de liberación acumulativa muy cercanos, lo que proporciona sustancialmente más del 30 %

34

en peso de liberación acumulativa en la primera hora del suministro, y se mantiene por aproximadamente 12 horas de suministro prolongado.

La capa de IR que se puede usar para unir al material ER puede incluir APAP, tramadol y excipientes tales como desintegrantes, aglutinantes y rellenos. Se pueden usar materiales tales como el estearato de magnesio, celulosa en polvo, almidón de maíz, almidón gelatinizado, almidón sódico. Los aglutinantes fácilmente solubles, tales como el almidón gelatinizado, la polivinilpirrolidona, la goma, etc., ayudan a mantener temporalmente los diferentes ingredientes juntos hasta que la formulación entra en un medio acuoso. Tales aglutinantes se solubilizarán rápidamente y permitirán que la capa IR se deshaga, lo que libera los fármacos. Los desintegrantes tales como el glicolato sódico de almidón, la celulosa en polvo, la celulosa fibrosa, y la sílice en polvo ayudan a que la capa se deshaga fácilmente y de manera más uniforme a medida que se disuelve el aglutinante. También se pueden usar los lubricantes tales como el estearato de magnesio, el estearil fumarato de sodio.

Con respecto a la capa de ER, sin tener en cuenta la capa IR junto a ella, fuimos capaces de lograr una liberación que, cuando la liberación acumulativa de tramadol es de 40 % en peso, la liberación acumulativa de APAP tiene una diferencia menor que 25 % en peso con respecto a la liberación acumulativa de tramadol. También fuimos capaces de lograr una liberación que en la liberación sostenida comienza cuando la liberación acumulativa de tramadol es de 40 % en peso, el % en peso de liberación acumulativa de APAP nunca es más de 20 % en peso diferente del % en peso de liberación acumulativa de tramadol. También fuimos capaces de lograr una liberación que cuando la liberación acumulativa (en % en peso) de tramadol es de 40 % en peso, la liberación acumulativa (en % en peso) del APAP nunca es mayor que 10 % en peso diferente de la liberación acumulativa (en % en peso) de tramadol. Fuimos además capaces de lograr que en la liberación sostenida después de la primera hora para una

35

liberación sostenida de al menos 12 horas, el % en peso de liberación acumulativa de APAP nunca es más de 10 % en peso diferente del % en peso de liberación acumulativa de tramadol. Las liberaciones acumulativas de la liberación sostenida se pueden determinar por el método de la paleta con el Aparato II de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP II) a 37 °C a 50 rpm/900 ml in vitro en una solución de amortiguador para disolución a pH 6,8 (fluido intestinal simulado USP estándar, pero sin enzima).

La porción de una tableta (como una de las capas de una tableta bi- capa), de acuerdo con la presente invención, se prepara, preferentemente, por un proceso de compresión de partículas, con las partículas o gránulos que contienen el ingrediente farmacéuticamente activo y otros excipientes que pudieran estar presentes. Los materiales de la capa de liberación prolongada se comprimen dentro de una unidad compacta antes de cubrirse con una capa de liberación inmediata, tal como la que se muestra en la Figura 1A, etc. Estas partículas tienen, preferentemente, un diámetro de partícula medio de aproximadamente 30 μ a 3000 μ , con mayor preferencia, de aproximadamente 100 μ a 1000 μ y, con la máxima preferencia, de aproximadamente 150 μ a 400 μ . El término "diámetro de partícula" se refiere, generalmente, a la dimensión más grande de una partícula cuando la partícula no es de forma esférica.

Se prefiere que el complejo de tramadol tenga un tamaño de partículas con un diámetro de partícula de aproximadamente 30 μ a 3000 μ , con mayor preferencia, de aproximadamente 100 μ a 900 μ y, con la máxima preferencia, de aproximadamente 150 μ a 300 μ .

La capa de liberación prolongada o núcleo puede contener diversos materiales insolubles en agua como excipientes. Ejemplos de tales materiales insolubles en agua incluyen polímeros los cuales pueden ser polímeros hidrofóbicos. Ejemplos de materiales insolubles en agua útiles incluyen, pero no se limitan a, uno o

más de etil celulosa, butil celulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, y similares.

La capa de ER o núcleo se puede producir por la combinación de los ingredientes farmacéuticos activos y al menos un agente capaz de restringir la liberación del ingrediente activo, y otros ingredientes. Por ejemplo, la capa ER o núcleo puede contener una gran variedad de excipientes, que incluye los diluyentes, deslizantes, aglutinantes, solventes de granulación, agentes de granulación, agentes anti-agregación, amortiguadores, lubricantes. Por ejemplo, los diluyentes opcionales pueden incluir una o más azúcares tales como sacarosa, lactosa, manitol, glucosa; almidón; celulosa microcristalina; sorbitol, maltodextrina, sales de calcio y sal sódica, tales como fosfato cálcico; sulfato cálcico; sulfato de sodio o sulfatos anhidros similares; lactato cálcico; otros materiales de lactosa como la lactosa anhidra; y monohidrato de lactosa. Un diluyente que se prefiere es la lactosa.

El(los) aglutinante(s) se puede(n) usar para unir los materiales (tales como aquellos en el material ER). Los aglutinantes adecuados pueden incluir uno o más de los siguientes materiales ejemplares, alcohol polivinílico, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico polivinil pirrolidona, sacarosa, sorbitol, hidroxietil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa, polietilenglicol, goma arábica, gelatina, agar, óxido de polietileno (PEO), etc. El HPMC se usa, preferentemente, en la formulación, ya que tiende a ayudar a extender el tiempo de liberación. El HPMC E5 tiene un PM mucho menor que el HPMC K4M y sirve como aglutinante. La viscosidad es aproximadamente 5 cps en una solución al 2 % para HPMC E5 y de aproximadamente 4000 cps para HPMC K4M. Debido a la diferencia en la viscosidad, se prefiere HPMC E5 como aglutinante para la granulación de liberación inmediata (IR) y se prefiere HPMC K4M para la formulación de liberación prolongada. Otro material preferido es el óxido de polietileno. En la liberación del fármaco en una formulación, primero, el agua penetra en el polímero; entonces tiene lugar la relajación de las

37

cadenas del polímero en respuesta a la penetración del agua. Como resultado, las moléculas de los fármacos se difunden a través del polímero a medida que el material se hincha. Los aglutinantes como el HPMC y el PEO también tienen la propiedad de formar un gel que impide la penetración de líquido al fármaco de tal manera que la liberación de fármaco de la formulación se retarda. Debido a sus altos PM y viscosidad, el HPMC y el PEO son útiles para las formulaciones de liberación prolongada.

Los agentes lubricantes y anti-agregación incluyen, pero no se limitan a, uno o más de talco, estearato de magnesio, estearato cálcico, sílice coloidal, ácido esteárico, cera, aceite vegetal hidrogenado, polietilenglicol, benzoato sódico, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio y dl-leucina. Un lubricante útil es un material de sílice, por ejemplo, AEROSIL, el cual es un dióxido de silicio coloidal disponible comercialmente, esto es, la sílice submicroscópica ahumada con tamaño de partícula de aproximadamente 15 nm.

Opcionalmente, se pueden aplicar sobre la tableta uno o más recubrimientos exteriores para proporcionar protección durante el envasado, la manipulación y ayudar en el proceso de deglución. Tales recubrimientos exteriores preferentemente, se desintegran rápidamente para permitir que la capa de liberación inmediata libere rápidamente los ingredientes activos del interior. El recubrimiento puede incluir uno o más materiales de recubrimiento de tabletas. Los materiales de recubrimiento adecuados incluyen gelatina, sacáridos (por ejemplo, monosacáridos, disacáridos, polisacáridos tales como el almidón, derivados de la celulosa). Otros materiales de recubrimiento útiles incluyen alcoholes polihédricos tales como xilitol, manitol, sorbitol, glicoles de polialquileno, y similares. Aquellos con experiencia en la materia conocen tales materiales de recubrimiento y los métodos para su uso. Los ejemplos de materiales de recubrimiento útiles son SURELEASE y OPADRY (ambos disponibles de Colorcon, West Point, Pa, Estados Unidos). El equipamiento y el

método de recubrimiento de tabletas se conocen bien en la materia de la fabricación de tabletas. Además, opcionalmente, el material ceroso, tal como la cera de carnauba se puede usar como un acabado superficial para proporcionar una superficie más brillante.

5

El proceso de producir la tableta como forma de dosificación de la presente invención emplea técnicas tradicionales en la formación de una tableta. En un aspecto una capa de liberación prolongada se forma por el material de liberación prolongada y, después, se cubre con una capa de liberación inmediata, y, opcionalmente, se cubre con una o más capas exteriores. El material ER también puede ser un núcleo de una tableta. El material ER se puede formar por la compresión de las partículas de los ingredientes juntos en una forma compacta. Preferentemente, la forma compacta de una modalidad de la invención tiene una dureza aproximada de 4 a 20 KP/cm². Además, las formas particuladas o granuladas de los ingredientes se pueden formar por granulación en uno o más procesos de técnicas adecuadas, las cuales pueden incluir granulación en granuladores de diversos tipos: un granulador de bajo cizallamiento, granulador de lecho fluido, granulador de alto cizallamiento, y similares.

10

15

20

Las tabletas de la presente invención se pueden preparar con cualquier método conocido en la materia. Los métodos convencionales para la producción de tabletas incluyen la compresión directa ("mezclado en seco"), la granulación en seco seguida de la compresión, y la granulación en húmedo seguida por el secado y la compresión.

25

Preferentemente, la tableta o una capa de la tableta se forman por el método de compresión directa, que implica compactar directamente una mezcla del ingrediente activo. Por ejemplo, después de la mezcla, la mezcla en polvo se introduce en una cavidad matriz de una prensa de tabletas (tal como una prensa rotatoria), la cual

39

presiona el material en forma de tableta. Como se usa en la presente invención, la tableta puede tener la forma de una forma tradicional alargada con sección transversal rectangular redondeada, una forma esférica, una forma de disco-píldora, y similares. Los materiales se comprimen en forma de tabletas para una dureza, preferentemente, entre 5 aproximadamente 2 y 6 KP, con un valor preferido de aproximadamente 4 KP cuando la tableta es seca. En esta invención las capas de IR o ER o las tabletas se comprimieron por el método de granulación húmeda, y la dureza es de 6 KP o más.

Para comprimir las partículas, después de la producción de las partículas 10 o gránulos, los materiales se pueden secar en condiciones suficientes para proporcionar gránulos que, preferentemente, no tengan más de 0,5 % en peso de agua. En esta invención el intervalo de LOD (pérdida por desecación) de gránulos de IR y ER resulta en un nivel de humedad de 1,0 % a 3,0 % después del secado. Los materiales se pueden secar a una temperatura preferida de aproximadamente 50 °C. 15 El intervalo de la temperatura de secado es aproximadamente de 40 °C a 50 °C, preferentemente, para duraciones de tiempo adecuadas, por ejemplo, 12 - 16 horas para eliminar el líquido, tales como el disolvente y/o agua. En escala de laboratorio, el tiempo de secado es de 12 - 16 horas. En escala industrial el tiempo de secado puede ser más corto, por ejemplo, de aproximadamente 0,5 a 2 horas por medio del uso de 20 un secador de lecho fluido.

En una tableta de dos capas, una capa se puede depositar sobre la otra capa, por ejemplo, una capa de material IR se puede depositar o fijar sobre una capa ER o viceversa. De modo similar, una forma de dosificación con una capa ER intercalada entre 25 dos capas de material IR se puede formar con el mismo método. De modo similar, una capa circundante de material IR se puede depositar sobre un núcleo para formar una tableta ER con una capa de IR que rodea el núcleo de ER de forma que la tableta puede

proporcionar tanto una liberación inmediata como una liberación sostenida para el alivio terapéutico del paciente.

Los equipos y métodos de formación de tabletas con capas o tabletas con una capa que rodea a un núcleo sólido en la fabricación de tabletas son bien conocidos en la materia. Por ejemplo, la capa de liberación inmediata sobre el núcleo del núcleo de liberación prolongada se puede alcanzar por una variedad de procesos de granulación. Además, una tableta bi- capa se puede preparar por medio del uso de una prensa que forma una bi-capa. Una manera de formar una tableta bi-capa es comprimir gránulos o partículas para una capa (por ejemplo, el material ER) en una capa y, después, comprimir los gránulos o partículas para la otra capa (por ejemplo, el material IR) sobre la misma para formar una estructura tipo tableta bi-capa. Para formar una tableta tri-capa, la tercera capa (por ejemplo, una capa IR) se puede comprimir sobre el lado seleccionado (por ejemplo, el lado ER) de la estructura similar a la tableta bi-capa.

15

Generalmente, del ingrediente activo en la tableta completa de la presente invención, aproximadamente 30 % en peso a 90 % en peso, preferentemente, aproximadamente 40 % en peso a 80 % en peso, con mayor preferencia, aproximadamente 50 % en peso a 70 % en peso del APAP está en el núcleo ER de la tableta. Por otra parte, generalmente, aproximadamente 30 % en peso a 100 % en peso, preferentemente, aproximadamente 50 % en peso a 90 % en peso, con mayor preferencia, aproximadamente 60 % en peso a 80 % en peso del tramadol está en el núcleo ER de la tableta. El balance de los ingredientes activos de APAP y tramadol puede estar en la capa IR próxima a la capa ER, para proporcionar una elevación rápida del nivel en suero de los fármacos para efecto terapéutico.

Procedimientos y equipo

Lo que sigue establece el equipamiento y los procedimientos ejemplares típicos que se pueden usar para hacer, evaluar y usar las formas de dosificación de la

41

presente invención. La carragenina lambda (λ) se menciona como ejemplo ilustrativo. Las matrices de las tabletas se prepararon por el método de granulación húmeda. La composición detallada de varias formulaciones se da en las tablas que se presentan a continuación. Generalmente, en el proceso de elaboración de la forma de dosificación, el tramadol HCl se disolvió en 60 % solución etanólica (1:1,5; p/v), y el complejo se preparó mediante la adición de λ -carragenina lentamente a la solución de tramadol HCl resultante, con mezclado en un recipiente de boca ancha con el uso de un agitador. Después, los polvos premezclados de APAP/HPMC se mezclaron con el complejo para obtener una pasta húmeda consistente. La pasta se pasó a través de un tamiz de malla 1,0 mm, seguido de secado a 45 °C durante la noche. Los gránulos secos se pasaron a través de un tamiz de malla 1,0 mm y, después, se mezclaron con los polímeros formadores de matriz y otros excipientes, incluido el estearato de magnesio. Las tabletas de peso aproximadamente igual a 600 mg cada una, se comprimieron de estos gránulos, por medio de una prensa de tabletas rotatoria, equipada con un punzón ovalado de 19,5 mm x 8,5 mm y un conjunto de matrices. La fuerza de compresión fue de aproximadamente 20 KN y la dureza y el grosor de las tabletas fueron de aproximadamente 7,10 PK y 3,9 mm, respectivamente. Todas las preparaciones se almacenaron en contenedores herméticos a temperatura ambiente para su estudio.

El mezclador K5SS (Kitchen Aid, Estados Unidos) se usó para mezclar y amasar los ingredientes activos y los excipientes. El granulador AR400 tipo FGS (Erweka, Alemania) se usó para la granulación y el tamizado de los compuestos. La prensa de tabletas rotatoria ZP198 (Tianhe Shanghai Pharmaceutical Machinery Co., Ltd., China) se usó para el prensado de las tabletas, respectivamente. El Sistema de disolución VK7000 (VANKEL, Alemania) se usó para las pruebas de disolución in vitro de las tabletas, y la LC-10A-HPLC de SHIMADZU se usó para el análisis cuantitativo. El verificador de disolución se puede usar tanto para el método USP I (canasta) como para el método USP II (paleta). La descripción de los métodos de disolución USP se puede encontrar en "Dissolution", The

u2

United States Pharmacopeia, 30^o. ed., págs. 277-284, The United States Pharmacopeia Convention, Rockville, MD (2007). Se conoce en el estado de la materia que las pruebas de disolución tales como USP I y USP II, dan una predicción razonable de la disolución de los fármacos in vivo en el tracto gastrointestinal de un paciente humano. La FDA añadió la

5 disolución de USP como una de las pruebas requeridas para el desarrollo de la formulación oral, debido a los éxitos de la correlación entre *in-vitro/in-vivo*. Véase, por ejemplo, (1) Dressman, Jennifer B.; Amidon, Gordon L.; Reppas, Christos; Shah, Vinod P, Resumen de "Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms", Pharmaceutical Research (1998), 15(1), 11-22, Plenum Publishing Corp.; (2) Shah,

10 Vinod P., Resumen de "The role of dissolution testing in the regulation of pharmaceuticals: the FDA perspective", Pharmaceutical Dissolution Testing, (2005), 81-96, Taylor & Francis, Boca Raton, Florida; y (3) Uppoor, V. R. S., Resumen de "Regulatory perspectives on in vitro (dissolution)/in vivo (bioavailability) correlations", Office of Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics, FDA, CDER, Rockville, MD, USA, Journal of Controlled Release (2001),

15 72(1-3), 127-132, Elsevier Science Ireland Ltd.

La carragenina típica es la carragenina- λ . Las carrageninas- λ (VISCARTN® GP109, VISCARTN® GP209) se obtuvieron de FMC Biopolymers. HPMC 2910 (METHOCEL® K4M,), HPMC 2208(METHOCEL™ E5, METHOCEL™

20 E15) y el óxido de polietileno (POLYOX® WSR N12K) se proporcionaron por COLORCON.

Los estudios de liberación del fármaco in vitro desde la matriz de las tabletas preparadas se llevaron a cabo durante un período de 12 horas con un Sistema

25 de disolución VK7000 de acuerdo al método USP II (paletas) bajo condiciones de 50-100 rpm/900 ml a $37 \pm 0,5$ °C con medios de disolución (solución de amortiguador a pH 1,2; pH 4,0, pH 6,8 y agua destilada preparada de acuerdo a USP). La solución de amortiguador a pH 6,8 tuvo la misma composición que el fluido intestinal simulado por

u3

USP (SIF), sin enzima, y la solución de amortiguador a pH 1,2 tuvo la misma composición que el fluido gástrico simulado por USP (SGF) sin enzima, y la solución de amortiguador a pH 4,0 se hizo con 0,05 mol/l de ácido acético y 0,05 mol/l de acetato de sodio y se ajustó a pH 4,0. La muestra de los medios de disolución (solución de amortiguador a pH 1,2; a pH 4,0; a pH 6,8 y agua destilada) se tomó a intervalos regulares para filtrarse por una membrana de 0,45 µm y las concentraciones tanto del tramadol HCl como del APAP en el medio de liberación se midieron mediante una HPLC, cuyas condiciones son las que siguen. La Xterra RP8 (4,6 x 5,0 mm, 5 µm, Waters, Estados Unidos) se usó como columna para el análisis por HPLC, y se usó como fase móvil la solución acuosa de NaCl al 0,5 %/metanol (85/15). La velocidad del flujo de la fase móvil fue 1 ml/min y el volumen de inyección fue de 10 µl. El detector SHIMADZU SPD-10A UV se usó como detector y la longitud de onda de la detección se fijó en 275 nm.

Las cantidades de los fármacos presentes en las muestras se calcularon por medio de las curvas de calibración apropiadas construidas a partir de patrones de referencia. El fármaco disuelto en el periodo de tiempo específico se graficó como el porcentaje de liberación frente a la curva de tiempo. Los datos de disolución se ajustaron de acuerdo con la siguiente ecuación exponencial bien conocida (ecuación de Korsmeyer en la modelación matemática), la cual se usa en el estado de la técnica para describir el comportamiento de la liberación del fármaco a partir de sistemas poliméricos.

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

en donde M_t/M_∞ es la liberación del fármaco fraccional en el tiempo t ; k es una constante de la velocidad de liberación que incorporan los sistemas poliméricos macromoleculares y el fármaco, y la magnitud del exponente de liberación " n " es el exponente difusional indicativo del mecanismo de liberación del fármaco. El valor de n para una tableta, $n = 0,45$ indica un clásico Fickian (Caso I, liberación del fármaco por

um

difusión controlada), $0,45 < n < 0,89$ para los no Fickian (Anómalo, difusión del fármaco y liberación por erosión del polímero), $n = 0,89$ para el Caso II (de orden cero, liberación por erosión controlada) y $n > 0,89$ para el tipo de supercaso II de liberación.

El transporte anómalo (no Fickian) se refiere a una combinación de ambas, liberación

5 del fármaco por difusión y por erosión controladas.

Las aproximaciones independientes del modelo (*es decir*, eficiencia en disolución (DE) y el tiempo de disolución promedio (MDT) se usaron además para comparar las diferencias en la extensión de liberación del fármaco y velocidad entre

10 las fórmulas preparadas, y traducir la diferencia de perfil en un valor único:

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

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

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

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

MS

EJEMPLOS

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

10 Ejemplo 1. Preparación de un complejo de tramadol

Primero, un gramo de tramadol HCl se disolvió en 2 ml de agua desionizada. La solución del fármaco resultante tuvo un pH ácido. Después, 0,8 g de λ -carragenina (VISCARIN GP-I 09 proveniente de FMC) se añadió a la solución del fármaco y se trituro durante aproximadamente 5 minutos, con un conjunto de
15 mortero/mano de mortero para formar la pasta del complejo de tramadol. La pasta se secó a 40 °C en un horno durante la noche. El complejo secado se molió después con un conjunto de mortero/mano de mortero y se pasó a través de un tamiz de malla 40. El contenido de tramadol del complejo se midió con HPLC. La relación del peso objetivo del tramadol con respecto a la carragenina fue de 1,0/0,8.

20

Ejemplo 2. Preparación de un complejo del tramadol

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

25 Ejemplo 3. Preparación de un complejo de tramadol

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

u b

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

Primero, los excipientes que se enumeran en la Tabla 2 se pasaron por un tamiz de malla 40. Luego, el complejo de tramadol preparado en el Ejemplo 1 o el tramadol libre se mezcló en seco con los excipientes seleccionados de acuerdo con las composiciones que se muestran en la Tabla 2. Una cantidad de 600 mg de cada material mezclado en seco se comprimió en una tableta por medio de maquinaria de 9/32 pulgadas bajo presión de compresión de aproximadamente 1 tonelada métrica. La presión de 1 tonelada métrica corresponde a 57 Mpa.

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

Componente	A	B
Tramadol HCl	112,5	
APAP	54,2	54,2
HPMC K4M	15,0	15,0
MCC	17,3	7,3
Estearato de Mg	1,0	1,0
Complejo en el Ejemplo 1		22,5

Los perfiles de liberación tanto del tramadol y como del APAP se midieron en un fluido intestinal simulado (estándar de USP de pH 6,8, sin enzimas) a 50 rpm, con el método USP I. Las concentraciones de tramadol y APAP en el medio de liberación se midieron con un método de HPLC (Waters XTerra RP8, 5 µm, 4,6x50 mm, con fase móvil de 85:15, v/v, 0,5 % de NaCl en agua/MeOH). La Figura 2 muestra el perfil de liberación de la combinación de APAP/tramadol a partir de una matriz en la que el tramadol está y no está en forma de complejos. La curva con los puntos de datos de los discos negros son los datos de la Formulación A del APAP, los círculos abiertos son los datos de la formulación A de tramadol, los triángulos negros son los datos de la formulación B de APAP, y los triángulos abiertos son los datos de la formulación B de tramadol. Los datos muestran que la velocidad de liberación del

47

tramadol es mucho más rápida que la del APAP, con T_{80} , definido como el tiempo para que el 80 % de un fármaco se libere, y es de 7,3 y 17,7 horas, respectivamente. Hubo una brecha de duración de la liberación entre estos dos fármacos, con la relación de T_{80} de 2,4. Para la formulación B, en donde el tramadol formó un complejo con la carragenina, la brecha de duración de la liberación se redujo significativamente. La relación de T_{80} se redujo de 2,4 a 1,4, con el valor $p < 0,0001$. Por lo tanto, la formación del complejo con carragenina retrasa la liberación del tramadol. Véase la Tabla 1 anterior.

Ejemplo 5. Efecto de la HPMC

El procedimiento de preparación de las tabletas y la metodología de liberación mostrados en el Ejemplo 4 se repitieron en este ejemplo, excepto que las composiciones de la tableta que se cambiaron con el objetivo de proporcionar un amplio intervalo de duraciones de la liberación. La Tabla 3 muestra las composiciones de las tabletas usadas.

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

Componente	C	D	E
Complejo en el Ejemplo 1	22,5	22,5	22,5
APAP	54,2	54,2	54,2
HPMC K4M	10,0	5,0	0,0
Lactosa	12,3	17,3	22,3
Estearato de Mg	1,0	1,0	1,0

Las Figuras 3, 4 y 5 muestran los perfiles de liberación de las formulaciones C, D y E, respectivamente, que tienen diferentes cantidades de hidroxipropilmetilcelulosa K4M (HPMC K4M). Los discos negros son los datos del APAP, y los círculos abiertos son los datos del tramadol. El T_{80} para el APAP y la proporción de la duración para el tramadol se graficaron en la Figura 6. Los discos negros son los datos del APAP, y los círculos

u8

abiertos son los datos del tramadol. La Figura 6 muestra que con las formulaciones que contienen complejos del tramadol, el contenido de HPMC influyó grandemente en la duración de liberación del APAP (incrementando la cantidad de HPMC se incrementó el T_{80}), pero no tuvo ningún efecto significativo sobre la proporción de la duración.

5

Ejemplo 6. Efecto de la formación de complejos del tramadol

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

10

Componente	F	G
Tramadol HCl		12,5
APAP	54,2	54,2
HPMC E5	5,0	
HPMC K4M		10,0
Lactosa	11,7	22,3
Estearato de Mg	1,0	1,0
Complejo en el Ejemplo 3	28,1	

15

20

El procedimiento de preparación fue idéntico al descrito en el Ejemplo 4 anterior con las formulaciones F y G de acuerdo a la Tabla 4. Las Figuras 7a y 7b muestran los perfiles de liberación del tramadol y el APAP para las composiciones F y G, respectivamente. Los discos negros son los datos del APAP, y los círculos abiertos son los datos del tramadol. Estas dos formulaciones tuvieron perfiles de T_{80} similares para el APAP, pero una gran diferencia en los perfiles de liberación del tramadol. Con la formación de complejos (Formulación F) se logró la liberación sincronizada del tramadol y el APAP, con proporción de duración de la liberación de 1,1. Además, el exponente de liberación difusional (n) del complejo de tramadol fue de 0,731, comparado con 0,502 para el tramadol sin formar complejos. El incremento en el valor de n indicó que la liberación del tramadol se volvió cercana al orden cero (velocidad constante) de liberación.

ya

Ejemplo 7. Material de liberación inmediata

El mismo procedimiento de preparación de las tabletas del Ejemplo 4 se repitió en este ejemplo, excepto que la formulación fue la de un material de liberación inmediata (IR), de acuerdo a la Tabla 5. Los ingredientes se pasaron por un tamiz de malla 40 antes de su mezclado en seco, para asegurar una mezcla homogénea. Se preparó una tableta de liberación inmediata en la cual se comprimieron 365,2 mg de la composición en una tableta de IR, con maquinaria de comprimidos de 0,75x0,32 pulgadas bajo aproximadamente 1 tonelada de presión (correspondiente a 57 Mpa) mediante una prensa CARVER Cada tableta de IR contenía 325 mg de APAP. La tableta mostró que se desintegra rápidamente, con más del 95 % de APAP disuelto en un fluido gástrico simulado (SGF) (es decir, el estándar del USP a pH 1,5, sin enzimas, disolución hecha en el procedimiento estándar con el método USP II) en menos de 15 minutos. De esta manera se demostró que se formó un material de IR que rápidamente liberaría el APAP. Este material puede ser usado como una capa de IR que se adhiere a una composición de liberación extendida que incluye APAP y un complejo del tramadol, como se muestra en la Figura 1A, Figura 1B, y la Figura 1C. Como una capa externa en una tableta, ésta debe desintegrarse y liberar los fármacos rápidamente de manera similar. En este experimento la capa de IR 22 no incluyó tramadol, sino que APAP fue el único ingrediente activo analgésico. Sin embargo, puesto que el material de IR se disolvió tan rápidamente, no hay razón para pensar que la inclusión del tramadol extenderá el tiempo de liberación del fármaco en un grado significativo. Una capa de IR con APAP y tramadol debe disolverse en pocos minutos, en comparación con el material de ER, el cual liberó el APAP y el tramadol en el transcurso de muchas horas.

Tabla 5. Composiciones para el material de liberación intermedio

Componente	% en peso
APAP	89,0

50

HPMC E5	5,0
Glicolato sódico de almidón (PRIMOJEL)	5,0
Estearato de Mg	1,0

Ejemplo 8. Efecto de la HPMC E5 sobre la dureza

Las formulaciones F-núm. 01 A - 03 A se prepararon por medio del uso de diferentes proporciones de HPMC E5 según la fórmula dada en la Tabla 6A, para 5 mostrar el efecto de la HPMC E5 sobre la compresibilidad de la tableta. La dureza de la tableta fue mayor con mayor cantidad de HPMC E5. La incorporación de 10 mg de HPMC E5 en los gránulos de la capa de ER fue, por lo tanto, útil en la producción de una tableta de dureza adecuada, por ejemplo, entre aproximadamente 6 a 12 KP.

10 Tabla 6A. Composición para el efecto de HPMC E5 en la capacidad de compresión.

Ingrediente (mg)	F-núm. 01A	F-núm. 02A	F-núm. 03A
Tramadol HCl	56,25	56,25	56,25
APAP	390	390	390
λ-C (GP-109)	70,4	70,4	70,4
HPMC E5	0	5	10
Estearato de Mg	5,2	5,3	5,3
Total	521,85	526,95	531,95
Dureza (KP)	2-5	6-9	7-11

Ejemplo 9. Ejemplos adicionales de tabletas de matrices complejas

Las matrices de las tabletas se prepararon por el método de granulación 15 húmeda. La composición detallada de las diversas formulaciones se da en las Tablas 6B y 6C. El tramadol HCl se disolvió en solución etanólica al 60 % (1:1,5 p/v), y el complejo se preparó mediante la adición de carragenina lambda lentamente a la solución de tramadol HCl resultante, con mezclado en un recipiente de boca ancha con un agitador. Después, los polvos premezclados de APAP/HPMC se mezclaron con el complejo para 20 obtener una pasta húmeda consistente. La pasta se pasó a través de un tamiz de malla

51

1,0 mm, seguido del secado a 45 °C durante la noche. Los gránulos secos se pasaron por un tamiz de malla 1,0 mm, y después se mezclaron con los polímeros formadores de matriz y otros excipientes, incluido el estearato de magnesio (Mg). Las tabletas de peso aproximadamente igual a 600 mg cada una se comprimieron a partir de estos gránulos con una prensa de tabletas rotatoria, equipada con un perforador ovalado de 19,5 mm x 8,5 mm y un conjunto de matrices. La fuerza de compresión fue de aproximadamente 20 KN y la dureza y el grosor de las tabletas fueron de aproximadamente 7,10 PK y 3,9 mm, respectivamente. Todas las preparaciones se almacenaron en contenedores herméticos a temperatura ambiente para su estudio. El método de preparar las tabletas también se puede adaptar para hacer tabletas con ingredientes en los siguientes ejemplos, mediante la inclusión de los excipientes correctos.

Tabla 6B. Composiciones de las Formulaciones F. núm. 1 a F. núm. 5

Ingredientes (mg)	F-núm. 1	F-núm. 2	F-núm. 3	F-núm. 4	F-núm. 5
APAP	390	390	390	390	390
Tramadol HCl	56,25	56,25	56,25	56,25	56,25
λ-C (GP-109)	70,4	70,4	70,4	70,4	70,4
λ-C (GP-209)	0	0	0	0	0
HPMC E5	10	0	0	10	10
HPMC E15		0	0	0	0
POLYOX WSR N12K	0	0	0	67,35	33,675
HPMC K4M	67,35	50	50	0	33,675
Lactosa	0	27,35	0	0	0
AEROSIL 200	0	0	27,35	0	0
Estearato de Mg	6	6	6	6	6
Peso total	600	600	600	600	600

Tabla 6C. Composiciones de las formulaciones F. núm. 6 a F. núm. 12

Ingredientes (mg)	F-núm. 6	F-núm. 7	F-núm. 8	F-núm. 9	F-núm. 10	F-núm. 11	F-núm. 12
APAP	390	390	390	390	390	390	390
Tramadol HCl	56,25	56,25	56,25	56,25	56,25	56,25	56,25

52

λ-C (GP-109)	70,4	71		71	71	71	71
λ-C (GP-209)	0	0	71	0	0	0	0
HPMC E5	10	0	0	0	0	0	0
HPMC E15	0	10	10	10	10	10	10
POLYOX WSR N12K	30	30	30	30	30	20	50
HPMC K4M	30	30	30	25	20	20	20
Lactosa	7,5	6,75	6,75	6,75	6,75	6,75	6,75
AEROSIL 200	0	0	0	0	0	0	0
Estearato de Mg	6	6	6	6	6	6	6
Peso total	600	600	600	595	590	580	610

Ejemplo 10. Excipientes retardadores

Los polímeros hidrofílicos, tales como el óxido de etileno (PEO) y la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) se pueden usar como excipientes para modificar la liberación de las formulaciones de las tabletas. Las tabletas se pueden preparar con el método del Ejemplo 9 anterior, el cual se entenderá por un experto en la materia. Una vez en contacto con un líquido, estos polímeros se hidratan y se hinchan, forman una capa de hidrogel que regula la penetración posterior del líquido en la matriz de las tabletas y la disolución del fármaco desde su interior. La liberación del fármaco a partir de una matriz polimérica se realiza, por lo tanto, mediante difusión, erosión, o una combinación de ambas. La matriz de las tabletas de capa de ER se formularon con varios contenidos de HPMC y PEO con el complejo de λ-carragenina/tramadol HCl, para alcanzar la duración de la liberación de aproximadamente 10 a 12 horas de dosificación dos veces al día, véase la Tabla 7 (la cual incluye la Tabla 7A para el APAP y la Tabla 7B para el tramadol HCl). El PEO que se usó fue POLYOX WSR N12K, obtenido de Dow Chemical Company. Su peso molecular (PM) es de aproximadamente 1000.000 y el intervalo de viscosidad es de 400 a 800 cps en 2 % solución a 25 °C para el POLYOX WSR N-12K-NF. La Tabla 7 enumera los parámetros de disolución de cada formulación en la matriz de la tableta obtenidos a partir de varias ecuaciones empíricas. Como se observa en la tabla, el valor del coeficiente de correlación (R^2) para todas las formulaciones fue lo suficientemente alto (> 0,97) para evaluar el comportamiento de disolución del fármaco según el modelo de

53

Korsmeyer, y se encontró que los valores de “*n*” y *k* varían con el tipo y la concentración del polímero. El valor del exponente de liberación “*n*” se determinó a partir de varias matrices que se encontraban en el intervalo de 0,43 a 0,88 para el APAP y de 0,46 a 0,66 para el tramadol HCl, lo que indica el efecto combinado de los mecanismos de difusión y de erosión. Cuando se empleó la HPMC K4M sola como un agente retardador en la F-núm. 1, la dureza de la tableta fue relativamente baja (menos de 3 PK), lo que hizo difícil la compresión. Sin embargo, la incorporación de lactosa o AEROSIL 200 en una preparación como relleno de la tableta, permitió el suplemento de las propiedades apropiadas para la formación de las tabletas (F-núm. 2 & 3).

10

Tabla 7A. Parámetros de disolución y liberación del fármaco *in vitro* de APAP

	Exponente de difusión (<i>n</i>)	deConstante de velocidad de liberación (<i>k</i>)	deCoeficiente de correlación (<i>R</i> ²)	deMDT (h)	%DE
F-núm. 2	0,4301	0,2738	0,9744	4,57	57,57
F-núm. 3	0,6156	0,1336	0,9912	5,05	39,41
F-núm. 4	0,7933	0,1290	0,9946	5,25	51,85
F-núm. 5	0,8655	0,0848	0,9990	5,84	39,34
F-núm. 6	0,7739	0,1170	0,9967	5,19	46,29
F-núm. 7	0,7549	0,1255	0,9962	5,40	47,92
F-núm. 7 (75 rpm)	0,6146	0,1994	0,9874	4,82	59,28
F-núm. 7 (100 rpm)	0,6349	0,2080	0,9861	4,33	64,41
F-núm. 8	0,7501	0,1342	0,9966	5,28	49,96
F-núm. 9	0,8840	0,0972	0,9972	5,31	46,21
F-núm. 10	0,7075	0,1513	0,9968	5,14	52,57
F-núm. 10 (pH 1,2)	0,7847	0,1877	0,9907	3,29	69,04
F-núm. 10 (pH 4,0)	0,6884	0,1860	0,9890	4,43	63,62
F-núm. 10 (DW)	0,7856	0,1755	0,9919	3,97	68,46
F-núm. 11	0,6014	0,1994	0,9880	4,92	56,94
F-núm. 12	0,6418	0,1534	0,9932	5,12	46,87

Tabla 7B. Parámetros de disolución y liberación del fármaco *in vitro* de tramadol HCl

15

	Exponente de difusión (<i>n</i>)	deConstante de velocidad de liberación (<i>k</i>)	deCoeficiente de correlación (<i>R</i> ²)	deMDT (h)	%DE
--	------------------------------------	---	--	-----------	-----

54

F-núm. 2	0,4662	0,2869	0,9993	3,59	61,86
F-núm. 3	0,5823	0,2247	0,9983	4,33	60,04
F-núm. 4	0,5986	0,2133	0,9966	4,18	59,65
F-núm. 5	0,6325	0,1822	0,9909	4,90	54,59
F-núm. 6	0,5694	0,2075	0,9977	4,33	54,91
F-núm. 7	0,6076	0,2171	0,9995	4,28	60,87
F-núm. 7 (75 rpm)	0,5070	0,2757	0,9974	3,43	64,18
F-núm. 7 (100 rpm)	0,5123	0,2909	0,9952	3,21	68,24
F-núm. 8	0,5814	0,2217	0,9965	4,16	59,63
F-núm. 9	0,6601	0,1964	0,9957	4,22	60,47
F-núm. 10	0,5677	0,2415	0,9984	3,99	63,09
F-núm. 10 (pH 1,2)	0,6394	0,2919	0,9949	2,50	77,70
F-núm. 10 (pH 4,0)	0,5822	0,2793	0,9944	3,39	74,35
F-núm. 10 (DW)	0,6548	0,2474	0,9816	3,31	74,38
F-núm. 11	0,4969	0,2817	0,9986	3,58	64,51
F-núm. 12	0,5283	0,2321	0,9994	4,03	56,30

Cuando se empleó la HPMC K4M sola como un agente retardador en la F-núm. 1, la dureza de la tableta fue relativamente baja, lo cual hizo difícil la compresión. Sin embargo, la incorporación de lactosa o AEROSIL 200 en una
5 preparación como relleno de la tableta, permitió el suplemento de las propiedades apropiadas para la formación de las tabletas (F-núm. 2 & 3). El uso del PEO solo y el uso combinado de HPMC K4M y PEO como un agente retardador también se probó (F-núm. 4 & 5). La disolución se realizó a 50 rpm en una solución de amortiguador a pH 6,8 (fluido intestinal simulado, sin enzima). El porcentaje de disolución en función
10 del tiempo para las F-núm. 2-5 se muestra en la Figura 8 y la Figura 9.

Los perfiles de liberación simulada, que suponen el contenido de la capa de IR para (a) APAP y (b) tramadol HCl, de diferentes formulaciones de la matriz de las tabletas (F-núm. 2-5) a 50 rpm en una solución de amortiguador a pH 6,8, se muestran en
15 la Figura 10 y la Figura 11 (en comparación con la Figura 8 y la Figura 9, que son datos sin asumir que tienen una capa de IR). Los datos se representan como la media $\pm$ SD (n = 3). Los puntos de datos de los diamantes representan los datos de la F-núm. 2. Los puntos de datos de los círculos representan los datos de la F-núm. 3. Los puntos de datos de los

SS

triángulos representan los datos de la F-núm. 4. Los puntos de datos de los cuadrados representan los datos de la F-núm. 5. Como se muestra en el Ejemplo 4 anterior, se puede formar un material de IR que liberaría el APAP rápidamente para que aparezca la cantidad del principio activo liberado rápidamente. De manera similar, también se formaron los

5 materiales de IR que liberan el APAP y el tramadol rápidamente. Se demostró que si se usa una capa de un material de IR para formar una bi-capa con una capa del material de ER, la liberación del APAP y del tramadol se pueden aproximar, suponiendo que el tiempo que tardan el APAP y el tramadol para liberarse es insignificante. Las estructuras de la Figura 1B y 1C pueden liberar similarmente los fármacos de la capa de IR rápidamente. La

10 Figura 10 y la Figura 11 muestran los perfiles de liberación simulada que suponen que la tableta tiene una capa de ER de las composiciones de la Figura 8 y la Figura 9 y una capa de IR asociada con el material de ER, ya sea como una capa exterior o como una capa de una estructura bi-capa. El % de liberación acumulada es la liberación que se calcula como un porcentaje de la cantidad total del APAP (y el tramadol) en la tableta completa (por

15 ejemplo, bi-capa). La Figura 10 y la Figura 11 muestran que el % de liberación acumulada del APAP fue muy similar al del tramadol de la tableta IR/ER (por ejemplo, bi-capa) para una formulación. Por lo tanto, la liberación extendida coordinada del APAP y el tramadol HCl se puede obtener mediante la formación de complejos.

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

25 Uso de PEO

Las formulaciones F-núm. 5 y F-núm. 6 mostraron la ventaja de usar HPMC K4M y PEO en la obtención de los % de DE pequeños y más grandes de MDT. (F-núm. 6) que contienen HPMC K4M y PEO en la relación de 1:1. La Figura 12 muestra la

comparación de los perfiles de liberación acumulada del APAP y el tramadol HCl. La Figura 13 muestra los perfiles de liberación simulados de una tableta bi-capa con una capa exterior de IR y un núcleo de ER de la F-núm. 6, calculados a partir de los datos de la Figura 12. En la Figura 12 y la Figura 13 los puntos de datos de los diamantes representan los datos del APAP. Los puntos de datos de los cuadrados representan los datos del tramadol. La liberación del APAP y el tramadol HCl en la Figura 12 aparentemente siguen el modelo de Korsmeyer (correlación $R^2 = 0,9967$ y $0,9977$, respectivamente). A partir del exponente de liberación ($n = 0,7739$ y $0,5694$ para el APAP y el tramadol HCl, respectivamente), el mecanismo de liberación parece ser un transporte anómalo (no Fickian). Los datos muestran una velocidad de liberación sustancialmente constante adecuada para una liberación extendida. La forma de dosificación de liberación extendida, que permite la velocidad de liberación constante, probablemente refleja la suma de ambas, la difusión del fármaco y la erosión del polímero. Puesto que tanto la hinchazón como la erosión ocurrieron simultáneamente en la matriz después de la colocación en los medios de disolución, se obtuvo como resultado la liberación sustancialmente constante. La liberación constante en tales situaciones se produce ya que el aumento de la longitud de la trayectoria de la difusión se debe a que la hinchazón se compensa mediante la erosión continua de la matriz.

Diferentes grados de carragenina- λ

La Figura 14 muestra una gráfica de la cantidad acumulada de APAP liberado y la Figura 15 muestra una gráfica de la cantidad acumulada de tramadol HCl contra el tiempo, para las formulaciones de liberación extendida F-núm. 7 y F-núm. 8, las cuales tuvieron diferentes grados de λ -carragenina. Los puntos de datos de los diamantes representan los datos de la F-núm. 7. Los puntos de datos de los cuadrados representan los datos de la F-núm. 8. No se observaron diferencias significativas en la velocidad de liberación del fármaco entre las matrices que contienen diferentes grados de carragenina- λ (VISCARTN® GP-109 y VISCARTN® GP-209), lo que indica que hay poca diferencia en su

57

capacidad de formación de complejos con el tramadol HCl. La Figura 16 y la Figura 17 muestran la liberación del fármaco acumulado de una tableta bi-capa simulada, calculada sobre la base de los datos de la Figura 15 y la Figura 15 respectivamente. Nuevamente, el perfil de liberación para el tramadol HCl fue muy similar al del APAP, lo que demuestra que la forma de dosificación de dos capas con un núcleo de liberación extendida de las formulaciones F-núm. 7 y F-núm. 8, puede producir la liberación extendida coordinada de los dos fármacos.

Efecto de la HPMC K4M

F-núm. 7, F-núm. 9 y F-núm. 10 se formularon como un material de ER variando las proporciones de HPMC K4M en la cantidad fija de PEO (30 mg), para estudiar el efecto del agente retardador sobre el perfil de liberación del fármaco. Todas las formulaciones mostraron una liberación por un periodo de más de 10-12 h. La Figura 18 muestra una gráfica de la cantidad acumulada de APAP liberado y la Figura 19 muestra una gráfica de la cantidad acumulada de tramadol HCl contra el tiempo, para las formulaciones de liberación extendida F-núm. 7, F-núm. 9 y F-núm. 10. La Figura 20 y la Figura. 21 muestran la liberación del fármaco acumulado de una tableta bi-capa simulada, calculada sobre la base de los datos de la Figura 18 y la Figura. 19 respectivamente. Los puntos de datos de los diamantes representan los datos de la F-núm. 7. Los puntos de datos de los cuadrados representan los datos de la F-núm. 9. Los puntos de datos de los triángulos representan los datos de la F-núm. 10. Los resultados muestran que el incremento de la cantidad de HPMC K4M retarda un poco la liberación del fármaco. Nuevamente, el perfil de liberación para el tramadol HCl fue muy similar al del APAP, lo que demuestra que la forma de dosificación de dos capas con un núcleo de liberación extendida de las formulaciones F-núm. 7, F-núm. 9, y F-núm. 10, puede producir la liberación extendida coordinada de los dos fármacos.

Efecto del PEO

F-núm. 10, F-núm. 11 y F-núm. 12 se formularon como un material de ER mediante la variación de las proporciones de PEO en la cantidad fija de HPMC K4M (20 mg), para estudiar el efecto del agente retardador en el perfil de liberación del fármaco. Todas las formulaciones mostraron una liberación por un periodo de más de 10-12 h. La Figura 22 muestra una gráfica de la cantidad acumulada de APAP liberado y la Figura 23 muestra una gráfica de la cantidad acumulada de tramadol HCl contra el tiempo, para las formulaciones de liberación extendida F-núm. 10, F-núm. 11 y F-núm. 12. La Figura 24 y la Figura 25 muestran la liberación del fármaco acumulado de una tableta bi-capa simulada, calculada sobre la base de los datos de la Figura 22 y la Figura 23 respectivamente. Los puntos de datos de los diamantes representan los datos de la F-núm. 11. Los puntos de datos de los cuadrados representan los datos de la F-núm. 10. Los puntos de datos de los triángulos representan los datos de la F-núm. 12. Los resultados muestran que el aumento de la cantidad de PEO retarda un poco la liberación de los fármacos. Nuevamente, el perfil de liberación acumulada para el tramadol HCl fue muy similar al del APAP, lo que demuestra que la forma de dosificación de dos capas con un núcleo de liberación extendida de las formulaciones F-núm. 10, F-núm. 11 y F-núm. 12, puede producir la liberación extendida coordinada de los dos fármacos.

Efecto del pH

Para estudiar el efecto del pH en la disolución del fluido sobre la velocidad de liberación de los fármacos a partir de matrices hidrofílicas, la velocidad de disolución se investigó con soluciones tamponadas a pH 1,2; pH 4,0; pH 6,8 y con agua destilada para la formulación F-núm. 10 a 50 rpm. Los datos se muestran en las Figuras 26 y 27 para el APAP y el tramadol HCl, respectivamente. Los puntos de datos de los diamantes representan los datos a pH 1,2. Los puntos de datos de los cuadrados representan los datos a pH 4,0. Los puntos de datos de los triángulos representan los datos a pH 6,8. Los puntos de datos de los círculos representan los datos del agua destilada (DW).

59

Para la formulación F-núm. 10, las velocidades de liberación de ambos, el APAP y el tramadol HCl fueron más rápidas a pH ácido, de acuerdo con que su valor de MDT es menor y el % de DE mayor en condiciones ácidas. Los resultados se pueden atribuir a la superficie de erosión o desagregación de la matriz de la tableta antes de la formación de la capa de gel alrededor del núcleo de la tableta en un medio ácido, lo que resulta en una liberación más rápida del fármaco. Los perfiles a pH 6,8 fueron más lentos que los demás. La liberación durante la primera hora fue baja para todas las muestras de ER, lo que indica que tales formulaciones liberarían solamente una pequeña porción de los fármacos cuando las tabletas pasan a través del estómago. La Figura 28 y la Figura. 29 muestran la liberación del fármaco acumulado de una tableta bi-capa simulada, en soluciones tamponadas a diferentes pH y agua destilada, calculada sobre la base de los datos de la Figura 26 y la Figura. 27 respectivamente. Nuevamente, los resultados muestran que se puede formular la forma de dosificación de liberación coordinada del APAP y el tramadol.

Efecto de la velocidad (rpm) de agitación

Un material de ER ejemplar, hecho de la formulación F-núm. 7, se estudió en ensayos de disolución a velocidades de agitación de 50 rpm, 75 rpm y 100 rpm. Los datos se muestran en las Figuras 30 y 31 para el APAP y el tramadol HCl, respectivamente. Los puntos de datos de los diamantes representan los datos a 50 rpm. Los puntos de datos de los cuadrados representan los datos a 75 rpm. Los puntos de datos de los triángulos representan los datos a 100 rpm. Generalmente, la velocidad de la liberación del fármaco a partir de las matrices es significativamente mayor a altas rpm, lo que se confirmó por el menor MDT (4,33 h para el APAP y 3,21 h para el tramadol HCl) y el mayor % de DE (64,41 % para el APAP y 68,24 % para el tramadol HCl) a 100 rpm para la F-núm. 7 más que para 50 rpm, la cual tuvo un MDT de 5,40 h para el APAP y 4,28 h para el tramadol HCl y % de DE de 47,92 para el APAP y 60,87 % para el tramadol HCl. Generalmente, el polímero hidrofílico produce una capa de hidrogel luego del contacto con el líquido; la

disolución del fármaco observa una combinación de difusión y erosión, con predominio en la difusión del fármaco. Sin embargo, mayores rpm podrían resultar en más erosión de la matriz que hidratación del polímero, lo que facilita posteriormente la mayor difusión y la disolución del fármaco. La Figura 32 y la Figura. 33 muestran la liberación del fármaco
5 acumulado de una tableta bi-capa simulada, calculada sobre la base de los datos de la Figura 30 y la Figura. 31 respectivamente. Nuevamente, los resultados muestran que se puede formular la forma de dosificación de liberación coordinada del APAP y el tramadol.

Liberación extendida *in vitro* de las tabletas bi-capa

10 Sobre la base de los resultados anteriores, una tableta bi-capa que tiene una capa de IR con una capa de un complejo de tramadol HCl compactado y APAP se realizó de acuerdo a la composición de la formulación F-núm. 13 que se muestra en la Tabla 8, mediante la adaptación del método del Ejemplo 9 para formar la capa de ER y depositar la capa de IR sobre ésta. Esta compresión se hizo con una compresión de
15 doble capa para comprimir la capa de IR y la capa de ER juntas, ya que el material de compresión de IR y el material de compresión de ER se alimentaron para una compresión de doble capa simultáneamente. Se conocen muchas prensas para comprimir el material para formar las tabletas bi-capa o multicapa y se usan comúnmente para la fabricación de tabletas. Las prensas típicas, por ejemplo, la
20 prensa Carver, se puede usar por los expertos en la materia para hacer las tabletas bi-capa de esta invención. Las tabletas de la formulación F-núm. 13 se fabricaron en una planta piloto de lotes de 38 kg. La Tabla 8 también muestra la composición de una capa de IR que está próxima a la capa del material de ER. Como se muestra en la Tabla 8, un recubrimiento opcional también se proporcionó sobre el núcleo de la
25 tableta que tiene las capas de IR y de ER.

Tabla 8

61

Ingredientes (mg)	F-núm. 13
Capa IR	
APAP	260
Tramadol HCl	17
Celulosa en polvo	20,30
Almidón pregelatinizado	5,05
Glicolato sódico de almidón	5,05
Almidón de maíz	20,30
Estearato de Mg	1,65
Suma de la capa IR	329,35
Capa ER	
APAP	390
Tramadol HCl	58
A-C (GP-109)	72,5
HPMC E15	10
POPYOX WSR N12K	30
HPMC K4M	30
Estearato de Mg	5,96
Suma de la capa ER	596,46
Capa recubierta	
OPADRY	25
Cera carnauba	0,04
Suma de la capa recubierta	25,04
Peso total de la tab.	950,85

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

Tabla 9. Cantidad presente para tres lotes de fabricación

Ingrediente	Fórmula unitaria (mg/Tab.)	Cantidad del lote	Cantidad actual del lote		
			Lote núm. 001	Lote núm. 002	Lote núm. 003
Capa de liberación inmediata					
APAP	260,0	31 kg 200 g	31 kg 200 g	31 kg 200 g	31 kg 200 g
Tramadol HCl	17,0	2 kg 040 g	2 kg 040,1 g	2 kg 040,1 g	2 kg 040,4 g
Celulosa en polvo	20,3	2 kg 436 g	2 kg 436 g	2 kg 436 g	2 kg 436 g
Glicolato sódico de almidón	5,05	606 g	606,03 g	606,02 g	606,02 g
Almidón de maíz pregelatinizado	5,05	606 g	606,04 g	606,05 g	606 g
Almidón de maíz	20,3	2 kg 436 g	2 kg 436 g	2 kg 436,1 g	2 kg 436,1 g
Estearato de Mg	1,65	198 g	198,04 g	198,03 g	198,01 g
Agua purificada*	-	30 kg 754 g	30 kg 754 g	30 kg 754 g	30 kg 754 g
Peso IR			329,4 mg/tab.		39,5 kg/lot

* El agua se elimina durante el proceso de secado, y no aparece en el producto final.

Ingrediente	Fórmula unitaria (mg/Tab.)	Cantidad del lote	Cantidad actual del lote		
			Lote núm. 001	Lote núm. 002	Lote núm. 003
Capa de liberación prolongada					
APAP	390,0	46 kg 800 g	46 kg 800 g	46 kg 800 g	46 kg 800 g
Tramadol HCl,	58,0	6 kg 960 g	6 kg 960 g	6 kg 960 g	6 kg 960 g
Hipromelosa 2910, 15 mPa.s (HPMC E15)	10,0	1 kg 200 g	1 kg 200,14 g	1 kg 200,1 g	1 kg 200,10 g
Lambda-carragenina (VISCARIN 109)	72,5	8 kg 700 g	8 kg 700 g	8 kg 700,1 g	8 kg 700,2 g
Hipromelosa 2208, 2903 mPa.s (HPMC K4M)	30,0	3 kg 600 g	3 kg 600 g	3 kg 600 g	3 kg 600 g
Óxido de polietileno (POLYOX WSR N12K)	30,0	3 kg 600 g	3 kg 600,1 g	3 kg 600,1 g	3 kg 600,1 g
Estearato de Mg	5,96	715,2 g	715,2 g	715,2 g	715,2 g
Agua purificada*	-	2 kg 880 g	2 kg 880 g	2 kg 880 g	2 kg 880 g
Etanol deshidratado**	-	4 kg 320 g	4 kg 320 g	4 kg 320 g	4 kg 320,3 g
Peso ER			596,5 mg/Tab.		71,6 kg/lot; ER+IR=111,1 kg/lot

5 * El agua se elimina durante el proceso de granulación, y no aparece en el producto final.

** El etanol se elimina durante el proceso de granulación, y no aparece en el producto final.

63

Ingrediente	Fórmula unitaria (mg/Tab.)	Cantidad del lote	Cantidad actual del lote		
			Lote núm. 001	Lote núm. 002	Lote núm. 003
Capa de recubrimiento					
OPADRY amarillo YS-1-6370-G***	25,0	3 kg 600 g	3 kg 600 g	3 kg 600 g	3 kg 600 g
Cera carnauba	0,041	4,92 g	4,92 g	4,92 g	4,92 g
Agua purificada****	-	25 kg 168 g	25 kg 168 g	25 kg 168 g	25 kg 168 g

*** El valor se ajustó en consideración a las pérdidas durante el proceso de recubrimiento. La cantidad presente necesaria para este lote incluye una asignación de 20 % en exceso (3 kg-----> 3,6 kg).

**** El agua se eliminó durante el proceso de recubrimiento, y no aparece en el producto final.

5

Un proceso de fabricación de granulación del lecho fluido se usó para la capa de IR, y un proceso de granulación de mezclador de alto cizallamiento se usó para la fabricación de la capa de ER, con pasos de secado, tamizado y mezclado, y compresión posterior. Finalmente, las tabletas se recubrieron con película. El equipamiento pesado, usado durante la fabricación, se describe a continuación:

10 granulación: granulador mezclador de alta cizallamiento, granulador de lecho fluido; secado: granulador de lecho fluido; molido: tamiz oscilante; mezclado: mezclador en V; máquina formadora de tabletas: prensa de doble capa TMI; recubrimiento: Hi-coater. El diagrama de flujo del proceso de fabricación de las tabletas se muestra en

15 la Figura 35.

En la preparación de los gránulos de IR, primero se preparó una solución del aglutinante. Los materiales de IR (APAP, tramadol HCl, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, glicolato sódico de almidón) se transfirieron en el granulador de lecho

20 fluido y se premezclaron. Los gránulos de los materiales se formaron con el granulador de lecho fluido mediante el rociado de la cantidad requerida de la solución del aglutinante en el material. Los gránulos se secaron y luego se pasaron junto con el estearato magnésico a través de una máquina de molino que tamiza, para alcanzar el tamaño de partícula deseado. Los gránulos de IR resultantes se mezclaron con una mezcladora en

25 V. En la preparación de los gránulos de ER, el tramadol HCl se disolvió en la solución de

64

etanol al 60 % y la carragenina lambda se añadió para formar el complejo. El APAP y la HPMC E15 se premezclaron en un Granulador SuperMixer. La pasta del complejo del tramadol y la de APAP/HPMC E15 se granularon juntas con un mezclador de alto cizallamiento. Los gránulos húmedos se pasaron a través de una máquina de tamizado para alcanzar el tamaño de partícula deseado. Los gránulos se secaron en un secador de lecho fluido. Los gránulos secos, junto con los otros agentes (HPMC K4M, POLYOX) y el estearato magnésico se pasaron a través de una máquina de tamizado y se mezclaron después para formar la mezcla de ER. La mezcla de IR y las mezclas de ER se comprimieron en tabletas a un peso de aproximadamente 925,8 mg con una prensa de tabletas de doble capa adecuada (por ejemplo, una prensa de doble capa TMI o el equivalente) con máquina herramienta de tabletas grabadas (49 conjuntos superior, inferior y matriz). Se hicieron tres lotes de tabletas. Las características de las dimensiones de los matrices usados en la máquina herramienta para hacer las tabletas fueron: longitud: 19,05 mm, ancho: 7,62 mm, radio de la curva: 5,5 mm. El fluido del recubrimiento (líquido) se preparó mediante la mezcla de la cantidad apropiada de Opadry amarillo YS-1-6370-G en agua purificada. Las tabletas a recubrir (los núcleos de las tabletas) se cargaron en un recipiente de recubrimiento. Los núcleos de las tabletas se calentaron en el recipiente de recubrimiento y se cubrieron con el fluido de recubrimiento por medio del uso de un aplicador adecuado (por ejemplo, Hi-coater o el equivalente). Después de que se completó el rociado, el recipiente se mantuvo rotando para asegurar el secado de las tabletas. La cera de carnauba se salpicó sobre el lecho rotativo de las tabletas. El fluido de recubrimiento puede ser una solución en la cual todos los ingredientes estén bien solubilizados en el solvente, o ésta puede contener algunos ingredientes en forma de partículas dispersas en el líquido. Los fluidos de recubrimiento son bien conocidos en la materia y los expertos en la materia sabrán qué alternativas se pueden usar sobre la base de los ejemplos descritos en la presente.

El equipo principal que se usó durante la fabricación de las tabletas se esboza como sigue:

1. Granulación: granulador mezclador de alto esfuerzo cortante (Supermixer: 30 kg)
- 5 Granulador de lecho fluidizado (Glatt WSG 30: 30 kg)
2. Secado: granulador de lecho fluidizado (Glatt WSG 30: 30 kg)
3. Molienda: tamiz oscilante
4. Mezclado: mezclador en V (100l)
5. Máquina de tableteado: compresor TMI
- 10 6. Recubrimiento: tambores de recubrimiento (30 kg)

La Tabla 10 muestra los parámetros del equipamiento anterior usado en la fabricación de las tabletas en los lotes 001, 002 y 003. En el proceso de secado, las tabletas se secaron a un por ciento en peso de humedad objetivo después del secado (MafD), del 1 % en peso al 3 % en peso. Una persona experta en la materia sabrá cómo

15 usar el equipamiento anterior en la fabricación de las tabletas bajo las condiciones de los parámetros de la Tabla 10. En la Tabla 10, los valores de los parámetros de preparación se aplicaron a cada lote y pueden variar ligeramente (como se muestra en la tabla).

Tabla 10. Parámetros del proceso del equipo

Proceso		Equipo principal	Parámetros del proceso				
			Artículos	Establecimiento	Presente		
					Lote 001	Lote 002	Lote 003
Granulado de alto esfuerzo cortante	Premezcla	Supermezclador	Velocidad del impulsor Tiempo	472 rpm 5 min	472 rpm 5 min	472 rpm 5 min	472 rpm 5 min
	Granulado		Velocidad del impulsor	472 rpm	472 rpm	472 rpm	472 rpm
			Tiempo de mezclado	35 s	35 s	35 s	35 s
			Amperaje final	13,7A	13,7A	13,8A	13,8A
			Cantidad adicional desolución etanólica.	N/A ml	N/A ml	N/A ml	N/A ml
Secado	Glatt WSG 30	Flujo de aire de entrada (CFM)	1500-2000				
		Temp. de entrada	55-65 °C (60 °C)	60 °C	60 °C	60 °C	
		Temp. de salida	40-50 °C	47 °C	47 °C	47 °C	
		Intervalo de agitación	1 min				
		Duración de la agitación	10 s	1,90 %	1,95 %	1,99 %	
		Final de Secado	MatD: 1,0~3,0 %				
		Tiempo		50 min	51 min	50 min	
Molienda	Molino Fitz	Velocidad	Medio	Medio	Medio	Medio	
		Tamaño del tamiz	1,5 mm	1,5 mm	1,5 mm	1,5 mm	
Mezcla final	Mezclador en V	Tiempo de mezclado	Tiempo 15 min	Tiempo 15 min	Tiempo 15 min	Tiempo 15 min	
		Velocidad de mezclado	14 rpm	14 rpm	14 rpm	14 rpm	

69

Compresión		Compresor TMI Núm. 1 ó 2	Velocidad de la máquina	32 rpm	32 rpm	32 rpm	32 rpm	
			Núm. de estaciones	49 est	49 est	49 est	49 est	
			Tamaño del punzón	19,05/7,62 mm	Igual	Igual	Igual	
			Peso de la tableta	925,81 mg ± 5 %	Igual	Igual	Igual	
Recubrimiento- película	Precalentamiento	Tambor de recubrimiento	Temp. de entrada	70-80 °C (75 °C)	80 °C	80 °C	80 °C	
			Temp. de salida	40-50 °C (45 °C)	50 °C	50 °C	50 °C	
			Tiempo	20 – 30 min	20 min	20 min	20 min	
	Recubrimiento		Velocidad de rotación	4 – 6 rpm	5 rpm	5 rpm	5 rpm	
			Temp. de entrada	70-80 °C (75 °C)	80 °C	80 °C	80 °C	
			Temp. de salida	40-50 °C (45 °C)	50 °C	50 °C	50 °C	
			Núm. de atomizador	2 c/u				
			Diámetro de la tobera	1,0 mm				
			Distancia	15-20 cm				
			Velocidad de rociado	160-200 g/min	180 g/min	180 g/min	180 g/min	
			Presión de rociado	400 kPa (4 bar)	400 kPa (4 bar)	400 kPa (4 bar)	400 kPa (4 bar)	
			Tiempo	80 – 130 min	141 min	146 min	148 min	

La Tabla 11 muestra la distribución del tamaño de partículas en malla de los gránulos de liberación inmediata que se usaron en los Lotes 001, 002, y 003 para las tabletas de liberación prolongada.

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

	Malla	Lote 001	Lote 002	Lote 003
Distribución del tamaño de partículas (% en peso)	Núm. 18	2,21	0,42	0,18
	Núm. 20	0,97	0,41	0,60
	Núm. 35	12,57	4,57	6,36
	Núm. 60	47,07	45,85	30,43
	Núm. 100	15,97	23,57	24,38
	Núm. 140	7,43	2,54	12,83
	Núm. 200	9,91	12,25	9,85
	Tambor	3,86	10,41	15,38

El peso de las tabletas finales fue aproximadamente 951 mg por tableta. El peso de las tabletas fabricadas fue aproximadamente 114 kg por lote.

10

En las tabletas de la F-núm. 13 anterior, la capa de IR es de aproximadamente 3,14 mm de espesor, y la capa de ER es de aproximadamente de 3,82 mm de espesor, con un espesor total de 6,96 mm. Bajo la condición anterior, el valor promedio de la dureza de la tableta sin revestimiento fue de $8,5 \pm 1$ PK y la friabilidad fue menos de 1 % (0,23 %). La Figura 34 muestra los perfiles de disolución para la F-núm. 13 (tabletas recubiertas). Los puntos de datos de los diamantes representan los datos del APAP. Los puntos de datos de los cuadrados representan los datos del tramadol. El valor de la desviación estándar relativa (CV)

15

fue menos de 7 % para todos los puntos medidos ($n = 6$). Comenzando en la primera hora y hasta la hora doce, el % en peso de la liberación acumulada del APAP fue muy similar (menos de 10 % de diferencia) al del tramadol. Partiendo de la segunda hora y hasta la hora ocho, la diferencia fue de menos de 5 %. El resultado muestra que la forma de dosificación de múltiples capas hecha pudo proporcionar la liberación coordinada del APAP y el tramadol. En esta modalidad las velocidades de liberación del tramadol y el APAP fueron muy similares. Las relaciones de T_{60} , T_{70} , T_{80} , T_{90} del APAP con respecto al tramadol es menor que 2, de hecho, menor que 1,5 y es sustancialmente cercana a 1. De los resultados de los experimentos de velocidad de liberación queda claro que en una tableta bi-capa la capa de IR se desintegraría y liberaría los fármacos rápidamente (en cuestión de minutos, tal como en 15 minutos). El tiempo de liberación del fármaco en la capa de IR es extremadamente corto en comparación con la liberación de la capa de ER, que dura 8 horas o más. Por lo tanto, es razonable suponer que la velocidad de liberación de los fármacos en la capa de ER en la tableta bi-capa sería similar a la de una capa de ER en las pruebas de disolución *in vitro*, en las cuales solamente la capa de ER se ensayó. Puesto que la capa de ER en la F-núm. 13 es casi idéntica a la de la F-núm. 7, el exponente n de liberación sería de aproximadamente 0,75 para el APAP y 0,6 para el tramadol en la capa de ER.

20

Se encontró que al formar complejos del tramadol con un polímero aniónico, preferentemente, la carragenina, para formar una capa de liberación extendida en una tableta, se proporciona la liberación controlada de tipo no Fickian y/o de Caso II de erosión, lo que permite así la liberación coordinada con

el APAP. Para la comparación del desempeño de las diferencias de las tabletas, se hizo preferentemente, la determinación de la MDT, el T_{80} , y el exponente de liberación n en la ecuación de Korsmeyer, mediante experimentos *in vitro* con el aparato USP II (paletas) con el siguiente método. La posición de la paleta es de 25 mm desde el fondo interior de la vasija. El medio de disolución es la solución de amortiguador de fosfato a pH 6,8, preparada según el método de USP (USP SIF, sin enzima) y la disolución se llevó a cabo a 50 rpm/900 ml a $37 \pm 0,5$ °C. La muestra de los medios de disolución se debe tomar a intervalos regulares para filtrarla por el filtro de membrana de 0,45 μ m y las concentraciones de ambos, el tramadol HCl y el APAP en el medio de liberación se midieron mediante HPLC por medio del uso de una solución de amortiguador acuosa/solución de metanol como fase móvil. La fase móvil (solución de amortiguador a pH 2,7: metanol = 73: 27) se filtra a través de un filtro Millipore de 0,45 μ m (HAWP 04,700) o el equivalente, y se des-gasificó mediante aspersion de helio. Una disolución estándar (100 %), 37,5/325 mg se preparó al pesar exactamente 36,11/mg de pureza (± 1 %) de acetaminofén en un frasco volumétrico de 50 ml, transferir 10,0 ml de solución madre de clorhidrato de tramadol, disolver y diluir a volumen con solución de amortiguador de fosfato a pH 6,8. La solución madre de clorhidrato de tramadol se preparó al pesar 41,66/ mg de pureza (± 1 %) de clorhidrato de tramadol en un frasco volumétrico de 100 ml, disolver y diluir a volumen con solución de amortiguador de fosfato a pH 6,8. La columna de HPLC es SUPELCO LC-8-DB 150 x 4,6 mm; 5 μ m. El volumen de inyección es de 10 μ l y la velocidad del flujo es de 2,5 ml/min, con tiempo de ejecución de 16 minutos, tiempo de retención para el APAP: aproximadamente 1,2 minutos, y tiempo de

21

retención para el clorhidrato de tramadol: aproximadamente 4,0 min. El detector es el detector programable Waters 490 UV o el equivalente (APAP 280 nm - 1,0 AUFS; clorhidrato de tramadol 215 nm - 0,5 AUFS). La temperatura de la columna es de aproximadamente 35 °C. El método USP II es un método estandarizado. Una persona con experiencia en la materia puede referirse a la farmacopea para el método USP II.

El cálculo del porcentaje de la cantidad etiquetada (La, especificada) del fármaco en la muestra se puede calcular como

10

$$\% \text{ La disuelto} = \frac{A_{\text{muestra}} \times C_{\text{est}}}{A_{\text{est}} \times C_{\text{t100}}} \times 100$$

En donde A_{muestra} = área del pico de clorhidrato de tramadol o acetaminofeno para la muestra,

15

A_{est} = área del pico de clorhidrato de tramadol o acetaminofeno para el estándar,

C_{est} = concentración estándar en mg/ml,

C_{t100} = concentración teórica 100 % en mg/ml,

20

La = cantidad etiquetada de clorhidrato de tramadol o APAP.

Con la presente invención, con respecto a la capa de ER, el solicitante fue capaz de obtener el exponente de liberación n en la ecuación de Korsmeyer para el tramadol de aproximadamente por encima de 0,45,

72

incluso por encima de 0,7, e incluso por encima de 0,85. Preferentemente, el exponente de liberación n para el APAP es de aproximadamente 0,46 a 1, preferentemente, de aproximadamente 0,6 a 0,9, preferentemente, aproximadamente 0,6 a 0,8. Preferentemente, el exponente de liberación n del tramadol es de aproximadamente 0,46 a 0,7, más preferentemente, aproximadamente 0,5 a 0,7, más preferentemente, de 0,5 a 0,65.

El solicitante también fue capaz de lograr relaciones de T_{80} del APAP con respecto al tramadol a valores cercanos a 1 en la tableta bi-capa. Preferentemente, la relación de T_{80} está aproximadamente por debajo de 2, preferentemente, aproximadamente menor que 1,5 y, más preferentemente, aproximadamente entre 1,5 y 1. Es más preferible que la relación T_{80} esté entre 0,9 y 1,1. También es preferible que T_{80} sea aproximadamente de 8 a 12 horas, más preferentemente, aproximadamente de 10 a 12 horas La Tabla 12 muestra el dato T_{80} para F-núm. 13.

Tabla 12. Datos T_{80} para F-núm. 13 tabletas

Tiempo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
T_{80}	1,096	1,009	1,007	0,997	0,995	0,998	1,002	1,010	1,021	1,032	1,042	1,047

20 Liberación extendida *in vivo* de la tableta bi-capa

Las tabletas de liberación extendida (preparadas de conformidad con la formulación de planta piloto descrita en la Tabla 9) se compararon con una formulación de marca establecida de combinación de tramadol/APAP

73

(ULTRACET) en voluntarios sanos masculinos en Corea, sobre la biodisponibilidad relativa y otras propiedades farmacocinéticas. Una tableta ULTRACET contiene 37,5 mg de clorhidrato de tramadol y 325 mg de APAP. Tales tabletas ULTRACET están disponibles comercialmente. Los ingredientes inactivos en el tableta son celulosa en polvo, almidón de maíz pregelatinizado, glicolato sódico de almidón, almidón, agua purificada, estearato magnésico, OPADRY® ligero amarillo, y cera de carnauba. La descripción del etiquetado y el uso de las tabletas ULTRACET se puede encontrar en la etiqueta que describe esta actualización y su uso en, por ejemplo, USFDA NDA núm. 021123 (la etiqueta aprobada el 16 de abril de 2004, ©OMP 2003), la cual se incorpora como referencia en este documento en su totalidad.

Un estudio cruzado, aleatorizado, de dosis múltiples, dos tratamientos, dos períodos, dos secuencias, se llevó a cabo en voluntarios sanos masculinos coreanos en condiciones de ayuno con un lavado de 4 días entre los períodos de estudio, como se muestra en la siguiente Tabla 13.

Tabla 13

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

Después de la selección, al inicio de la secuencia de administración del fármaco, a cada individuo se le administró el fármaco

74

seleccionado de acuerdo al primer período durante 4 días, seguido de 4 días de aclaramiento sin administración del fármaco y, después, seguido por 4 días de administración del fármaco de acuerdo al segundo período. Los individuos se siguieron durante 4 días después de la administración del fármaco para registrar los datos de las muestras de sangre de los individuos. Durante las secuencias de administración del fármaco, las tabletas ULTRACET comerciales (designadas como A en la Tabla 13, y las tabletas de ER (designadas como B en la Tabla 13) se administraron por vía oral 14 veces a intervalos de 6 horas, y 7 veces a intervalos de 12 horas, respectivamente, de acuerdo con la Tabla 13. Las muestras de sangre se colectaron de acuerdo a intervalos de tiempo predeterminados después de la dosis.

Los datos de la Tabla 13 se usaron para determinar la biodisponibilidad de los fármacos en las tabletas. Tal como se usa en la presente descripción, el término “biodisponibilidad” se refiere a la velocidad y magnitud a la cual el ingrediente activo o fracción activa se absorbe a partir de un fármaco y se vuelve disponible en el sitio de acción. La velocidad y la magnitud se establecieron mediante parámetros farmacocinéticos, tales como la concentración máxima en la sangre o en el plasma ($C_{\text{máx}}$) del fármaco y el área bajo la curva de tiempo-concentración del fármaco en la sangre o en el plasma (AUC).

En farmacocinética, el término “AUC”, significa el área bajo la curva obtenida en un sujeto mediante el graficado de la concentración sérica del agente beneficioso en el sujeto contra el tiempo, medido desde el momento del

75

inicio de la dosificación, hasta un tiempo “t” después del inicio de la dosificación. Para la administración del fármaco en un estado de equilibrio, el AUC_{ss} es el área bajo la curva para un período de dosificación con dosis administradas periódicamente a tiempo infinito. El AUC se puede obtener por medio de analizar
5 las muestras de suero provenientes de un paciente.

Tal como se usa en la presente descripción, el término “ $C_{m\acute{a}x}$ ” se refiere a la concentración máxima en la sangre o en el plasma del fármaco. El tiempo “ $t_{m\acute{a}x}$ ” se refiere al tiempo necesario para alcanzar la concentración
10 máxima en la sangre o en el plasma del fármaco. El término “ $t_{1/2}$ ” es la vida media y se refiere al tiempo que tarda la concentración plasmática del fármaco en disminuir a la mitad.

Las concentraciones plasmáticas de APAP/tramadol se
15 determinaron por medio del uso de un método de LC/MS/MS validado. Una curva de concentración plasmática en el tiempo se generó para cada voluntario, a partir de la cual se determinaron los parámetros primarios ($C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$, $AUC_{0-12\ h}$) en el primer día después de la dosis, y los parámetros secundarios ($C_{m\acute{a}x(ss)}$, $T_{m\acute{a}x(ss)}$, $AUC_{0-12\ h, ss}$, y $t_{1/2}$) en el estado de equilibrio se
20 determinaron mediante análisis no compartimental con WINNONLIN® 5.2.1 (Pharsight Co, CA, Estados Unidos). La bioequivalencia, por ejemplo, se definió mediante el uso de los requisitos reglamentarios establecidos por Corea y la Food and Drug Administration de los Estados Unidos (intervalo de aceptación de bioequivalencia, 0,80-1,25). Para ser bioequivalente a la tableta ULTRACET

76

comercial, el intervalo de confianza de 90 % (IC) de la relación entre la $C_{\text{máx}}$ media del estado de equilibrio de un nueva tableta de ER con respecto a la tableta de ULTRACET de la misma fortaleza de dosis tiene que estar dentro del 80 % al 125 % (es decir, 0,8 a 1,25) a = 0,05; y el intervalo de confianza de 90 % (IC) de la relación de la media del AUC_{ss} de una nueva tableta de ER con respecto a la ULTRACET comercial, tiene que estar dentro de 80 % a 125 %.

Un total de 12 individuos voluntarios completaron el estudio. La edad promedio de los voluntarios fue de $24,4 \pm 5,2$ años, y el peso corporal promedio fue de $65,1 \pm 6,0$ kg. Los valores de la media (con SD) de los parámetros farmacocinéticos del tramadol después de la administración de las tabletas ULTRACET comerciales y las tabletas de ER de la presente invención, se muestran en la Tabla 14 y la Tabla 15.

Tabla 14. Parámetros farmacocinéticos para el Tramadol

Parámetros	ULTRACET (N=12)			ER (N=12)		
	Media	SD	CV (%)	Media	SD	% de CV
$T_{\text{máx}}$ (h)	1,0 [1,0 – 3,5] ¹⁾			4,0 [2,0 – 6,0] ¹⁾		
$C_{\text{máx}}$ (µg/l)	206,13	29,06	14,1	179,30	28,88	16,1
$AUC_{0-12\text{ h}}$ (µg·h/l)	1380,1	207,6	15,0	1501,0	307,9	20,5
$T_{\text{máx, ss}}$ (h)	1,0 [0,5 – 2,0] ¹⁾			3,0 [1,0 – 4,0] ¹⁾		
$C_{\text{máx, ss}}$ (µg/l)	351,81	55,86	15,9	305,64	53,21	17,4
$AUC_{0-12\text{ h, ss}}$ (µg·h/l)	2789,0	507,7	18,2	2638,7	469,1	17,8
$t_{1/2}$ (h)	7,08	1,94	27,4	7,01	0,96	13,7

1) Media [mínimo – máximo]

77

Tabla 15. Comparación de C_{máx, ss}, AUC_{0-12 h, ss} para el Tramadol

Parámetros	ULTRACET (N=12)	ER (N=12)	Diferencia de la media geométrica (90 % de CI)	Relación de la media geométrica ³⁾ (90 % de CI)
C _{máx, ss} (µg/l)	351,81 ± 55,86 ¹⁾	305,64 ± 53,21 ¹⁾	-0,144	0,87
	5,85 ± 0,15 ²⁾	5,71 ± 0,18 ²⁾	(-0,227 – -0,061)	(0,80 – 0,94)
AUC _{0-12 h, ss} (µg*h/l)	2789,0 ± 507,7 ¹⁾	2638,7 ± 469,1 ¹⁾	-0,054	0,95
	7,92 ± 0,18 ²⁾	7,86 ± 0,17 ²⁾	(-0,094 – -0,014)	(0,91 – 0,99)

- 1) Media aritmética ± desviación estándar
- 2) Media geométrica logarítmica transformada ± desviación estándar
- 3) Relación media geométrica de ER para ULTRACET. Los valores aritméticos se obtuvieron del dato individual presente. Sin embargo, la bioequivalencia se decidió por la diferencia de la media geométrica a un intervalo de confianza de 90 %; por lo tanto, las medias geométricas se convirtieron de las medias aritméticas.

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

Los valores de la media (con SD) de los parámetros farmacocinéticos del APAP después de la administración de las tabletas ULTRACET comerciales y las tabletas de ER de la presente invención, se muestran en la Tabla 16 y Tabla 17 a continuación.

78

Tabla 16. Parámetros farmacocinéticos para APAP

Parámetros	ULTRACET (N=12)			ER (N=12)		
	Media	SD	CV (%)	Media	SD	CV (%)
T _{máx} (h)	0,5 [0,5 – 1,5] ¹⁾			0,5 [0,5 – 2,0] ¹⁾		
C _{máx} (µg/l)	7388,1	2022,7	27,4	6574,8	1100,4	16,7
AUC _{0-12 h} (µg*h/l)	33780,6	6262,5	18,5	35294,3	7222,9	20,5
T _{máx, ss} (h)	0,5 [0,5 – 1,5] ¹⁾			0,5 [0,5 – 2,0] ¹⁾		
C _{máx, ss} (µg/l)	8180,8	2025,1	24,8	6853,9	1290,0	18,8
AUC _{0-12 h, ss} (µg*h/l)	42635,0	8711,2	20,4	40394,3	10127,7	25,1
t _{1/2} (h)	5,21	1,01	19,4	6,67	2,37	35,5

1) Media [mínimo – máximo]

5 Tabla 17. Comparación de C_{máx, ss}, AUC_{0-12 h, ss} para APAP

Parámetros	ULTRACET (N=12)	ER (N=12)	Diferencia de la media geométrica (90 % de CI)	Relación media geométrica ³⁾ (90 % de CI)
C _{máx, ss} (µg/l)	8180,8 ± 2025,1 ¹⁾	6853,9 ± 1290,0 ¹⁾	-0,164	0,85
	8,98 ± 0,26 ²⁾	8,82 ± 0,19 ²⁾	(-0,270 – -0,059)	(0,76 – 0,94)
AUC _{0-12 h, ss} (µg*h/l)	42635,0 ± 8711,2 ¹⁾	40394,3 ± 10127,7 ¹⁾	-0,065	0,94
	10,64 ± 0,23 ²⁾	10,57 ± 0,28 ²⁾	(-0,119 – -0,011)	(0,89 – 0,99)

1) Media aritmética ± desviación estándar
2) Media geométrica logarítmica transformada ± desviación estándar
3) Relación media geométrica de ER para ULTRACET

10

15

La Figura 37 muestra en la porción la media de los perfiles de concentración plasmática en el tiempo del APAP después de múltiples administraciones por vía oral de las tabletas ULTRACET y las tabletas de ER de la presente invención. Las barras en el gráfico representan las desviaciones estándar. La curva con los puntos de datos de los discos sólidos

75

representan los datos de RE, que muestran picos aproximadamente cada 12 horas. La curva con los puntos de datos de los círculos representan los datos de ULTRACET, y muestra picos aproximadamente cada 6 horas.

5 El análisis de los datos de varianza del estudio in vivo anterior, que incluye los datos de la Figura 36 y la Figura. 37, no mostró efectos significativos de la formulación, período, o secuencia de los parámetros farmacocinéticos estudiados. Los IC de 90 % de las relaciones del tratamiento para los valores de $C_{máx, ss}$ y $AUC_{0-12 h(ss)}$ fueron de 0,87 y 0,95 para el tramadol y de 0,85 y 0,94 para el APAP, respectivamente. Todos estuvieron
10 dentro del intervalo de aceptación de bioequivalencia estándar de 0,80 a 1,25. En este estudio *in vivo* en una población seleccionada de voluntarios sanos, la $C_{máx, ss}$ y el $AUC_{0-12 h, ss}$ no fueron estadísticamente significativas las diferencias entre las tabletas ULTRACET comerciales y la nueva formulación de liberación extendida, y estas resultaron ser bioequivalentes. Además,
15 ambas formulaciones fueron bien toleradas. No se reportaron eventos adversos en este estudio. Por lo tanto, la nueva formulación de ER de la presente invención demuestra ser bioequivalente in vivo a las tabletas ULTRACET comerciales y, por lo tanto, deben rendir el efecto terapéutico
20 efectivo y eficaz para el tratamiento del dolor en los seres humanos, de la misma manera bioequivalente que las tabletas ULTRACET comerciales.

La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique lo contrario, los métodos convencionales usados en el desarrollo de



productos farmacéuticos por aquellos con habilidad en materia. Las modalidades de la presente invención se describieron con especificidad. Las modalidades de la presente invención tienen la intención de ser ilustrativas en todos los aspectos, y no restrictivas. Debe entenderse que varias

5 combinaciones y permutaciones de las varias partes y componentes de los esquemas divulgados en la presente, pueden implementarse por un experto en la materia sin salirse del alcance de la presente invención. También se contempla que otros agentes biológicamente activos y otros excipientes puedan incluirse en las formulaciones. Además, cuando se describe que una

10 sustancia comprende ciertos ingredientes, se contempla que se pueda preparar también una sustancia que consiste esencialmente de esos ingredientes.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un acetaminofeno y un material de tramadol complejo, que exhibe liberación sostenida coordinada después de su disolución y resulta en la liberación acumulativa coordinada de tramadol y la liberación acumulativa de acetaminofeno en el tiempo.
2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el material de tramadol complejo se forma en complejo por medio del uso de carragenina.
3. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el material de tramadol complejo se forma en complejo por medio del uso de carragenina y sal de tramadol.
4. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la liberación sostenida es por un período de 4 a 12 horas durante todo el período para el tramadol y acetaminofeno.
5. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la liberación sostenida es durante un período de 10 horas o más para el material de tramadol y acetaminofeno.

82

6. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la liberación sostenida cuando el % de liberación acumulativa de tramadol es 40 % en peso, el % en peso de liberación acumulativa de acetaminofeno es menor que 25 % en peso diferente con respecto al % en peso de la liberación acumulativa de tramadol.
7. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque en la liberación sostenida, que comienza cuando el % en peso de liberación acumulativa de tramadol es 40 % en peso, el % en peso de liberación acumulativa de acetaminofeno nunca es mayor que 20 % en peso diferente del % en peso de liberación acumulativa de tramadol.
8. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque en la liberación sostenida, que comienza cuando el % en peso de liberación acumulativa de tramadol es 40 % en peso, el % en peso de liberación acumulativa de acetaminofeno nunca es mayor que 10 % en peso diferente del % en peso de liberación acumulativa de tramadol.
9. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque en la liberación sostenida, después de la primera hora en una liberación sostenida de al menos 12 horas, el % en peso de liberación acumulativa de acetaminofeno nunca es mayor que 10 % en peso diferente del % en peso de liberación acumulativa de tramadol.

10. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la liberación sostenida y liberación acumulativa se determina por el método de la paleta con el Aparato II (USP II) de la Farmacopea de los Estados Unidos a 37 °C a 50 rpm/900 ml in vitro en un medio de disolución de
5 fluido intestinal simulado a pH 6,8 sin enzima.

11. La composición de conformidad con la reivindicación 1, la composición comprende una capa de una composición de liberación prolongada unida a una capa de liberación inmediata, la composición de liberación prolongada
10 incluye acetaminofeno y el material de tramadol complejo, la capa de liberación inmediata incluye acetaminofeno y material de tramadol que en su mayor parte no está en forma de complejo.

12. La composición de conformidad con la reivindicación 1, la composición
15 comprende una capa de una composición de liberación prolongada unida a una capa de liberación inmediata, la composición de liberación prolongada incluye desintegrante, acetaminofeno y el material de tramadol complejo, el material de tramadol complejo es un complejo de carragenina lambda y tramadol HCl, la capa de liberación inmediata incluye un agente retardador
20 polimérico hidrófilo, acetaminofeno y material de tramadol que en su mayor parte no está en forma de complejo.

13. La composición de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada además porque el agente retardador polimérico hidrófilo se selecciona del grupo



que comprende polisacárido o derivado de éste, agar, agarosa, goma; y la composición de liberación prolongada incluye hidroxipropilmetilcelulosa y relleno.

14. La composición de conformidad con la reivindicación 1, la composición
5 comprende una capa de una composición de liberación prolongada adyacente a una capa de liberación inmediata, la composición de liberación prolongada incluye un portador desintegrante, acetaminofeno y el material de tramadol complejo, el material de tramadol complejo es un complejo de carragenina lambda y tramadol HCl, la capa de liberación inmediata incluye un agente
10 retardador polimérico hidrófilo, acetaminofeno y material de tramadol que en su mayor parte no está en forma de complejo.

15. La composición de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada además porque en la composición de liberación prolongada la relación de
15 peso del acetaminofeno al material de tramadol en el material de tramadol complejo es de 1:1 a 20:1.

16. La composición de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada además porque en la composición liberación prolongada la relación de peso
20 del acetaminofeno al material de tramadol en el material de tramadol complejo es de 5:1 a 10:1.

17. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la composición farmacéutica que comprende un

85

acetaminofeno y un material de tramadol complejo es una capa y el acetaminofeno y el tramadol en la capa se liberan de una manera no Fickian.

18. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada
5 además porque la composición farmacéutica que comprende un acetaminofeno y un material de tramadol complejo es una capa y ambos, el acetaminofeno y el tramadol en la capa se liberan de una manera con un exponente de liberación n de aproximadamente 0,5 a 0,7 para el tramadol y un exponente de liberación n de 0,6 a 0,9 para el acetaminofeno en la ecuación de Korsmeyer.

10

19. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la composición farmacéutica que comprende un acetaminofeno y un material de tramadol complejo es una capa y ambos, el acetaminofeno y el tramadol en la capa se liberan de una manera que la relación de T_{80} de
15 acetaminofeno a T_{80} de tramadol está entre 0,9 a 1,1 con un T_{80} de 8 horas o más.

20. Un método de preparar una forma de dosis de una composición farmacéutica, el método comprende
formar un material de tramadol complejo;
20 formar una forma compacta que incluye el material de tramadol complejo y acetaminofeno, la forma compacta exhibe liberación sostenida coordinada después de la disolución en uso lo que resulta en la liberación acumulativa coordinada de tramadol y la liberación acumulativa de acetaminofeno en el tiempo.

80

21. El método de conformidad con la reivindicación 20, que comprende usar una sal de tramadol y carragenina para formar el material de tramadol complejo.
22. El método de conformidad con la reivindicación 20, que comprende
5 usar una sal de tramadol y carragenina para formar el material de tramadol complejo como una pasta, secar la pasta y formar los gránulos de estos.
23. El método de conformidad con la reivindicación 20, que comprende
10 usar una sal de tramadol y carragenina para formar el material de tramadol complejo como una pasta, secar la pasta, formar los gránulos de estos y compactar los gránulos para formar la forma compacta.
24. El método de conformidad con la reivindicación 20, que comprende usar una sal de tramadol y carragenina lambda para formar el material de tramadol
15 complejo, formar los gránulos de los mismos, compactar los gránulos para formar la forma compacta, y formar una capa adicional sobre dicha forma compacta, la capa adicional incluye el agente retardador polimérico hidrófilo, acetaminofeno y un material de tramadol que en su mayor parte no está en forma de complejo.
- 20 25. El método de conformidad con la reivindicación 24, que comprende usar una relación de peso de 1: 1 a 20:1 para el acetaminofeno al material de tramadol para formar la forma compacta.

87x

26. El método de conformidad con la reivindicación 24, que comprende usar una relación de peso de 5: 1 a 10:1 para el acetaminofeno al material de tramadol para formar la forma compacta.

5 27. El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque en la liberación sostenida cuando el % en peso de liberación acumulativa de tramadol es 40 % en peso, el % en peso de liberación acumulativa de acetaminofeno es menor que 25 % en peso diferente con respecto al % en peso de liberación acumulativa de tramadol.

10

28. El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque en la liberación sostenida que comienza cuando el % en peso de liberación acumulativa de tramadol es 40 % en peso, el % en peso liberación acumulativa de acetaminofeno nunca es mayor que 20 % en peso
15 diferente del % en peso liberación acumulativa de tramadol.

29. El método de conformidad con la reivindicación 20, que comprende usar al menos dos tipos diferentes de hidroxipropilmetil celulosa en la preparación de la forma compacta.

20

30. El uso de un material de tramadol complejo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor, caracterizado porque el medicamento contiene un material de tramadol complejo y acetaminofeno, el medicamento exhibe liberación sostenida coordinada del tramadol y

48

acetaminofeno después de la administración oral del medicamento en un paciente lo que resulta en la liberación acumulativa coordinada de tramadol y la liberación acumulativa de acetaminofeno en el tiempo.

89

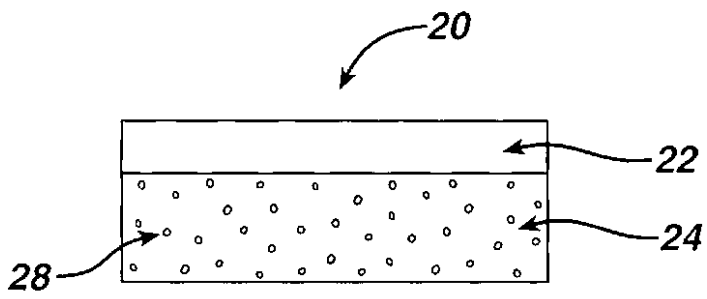
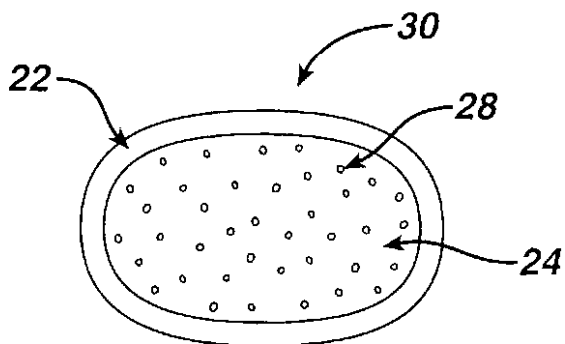
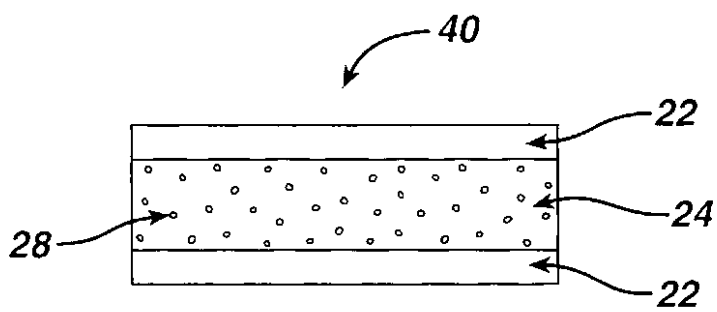
FIG. 1A**FIG. 1B****FIG. 1C**

FIG. 2

Perfil de liberación del combo Acetaminofeno/Tramadol de una matriz y con y sin un complejo de Tramadol

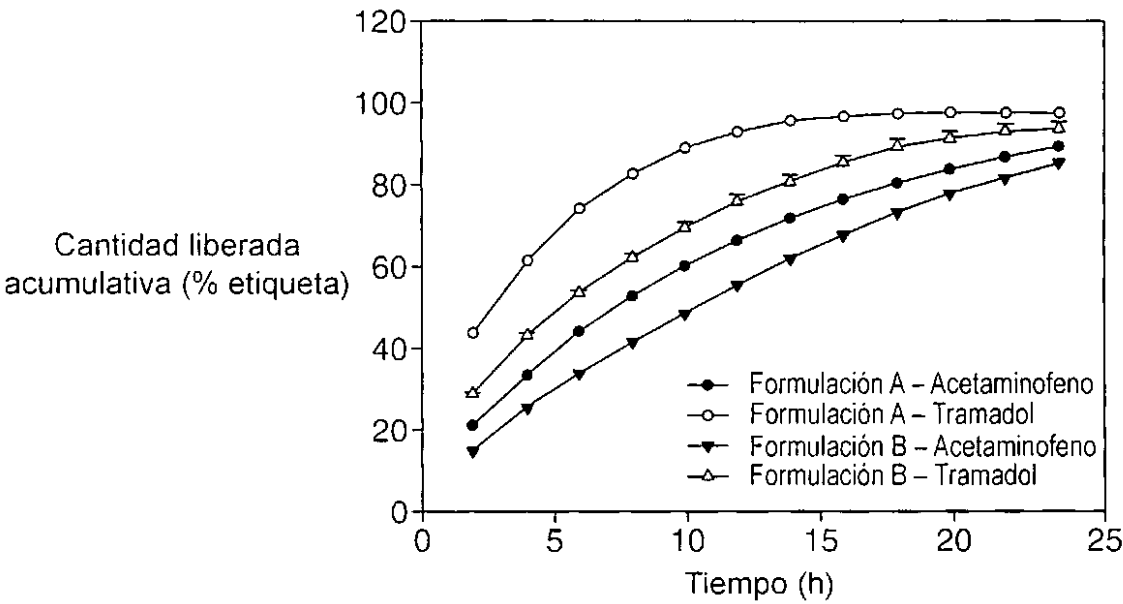
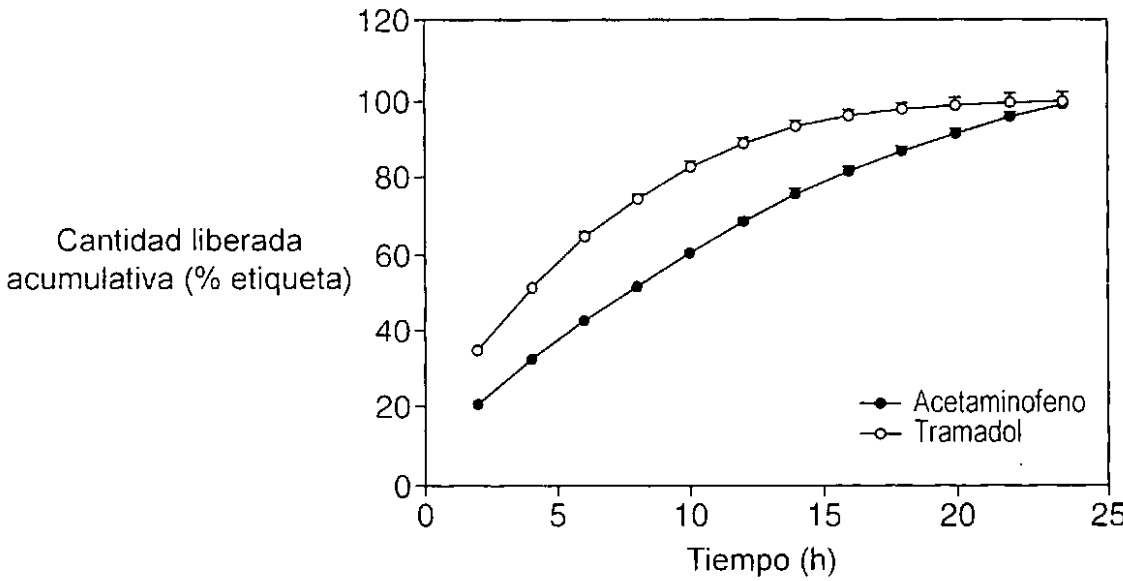


FIG. 3

Perfil de liberación del combo Acetaminofeno/Tramadol de una matriz (Formulación C)



a1

FIG. 4

Perfil de liberación del combo Acetaminofeno/Tramadol de una matriz (Formulación D)

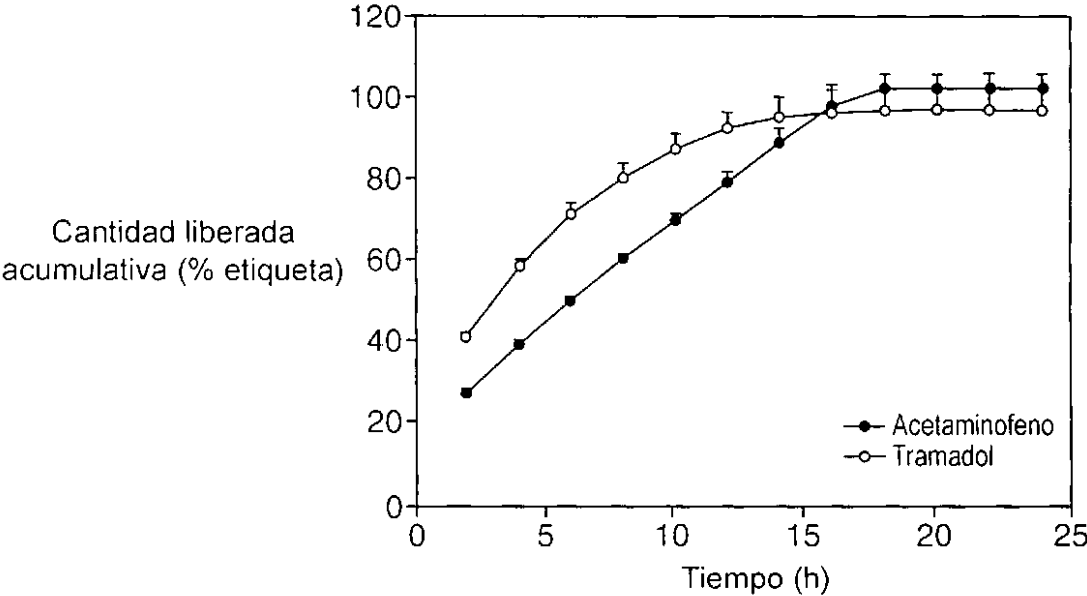
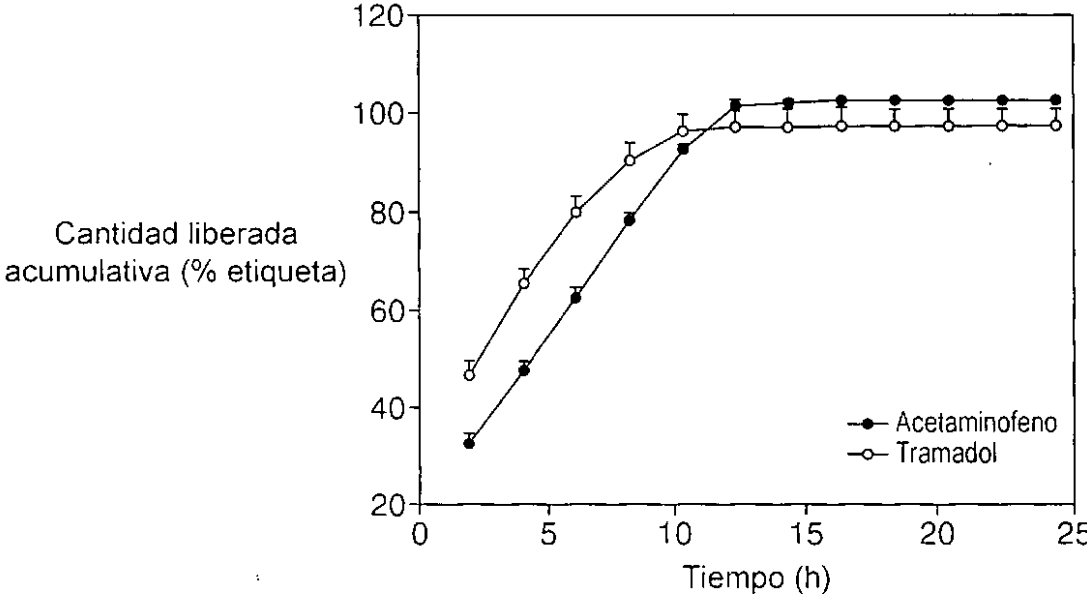
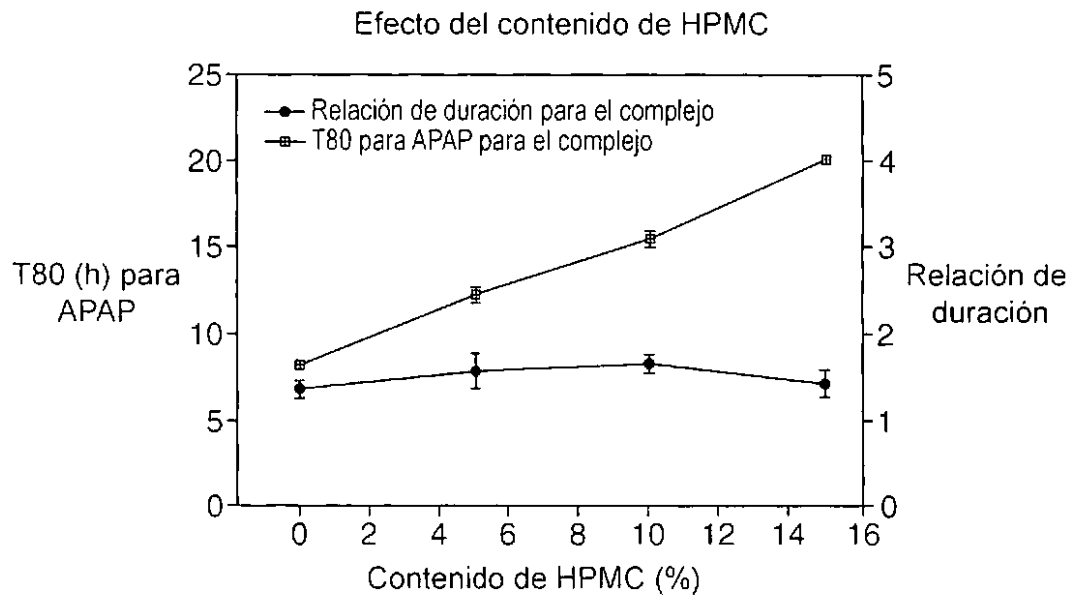
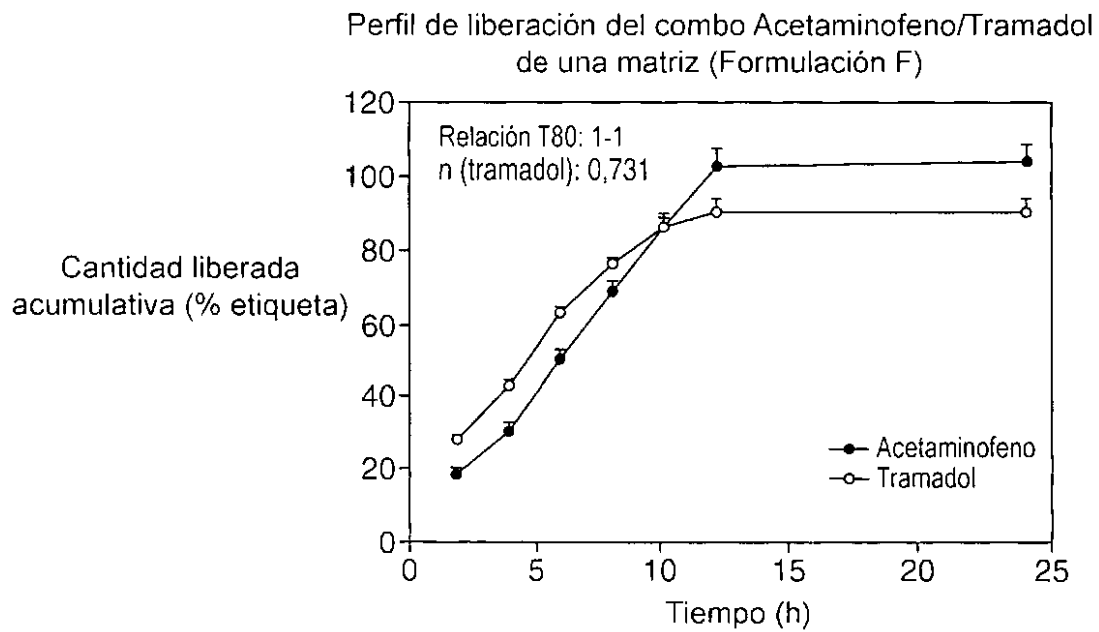


FIG. 5

Perfil de liberación del combo Acetaminofeno/Tramadol de una matriz (Formulación E)



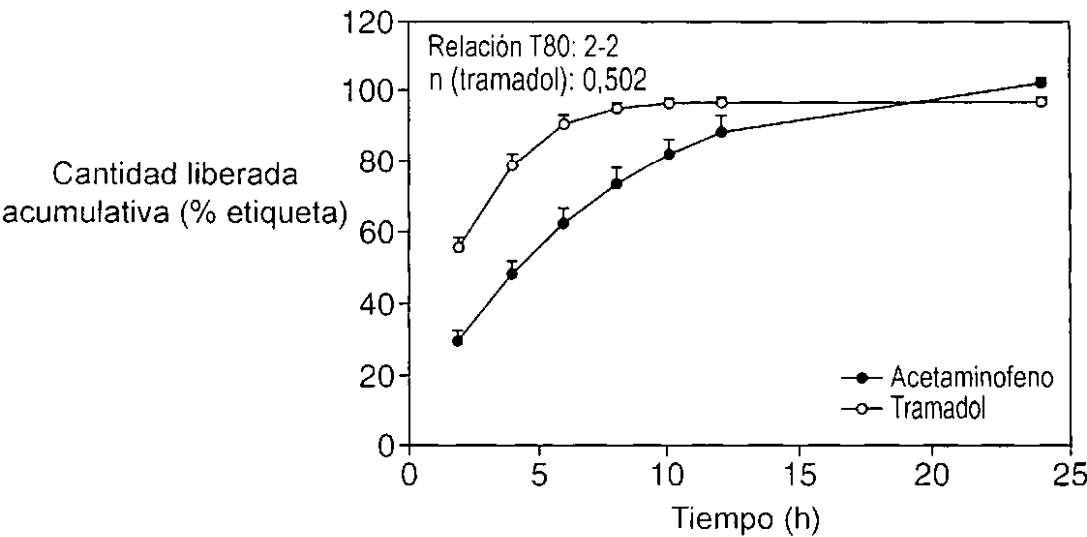
a2

FIG. 6**FIG. 7a**

a3

FIG. 7b

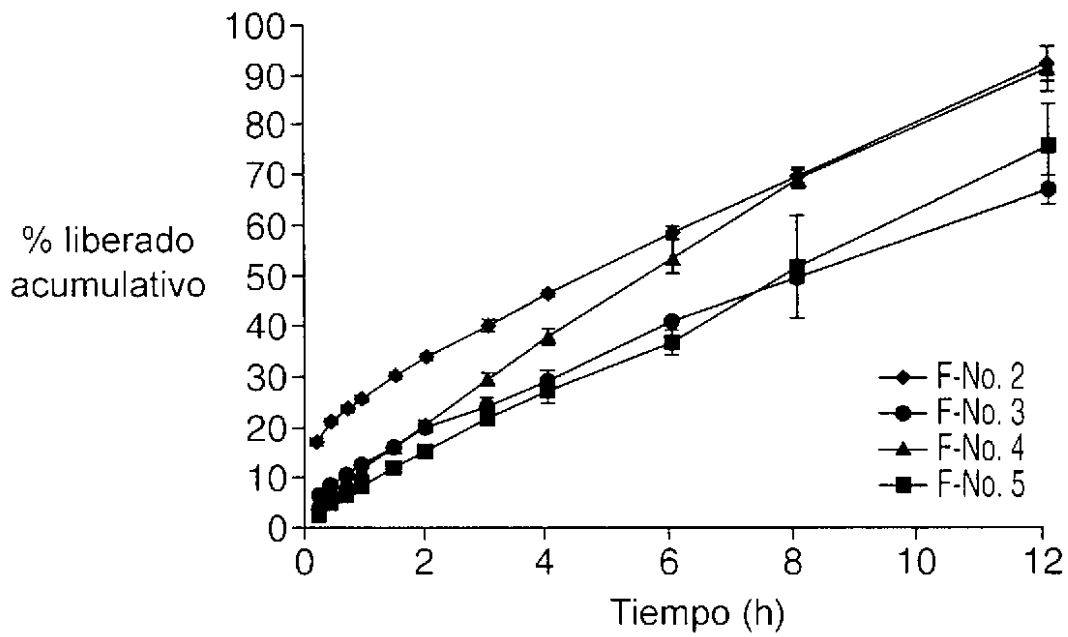
Perfil de liberación del combo Acetaminofeno/Tramadol
de una matriz sin λ -carragenina (Formulación G)



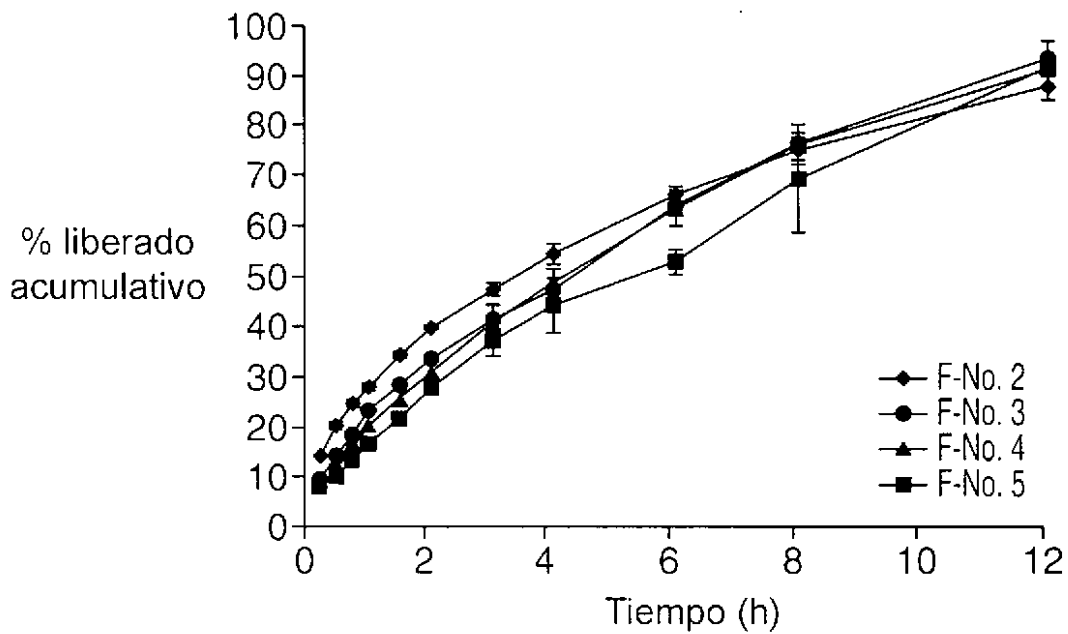
94

FIG. 8

Liberación in vitro para el acetaminofeno de diferentes formulaciones de la tableta matriz (F-núm. 2-5)

**FIG. 9**

Liberación in vitro para el Tramadol HCl de diferentes formulaciones de la tableta matriz (F-núm. 2-5)



as

FIG. 10

Perfiles de liberación simulados que suponen el contenido de la capa IR para acetaminofeno de diferentes formulaciones de la tableta matriz (F-núm. 2-5)

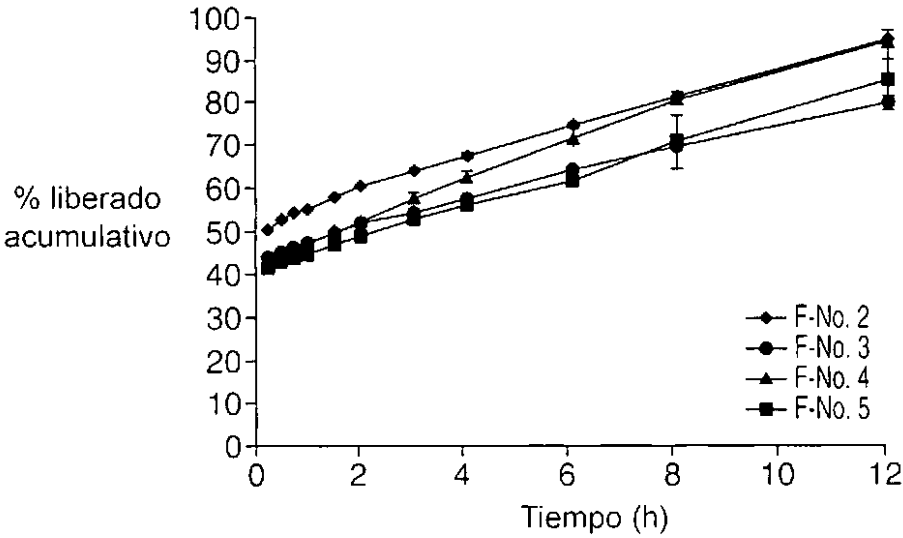
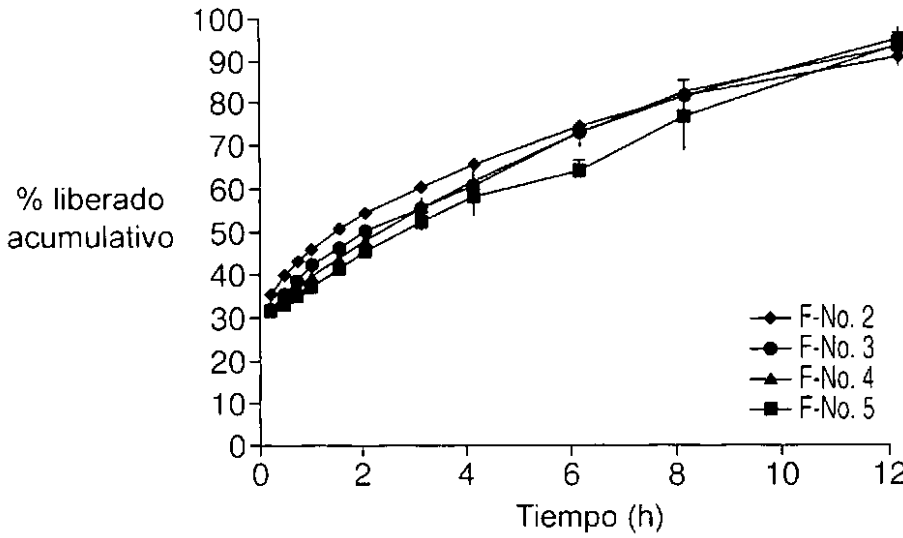


FIG. 11

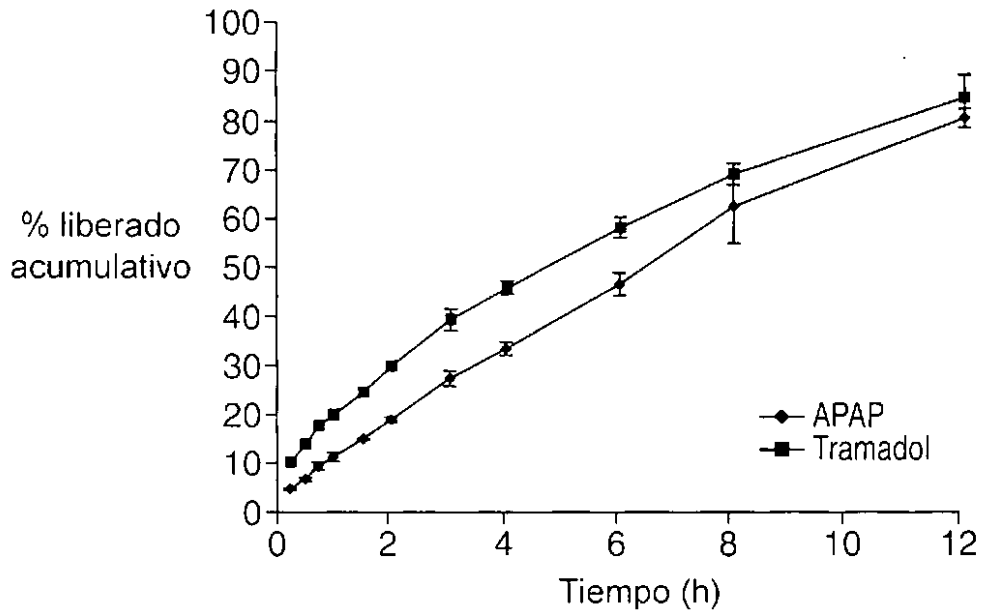
Perfiles de liberación simulados que suponen el contenido de la capa IR para el Tramadol HCl de diferentes formulaciones de la tableta matriz (F-núm. 2-5)



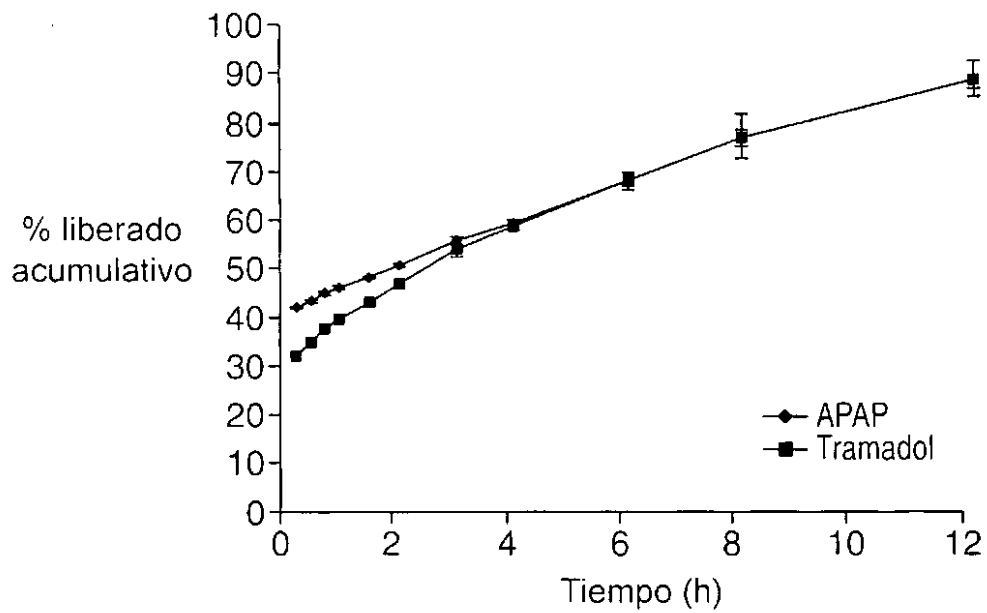
ab

FIG. 12

Perfiles de liberación in vitro para el Acetaminofeno y Tramadol CHI de la F-núm. 6

**FIG. 13**

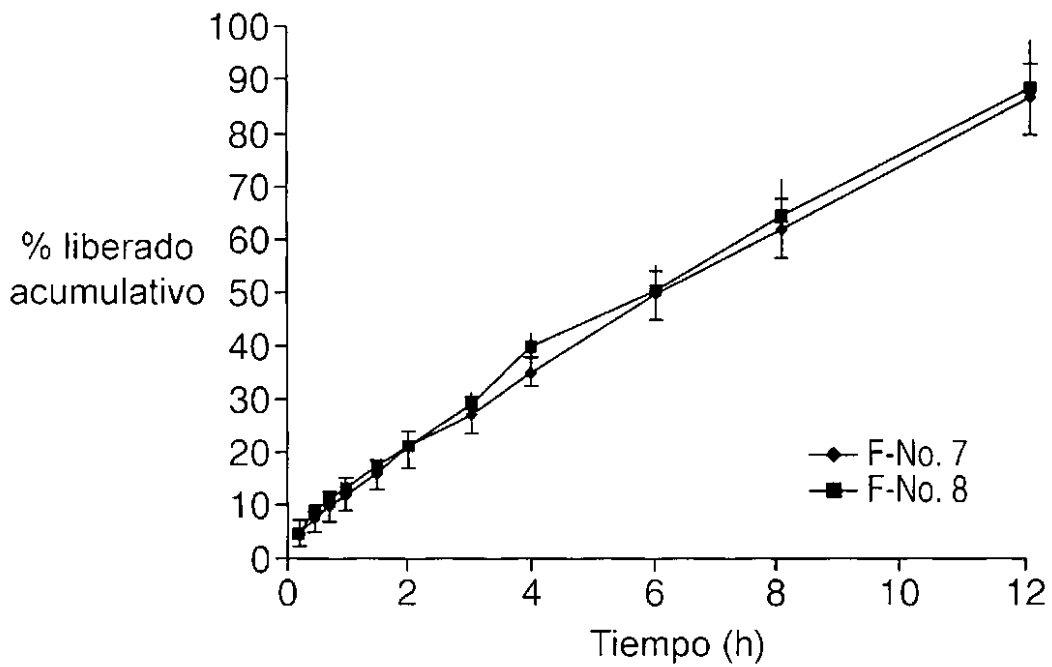
Perfiles de liberación simulados que supone el contenido de la capa IR para el Acetaminofeno y Tramadol CHI de la F-núm. 6



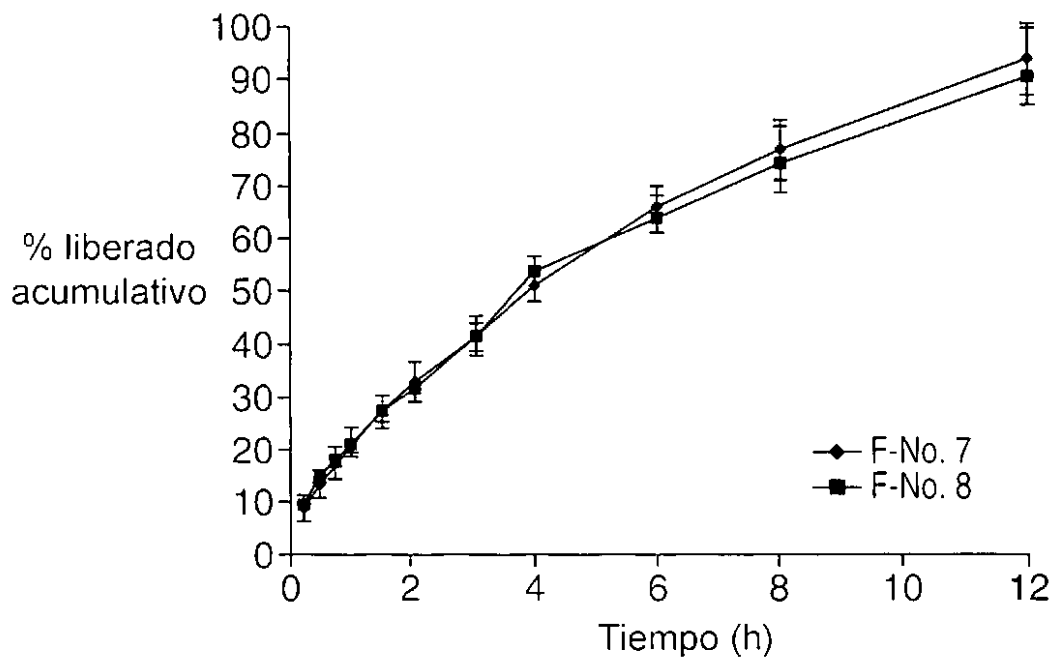
a7

FIG. 14

Perfiles de liberación in vitro para el Acetaminofeno
de la F-núm. 7 y F-núm. 8

**FIG. 15**

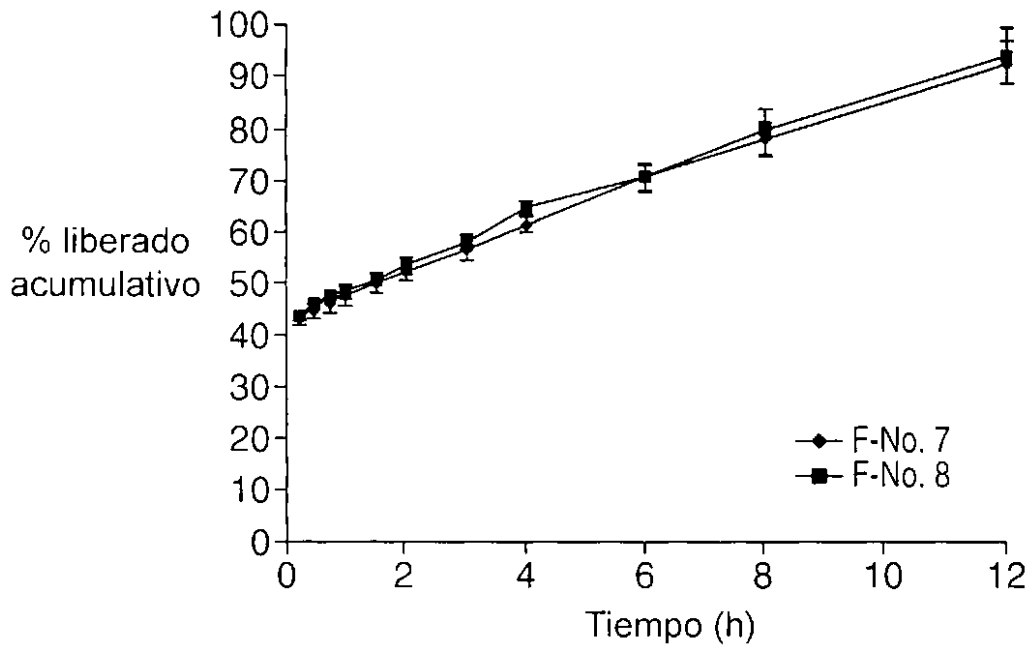
Perfiles de liberación in vitro para el Tramadol HCl
de la F-núm. 7 y F-núm. 8



a8

FIG. 16

Perfiles de liberación simulados que suponen el contenido de la capa IR para el Acetaminofeno de la F-núm. 7 y F-núm. 8

**FIG. 17**

Perfiles de liberación simulados que suponen el contenido de la capa IR para Tramadol HCl de la F-núm. 7 y F-núm. 8

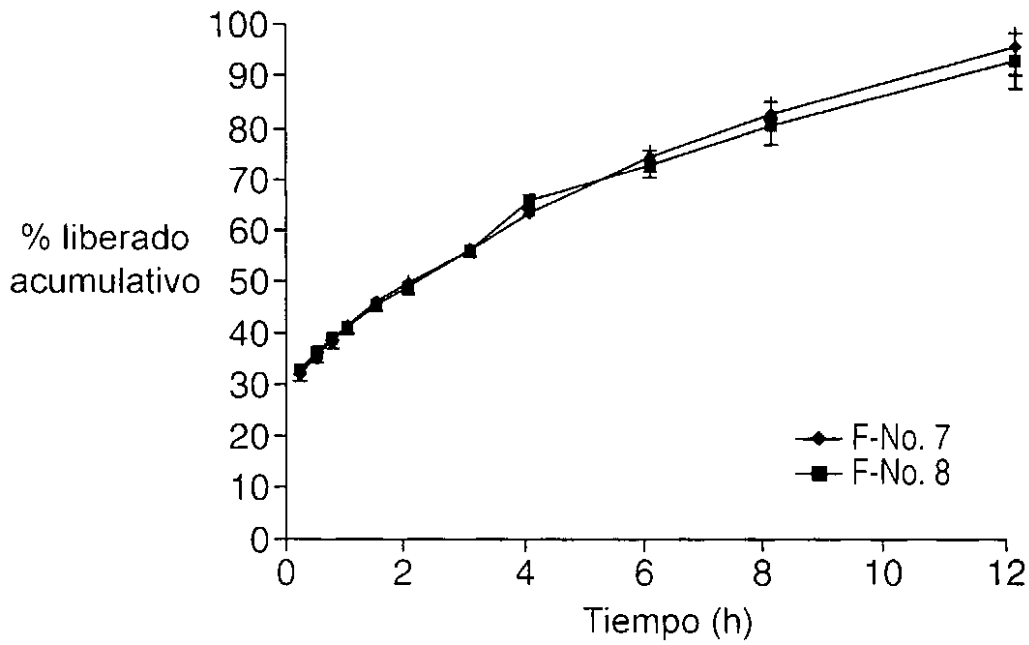
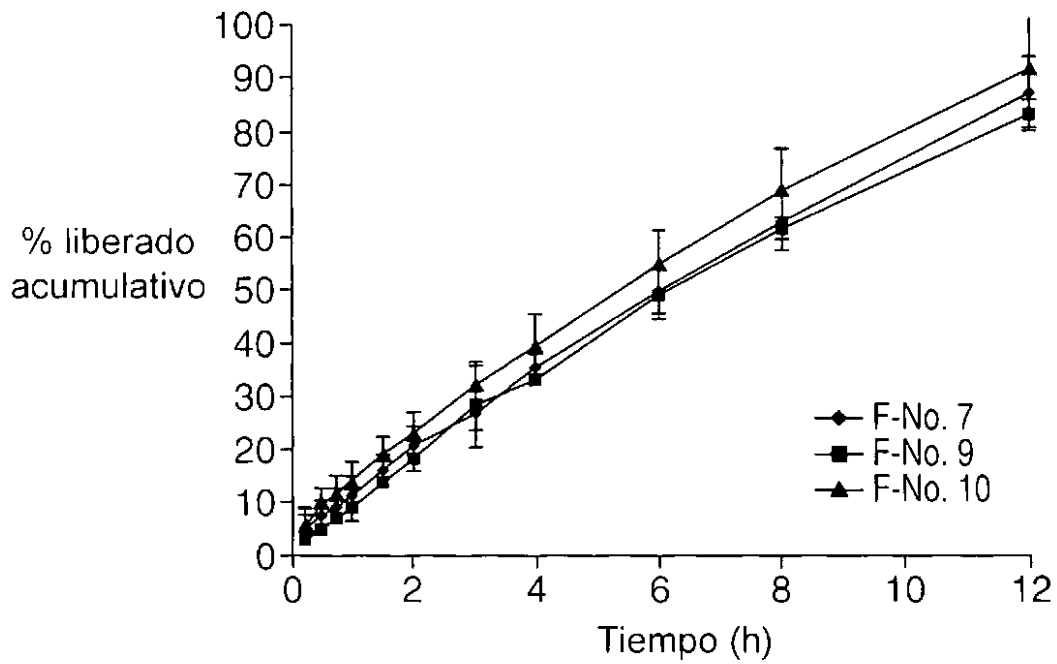
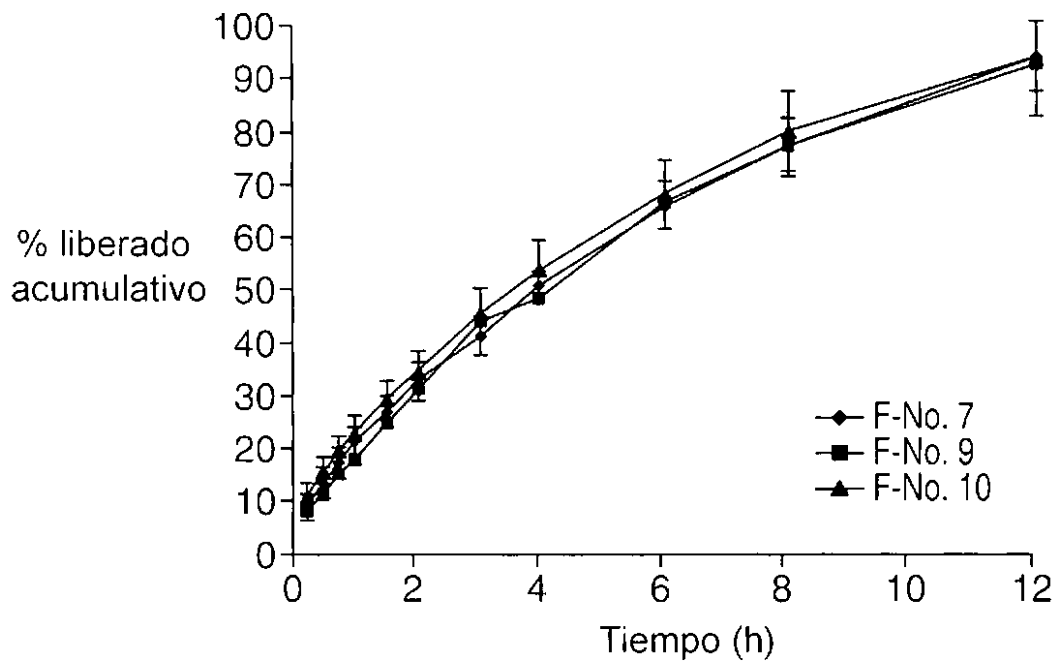


FIG. 18

Perfiles de liberación in vitro para el Acetaminofeno
de la F-núm. 7, F-núm. 9 y F-núm. 10

**FIG. 19**

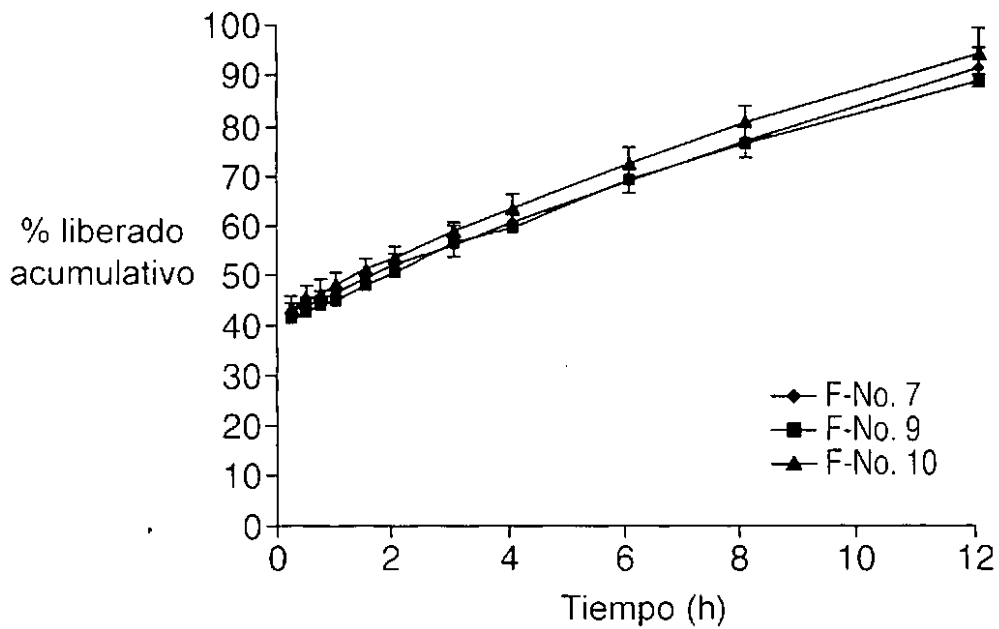
Perfiles de liberación in vitro para el Tramadol HCl
de la F-núm. 7, F-núm. 9 y F-núm. 10



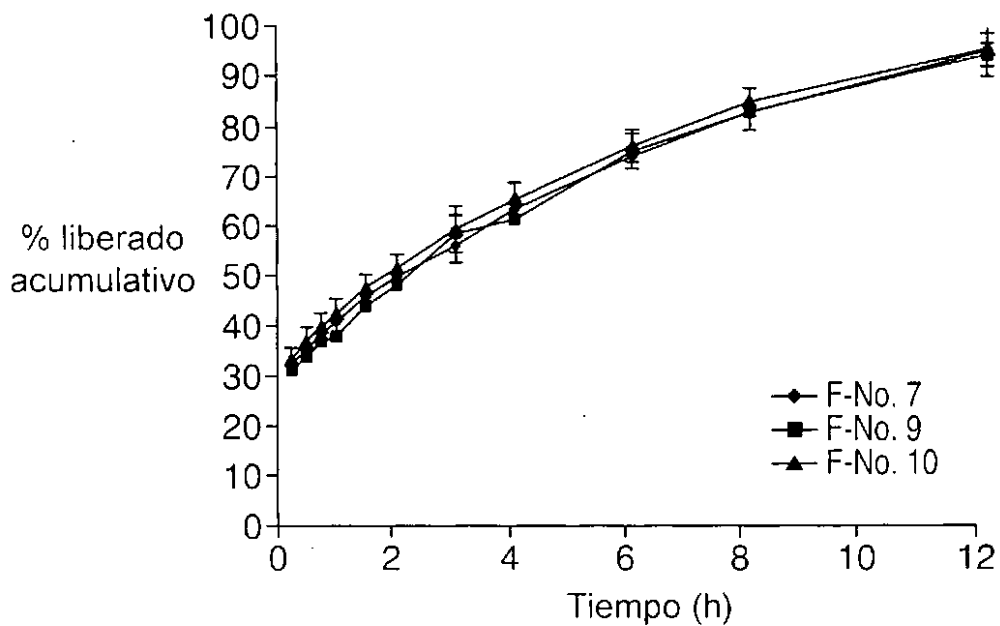
100

FIG. 20

Perfiles de liberación simulados que suponen el contenido de la capa IR para acetaminofeno de la F-núm. 7, F-núm. 9 y F-núm. 10

**FIG. 21**

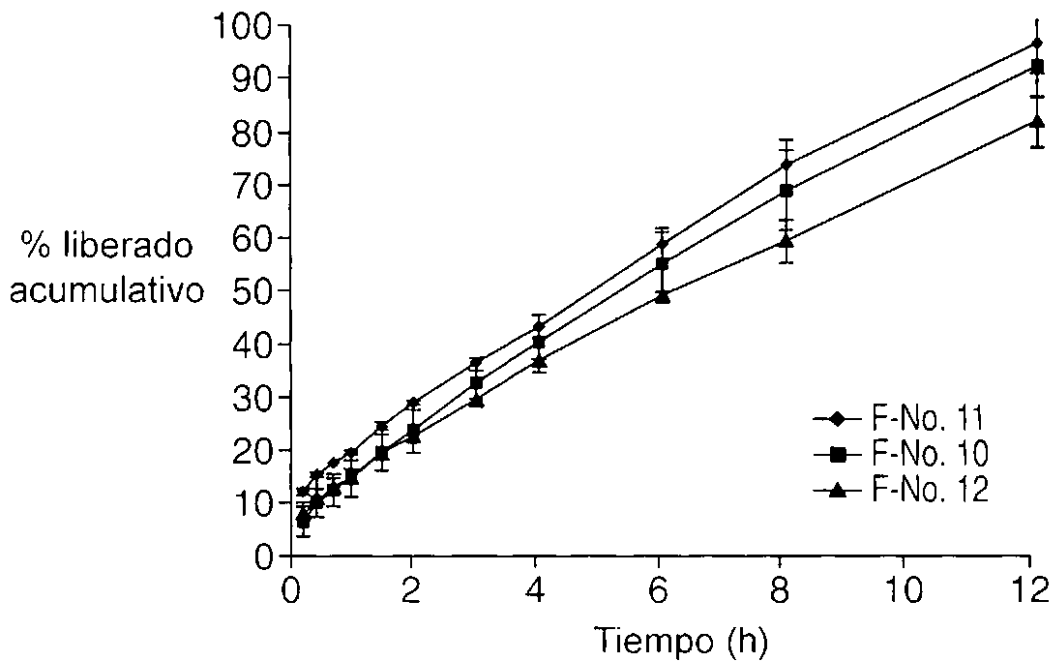
Perfiles de liberación simulados que suponen el contenido de la capa IR para Tramadol HCl de la F-núm. 7, F-núm. 9 y F-núm. 10



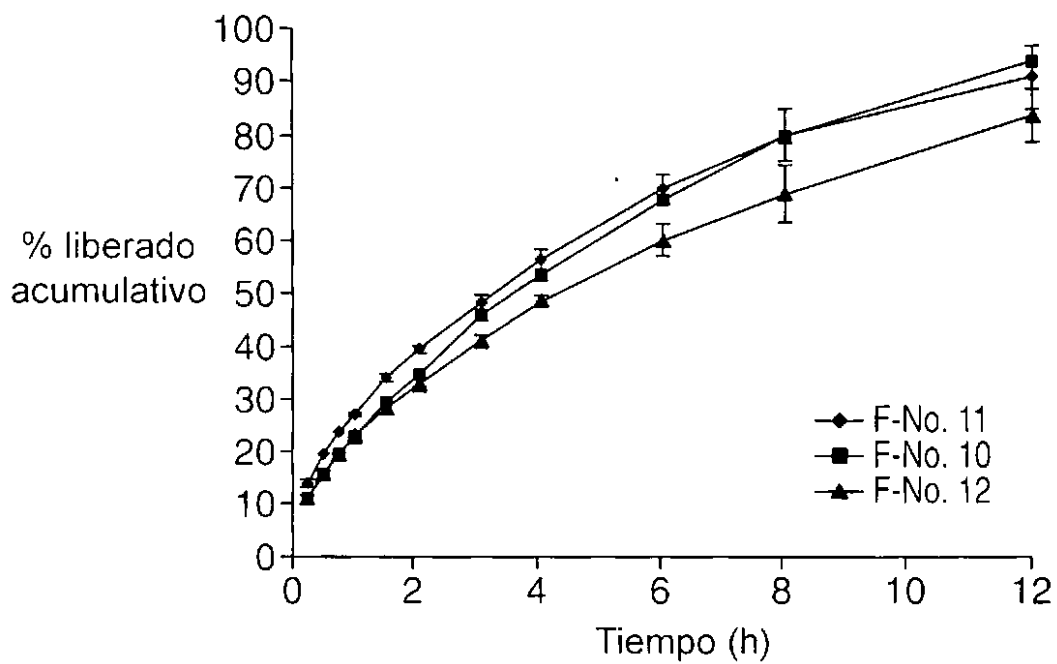
101

FIG. 22

Perfiles de liberación in vitro para el Acetaminofeno de la F-núm. 10, F-núm. 11 y F-núm. 12

**FIG. 23**

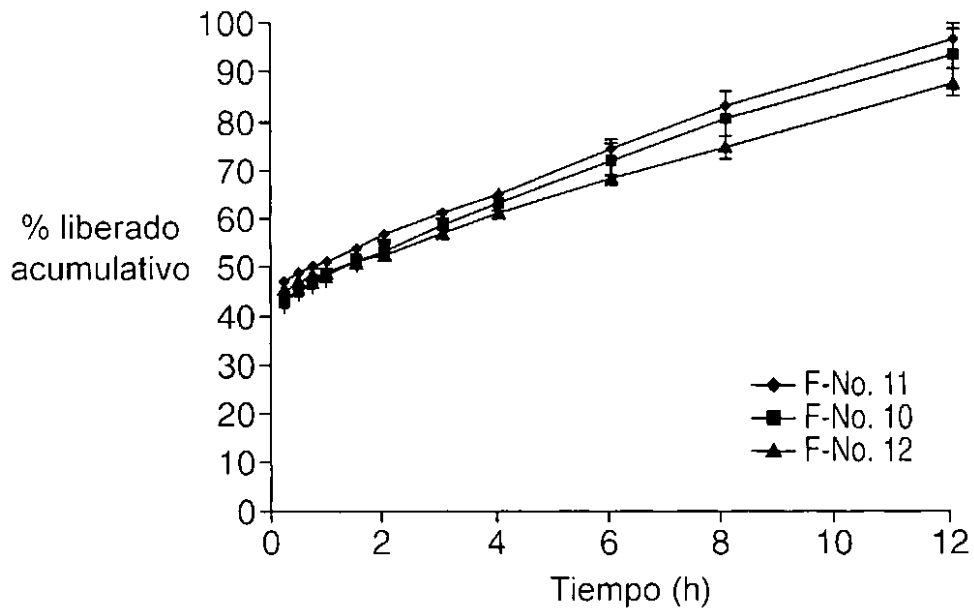
Perfiles de liberación in vitro para el Tramadol HCl de la F-núm. 10, F-núm. 11 y F-núm. 12



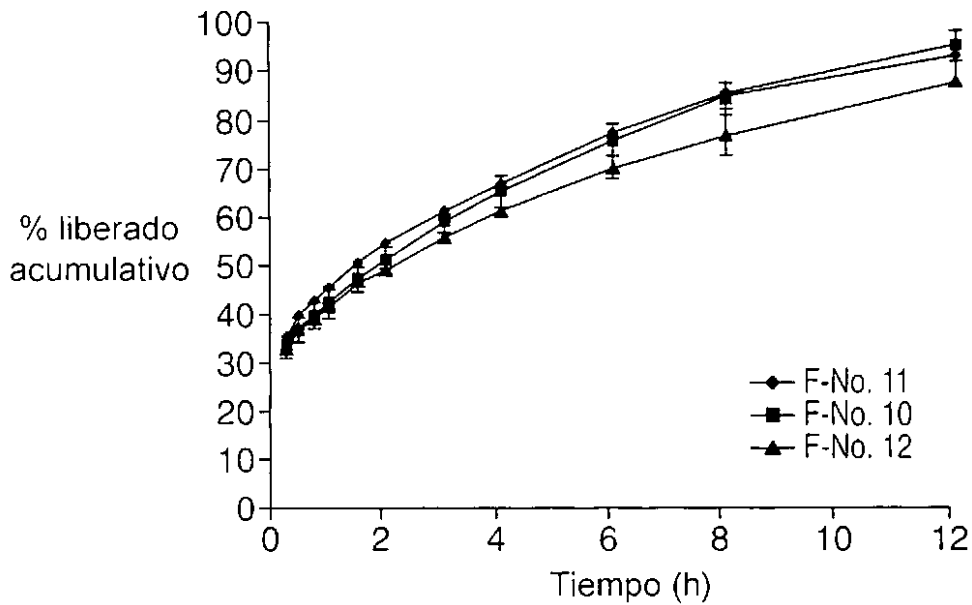
102

FIG. 24

Perfiles de liberación simulados que suponen el contenido de la capa IR para el Acetaminofeno de la F-núm. 10, F-núm. 11 y F-núm. 12

**FIG. 25**

Perfiles de liberación simulados que suponen el contenido de la capa IR para Tramadol HCl de la F-núm. 10, F-núm. 11 y F-núm. 12



103

FIG. 26

Perfiles de liberación in vitro para el Acetaminofeno de la F-núm. 10

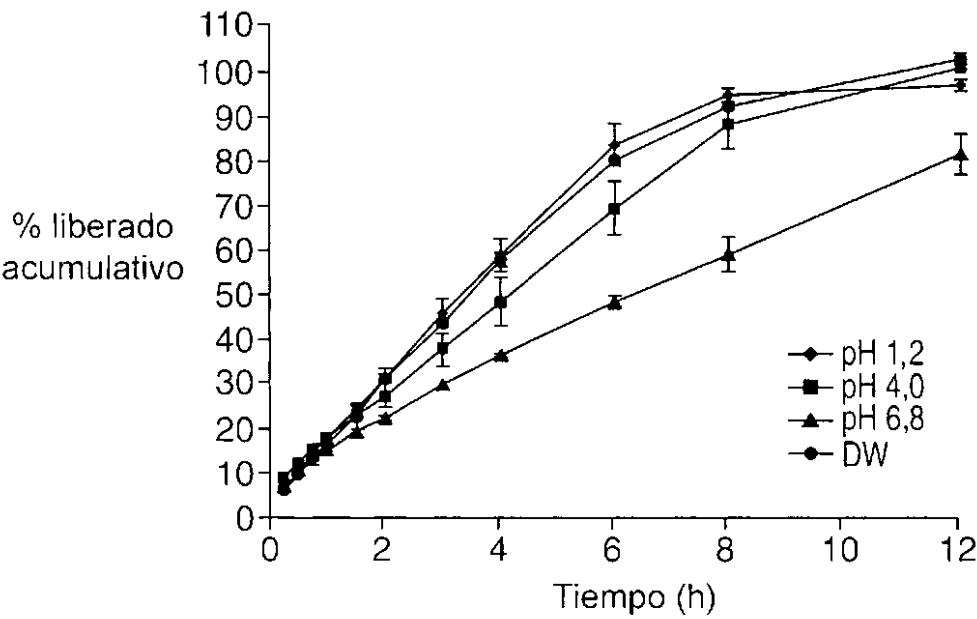
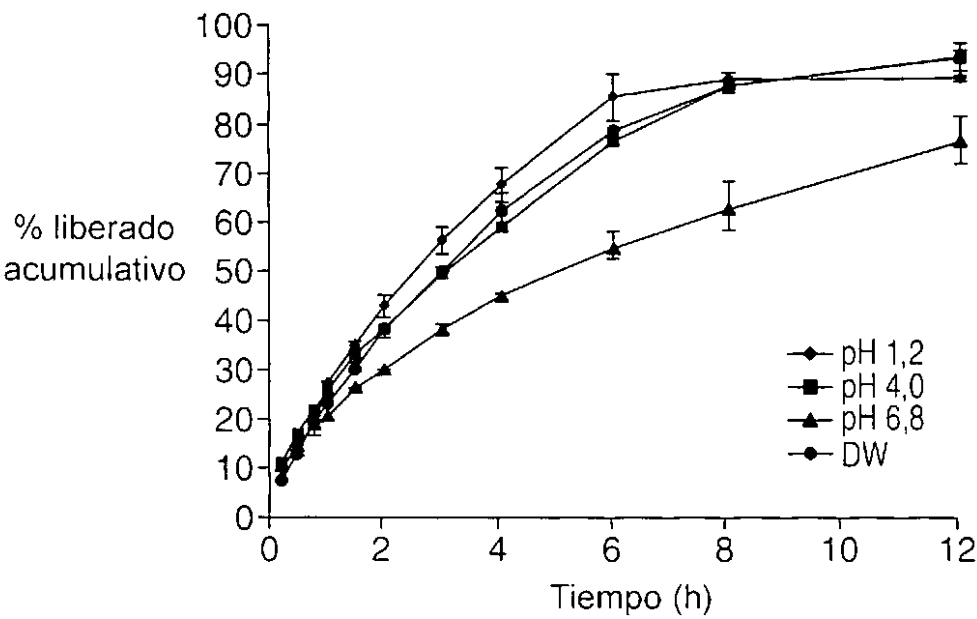


FIG. 27

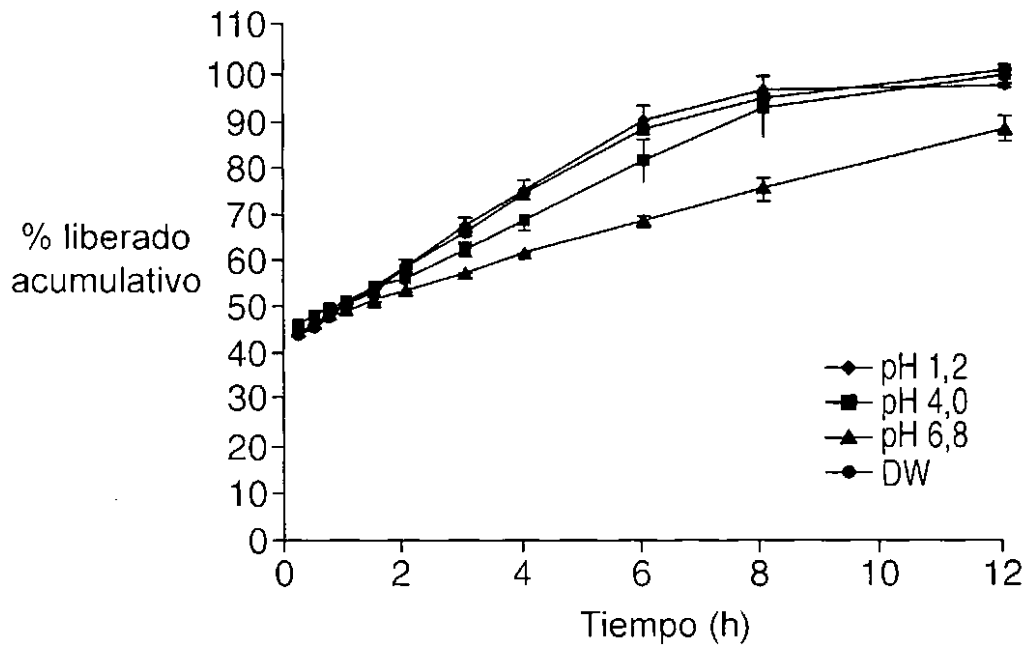
Perfiles de liberación in vitro para el Tramadol HCl de la F-núm. 10



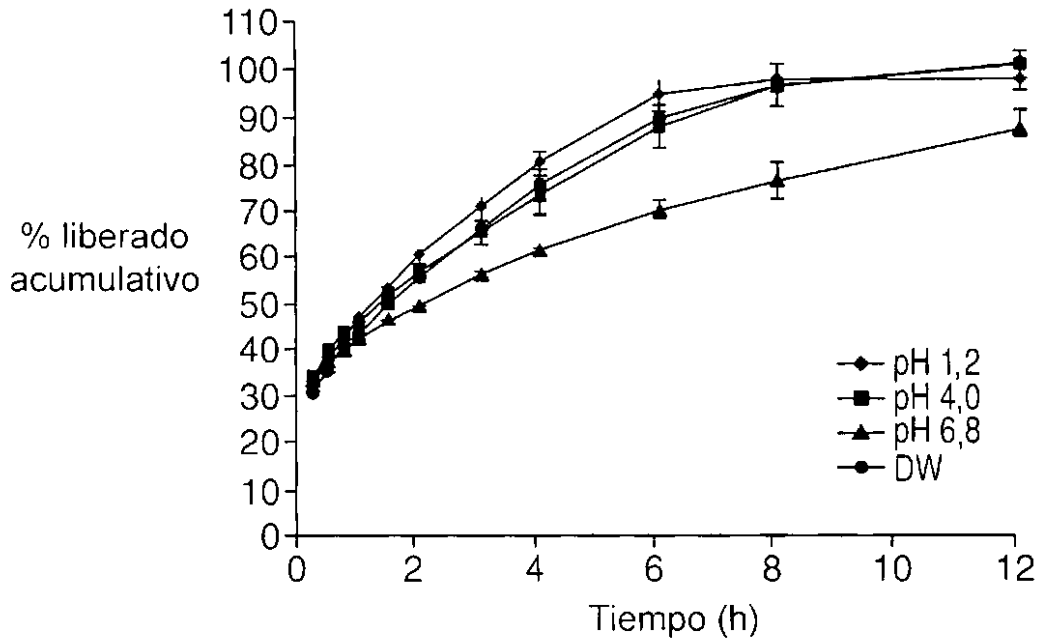
104

FIG. 28

Perfiles de liberación simulados que suponen el contenido de la capa IR para el Acetaminofeno de la F-núm. 10

**FIG. 29**

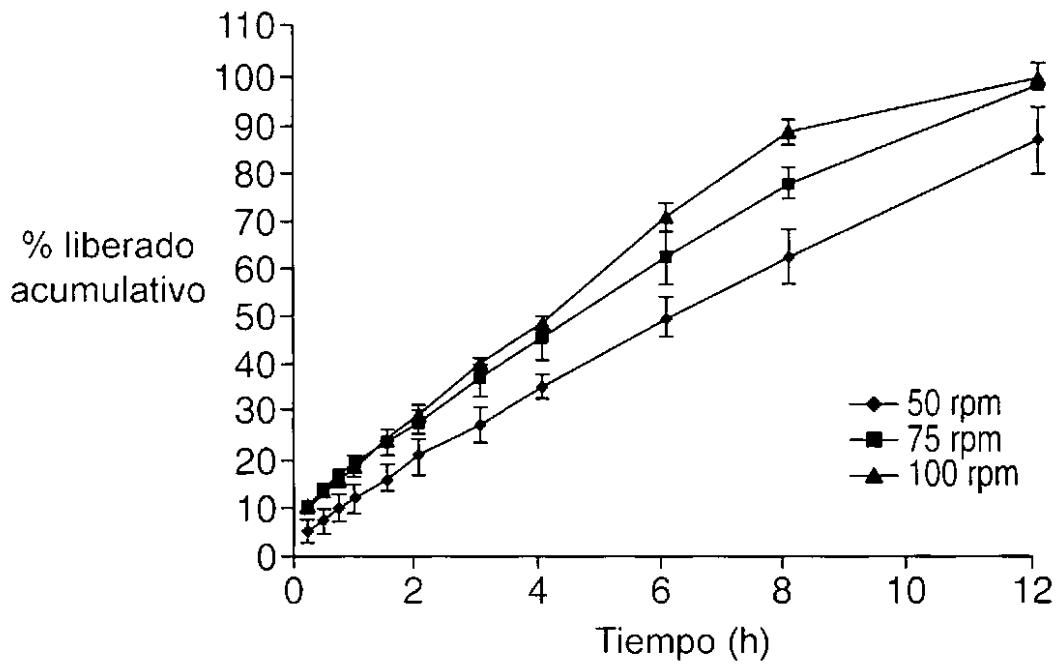
Perfiles de liberación simulados que suponen el contenido de la capa IR para el Tramadol HCl de la F-núm. 10



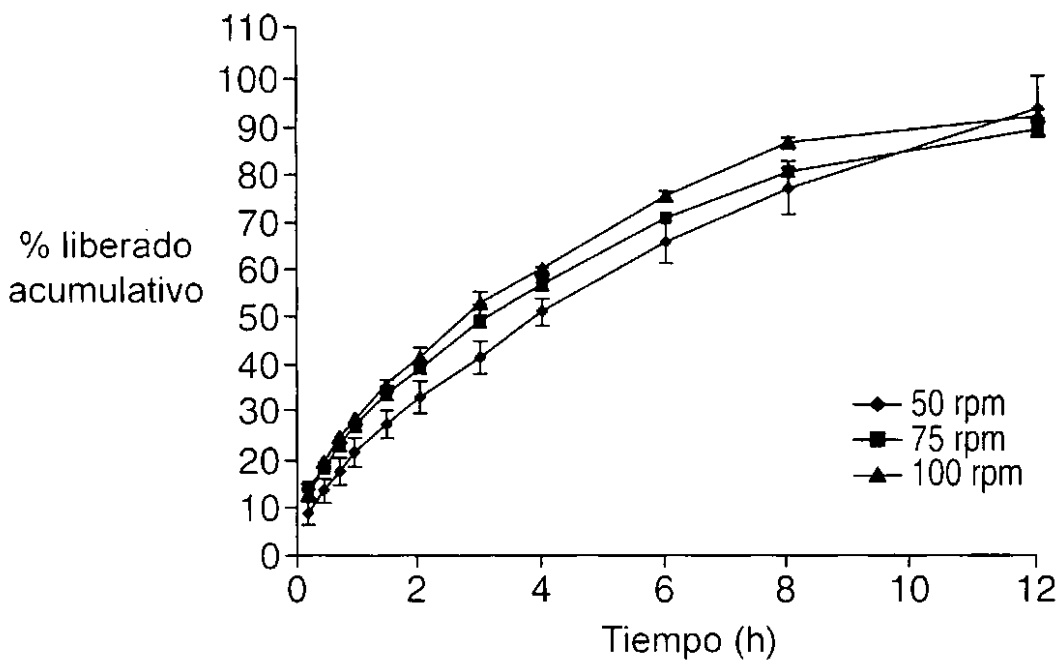
105

FIG. 30

Perfiles de liberación in vitro para el Acetaminofeno
de la F-núm. 7 a 50, 75 y 100 rpm

**FIG. 31**

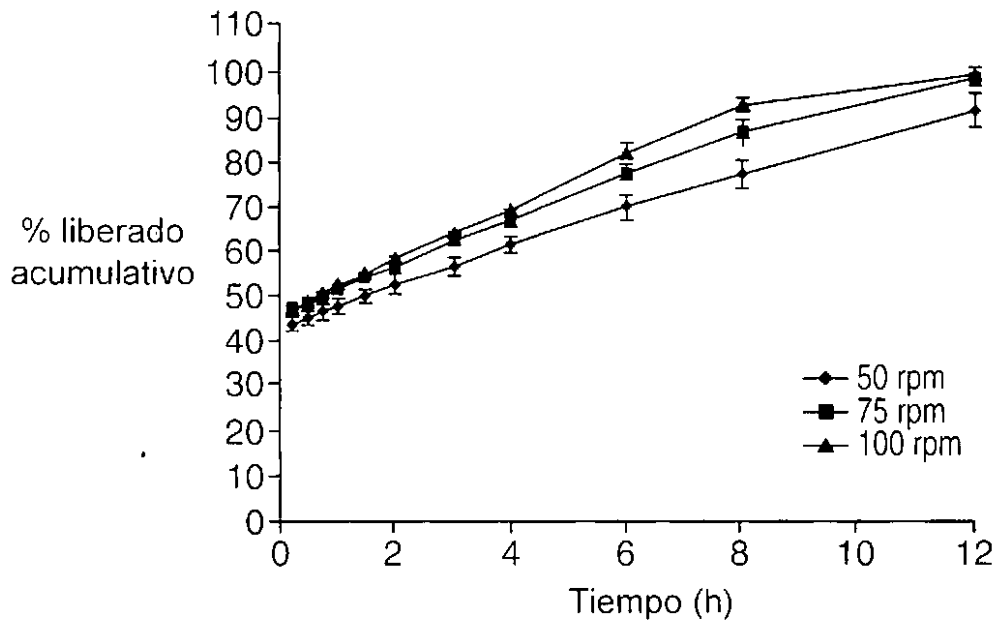
Perfiles de liberación in vitro para el Tramadol
HCl de la F-núm. 7 a 50, 75 y 100 rpm



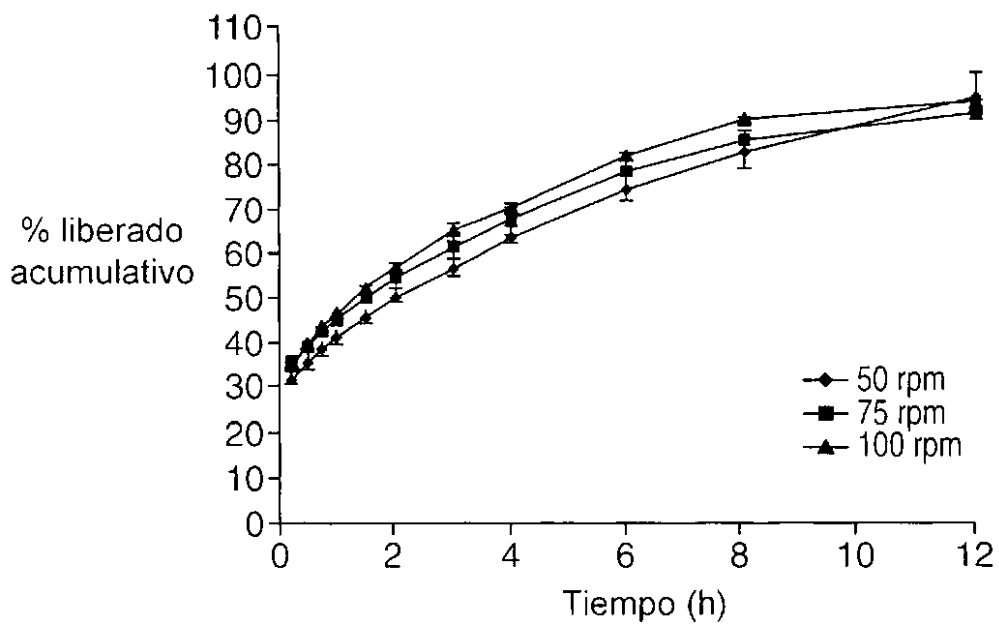
106

FIG. 32

Perfiles de liberación simulados que suponen el contenido de la capa IR para el Acetaminofeno de la F-núm. 7 a 50, 75 y 100 rpm

**FIG. 33**

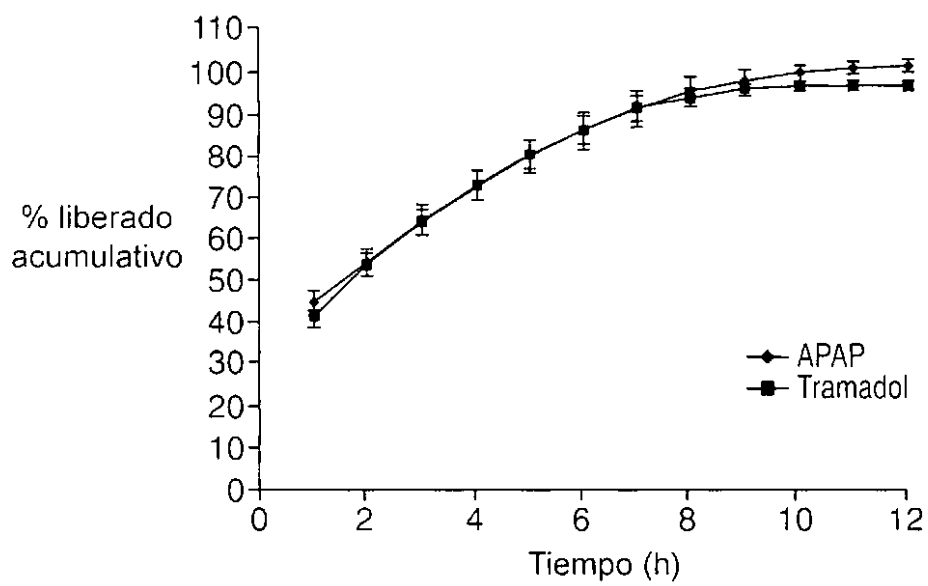
Perfiles de liberación simulados que suponen el contenido de la capa IR para el Tramadol HCl de la F-núm. 7 a 50, 75 y 100 rpm



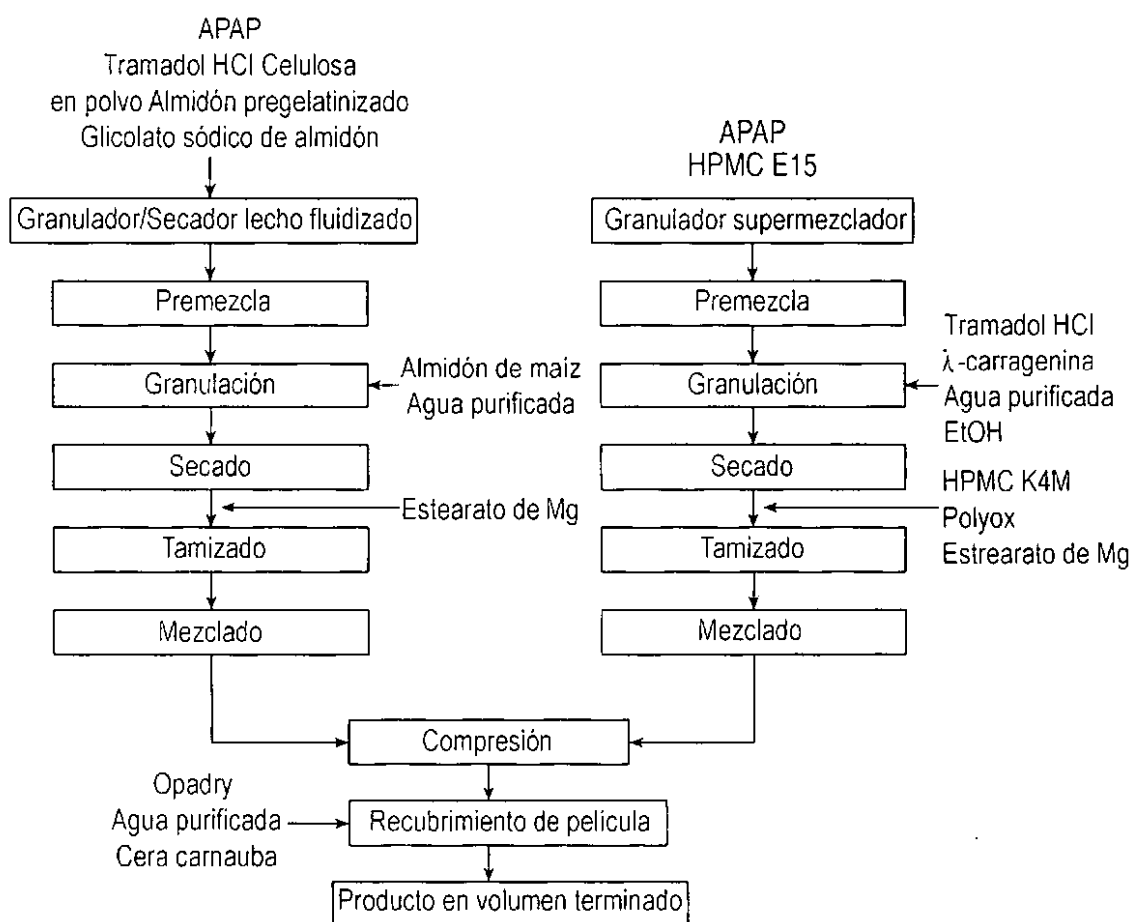
102

FIG. 34

Perfiles de liberación in vitro para (a) Acetaminofeno y (b) Tramadol HCl de la F-núm. 13 a 50 rpm en solución de amortiguador pH 1,2 para las primeras 2 horas y solución de amortiguador a pH 6,8 de 2 a 12 horas



108

FIG. 35

109

FIG. 36

Perfil de tiempo-concentración de Tramadol en plasma promedio
(escala log)

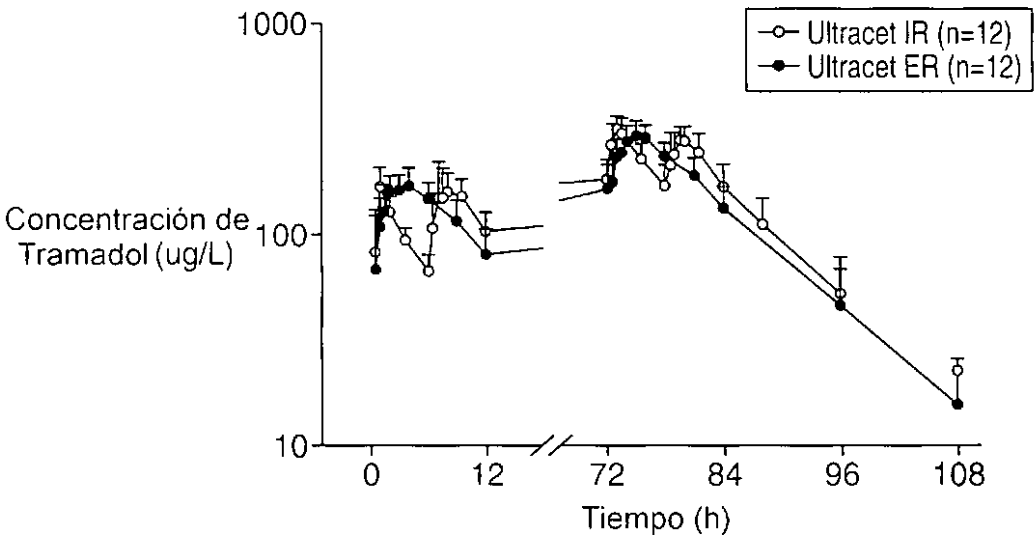
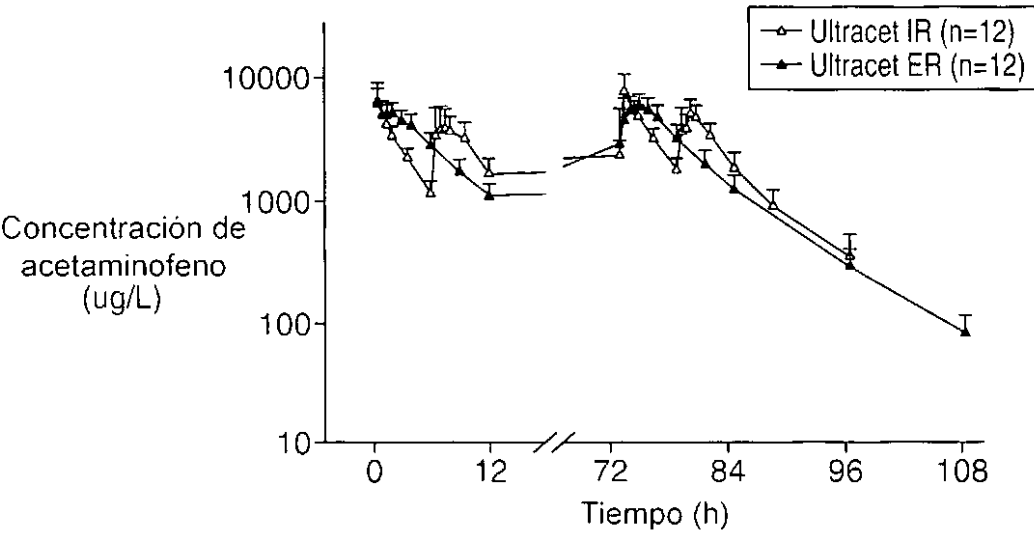


FIG. 37

Perfil de tiempo-concentración de Acetaminofeno en plasma promedio
(escala log)



110



(51) International Patent Classification:

A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/167 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01) A61K 31/485 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2009/061803

(22) International Filing Date:

23 October 2009 (23.10.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/108,618 27 October 2008 (27.10.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **ALZA CORPORATION** [US/US]; 700 Eubanks Drive, Vacaville, CA 95688 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **DAI, Wei-guo** [US/US]; 377 Poplar Ave., N491, Devon, PA 19333 (US). **DONG, Liang-chang** [US/US]; 181 Leota Avenue, Sunnysvale, CA 94086 (US). **CHOI, Tae-hong** [KR/KR]; D-1904 Royal Palace, 28-1 Jungja-dong, Bundang-ku, Sungnam-si, Kyunggi-do (KR). **HWANG, Sung Joo** [KR/KR]; Samsung Raemian, Apt. #128-2104, Munjeong 1-dong, Songpogu, Seoul 100-138 (KR). **KIM, Jac, Hyun** [KR/KR]; 27-609 Jangmi Apt, Shincheon-dong, Songpogu, Seoul 100-138 (KR). **LEE, Dong, Ho** [KR/KR]; 501 Eun-top Villa, 792-4 Yeoksam-dong, Kangnam-gu, Seoul (KR).

(74) Agents: **KENTOFFIO, Joseph, S. et al.**; Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

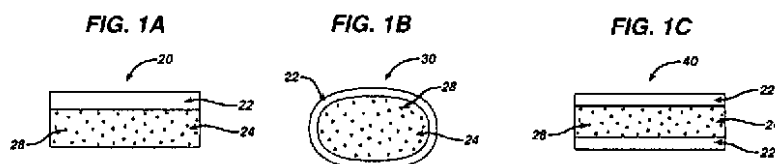
Declarations under Rule 4.17:

- as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i))
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: EXTENDED RELEASE ORAL ACETAMINOPHEN/TRAMADOL DOSAGE FORM



(57) Abstract: An extended release oral administered dosage form of acetaminophen and tramadol. The dosage form includes a composition of acetaminophen together with a tramadol complex formed with an anionic polymer. The tramadol complex provides sustained release of tramadol for a synchronized (coordinated) release profile of acetaminophen and tramadol.



No. 11-050889- -00000-0000

Fecha: 2011-04-26 15:28:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evo: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 111

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art.33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐