

FORMAS DE DOSIFICACION DEL TAPENTADOL NOVEDOSAS Y POTENTES

CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se relaciona con una forma
5 de dosificación farmacéutica que comprende al menos una forma de
tapentadol, con o sin un segundo analgésico, y al menos un
antagonista opioide, donde el antagonista mejora la eficacia y
reduce los efectos laterales del tapentadol. Las formas de
dosificación incluyen formas de dosificación de liberación
10 inmediata y liberación lenta de al menos una forma del tapentadol
y al menos un antagonista opioide donde el tapentadol está en una
cantidad óptima o subóptima.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 [0002] El tapentadol, 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-
propil)-fenol) es un analgésico que actúa centralmente con un
modo doble de acción: agonismo del receptor mu-opioide e
inhibición de la reabsorción de noradrenalina. Su modo doble de
acción proporciona analgesia a niveles similares de los
20 analgésicos narcóticos más potentes como la hidrocodona,
oxicodona, y la morfina con un perfil de efectos laterales más
tolerable. El tapentadol fue descrito y reclamado por primera vez
en la Patente Europea No. EP 693,475, Patente Estadounidense No.
6,248,737 y Patente Estadounidense No. RE39,593. La composición
25 farmacéutica de liberación inmediata de tapentadol es el objeto
del número de Solicitud de Nuevo Fármaco 22-304 Aprobado por la
Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos.

[0003] Existen numerosas clases de composiciones
analgésicas usados para tratar el dolor agudo y crónico. Esos
30 incluyen acetaminofen, NSAID como el naproxeno, meloxicam, etc.,

CINODS como el naproxcinod, OPIACEOS como la morfina, tramadol, tapentadol, oxicodona, etc., análogos de GABA como la pregabalina y SNRIs como la duloxetina, etc.

[0004] La Pregabalina, un análogo de GABA, es un fármaco anticonvulsionante usado para el dolor neuropático, como una terapia auxiliar para ataques parciales, y en el trastorno de ansiedad generalizado. La pregabalina fue diseñada como un sucesor más potente de la gabapentina y es comercializada por Pfizer bajo el nombre comercial de Lyrica®. En general, la pregabalina reduce la liberación de varios neurotransmisores, incluyendo el glutamato, noradrenalina y sustancia P. La gabapentina es otro análogo de GABA similar a la Pregabalina y fue inicialmente sintetizada para imitar la estructura química del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA), pero se cree que no actúa sobre los mismos receptores del cerebro. Su mecanismo de acción exacto es desconocido, pero se piensa que su acción terapéutica sobre el dolor neuropático implica a los canales de ión calcio del tipo N desconectados cíclicamente por voltaje. Se piensa que se une a la subunidad $\alpha 2\delta$ del canal de calcio dependiente del voltaje en el sistema nervioso central.

[0005] Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos NSAID (NSAID) incluyen pero no se limitan a Diclofenaco; Celecoxib; Diflunisal; Etodolac; Fenoprofeno; Ibuprofeno; Indometacina; Cetoprofeno, y, Ketorolaco y son usados para tratar el dolor.

[0006] Los inhibidores de la Reabsorción de Serotonina y Norepinefrina (SNRIs) son una clase de antidepresivos usados en el tratamiento de la depresión clínica, trastornos de ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD) y dolor neuropático crónico. Ellos

actúan sobre dos neurotransmisores en el cerebro que se sabe juegan un papel importante en el comportamiento, es decir, serotonina y norepinefrina. Los ejemplos de SNRI incluyen Venlafaxina, duloxetine, milnaciprano y desvenlafaxina, etc.

5 [0007] Los fármacos que actúan sobre los receptores de 5-HT son usualmente designados como agonistas de 5-HT. Los agonistas de 5 HT1 son conocidos y usados para el tratamiento de cefaleas incluyendo la cefalea por migraña. Ellos fueron introducidos por primera vez en 1990. Aunque efectivos para
10 tratar cefaleas individuales, no son preventivos ni una cura. Los Triptanos incluyen al sumatriptano, (Imitrex, Imigran), rizatriptano (Maxalt), naratriptano (Amerge, Naramig), zolmitriptano (Zomig), eletriptano (Relpax), almotriptano (Axert, Almogran), y frovatriptano (Frova, Migard).

15 [0008] Los donadores de óxido nítrico que inhiben a la ciclooxigenasa (COX) o "CINOD" tienen un grupo que libera óxido nítrico (NO) y también son designados como No-NSAID. Esos incluyen pero no se limitan a naproxcinod entre otros.

 [0009] Los inhibidores de la Bomba de Protones ("PPI")
20 son un grupo de fármacos que producen una reducción pronunciada y de larga duración de la producción de ácido gástrico. Estructuralmente los PPI son usualmente bencimidazol y derivados similares al bencimidazol. Los PPI clave incluyen inhibidores de la bomba de protones usados clínicamente: Omeprazol (nombres
25 comerciales: Losec, Prilosec, Zegerid, ocid), Lansoprazol (nombres comerciales: Prevacid, Zoton, Inhibitol), Esomeprazol (nombres comerciales: Nexium), Pantoprazol (FORMULA 15) (nombres comerciales: Protonix, Somac, Pantoloc, Pantozol, Zurcal, Pan), Rabeprazol (nombres comerciales: Rabecid, Aciphex, Pariet,
30 Rabeloc. Dorafem:

[0010] A pesar de los beneficios derivados de esos fármacos para el dolor, un área de preocupación se relaciona con la incidencia de los efectos laterales indeseables causados por esos fármacos. De este modo existe una necesidad no satisfecha de desarrollar formas de dosificación farmacéuticas que comprenden tapentadol, tales como formas de dosificación con propiedades analgésicas mejoradas con efectos laterales tan mínimos como sea posible. En consecuencia, es deseable desarrollar formas de dosificación con dosis reducidas de sus fármacos para aliviar los pacientes de sus efectos laterales sin comprometer el grado de alivio del dolor.

[0011] El uso de antagonistas para resolver los efectos laterales potenciales y el abuso son conocidos en la técnica. Los antagonistas opioides son entidades que modifican la respuesta de los receptores opioides. Los antagonistas opioides incluyen naloxona, naltrexona, difenorfina, etorfina, dihidroetorfina, nalinefeno, ciclazacina, levallorfanol, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos.

[0012] Por ejemplo, la Patente Estadounidense No. 5,866,164 describe un sistema de dosificación que comprende capas múltiples con un analgésico opioide y una segunda capa que comprende un antagonista para este analgésico opioide y que afecta simultáneamente la función de activación. La Patente Estadounidense No. 5,472,943 de Crain et al. describe métodos para mejorar la potencia analgésica de agonistas opioides que actúan bimodalmente administrando el agonista con un antagonista opioide. La Patente Estadounidense No. 6,277,384 pretende proporcionar una forma de dosificación que contiene una combinación de un agonista opioide y un antagonista opioide en una relación específica, lo cual conlleva a un efecto negativo

sobre la administración a una persona adicta. La Patente Estadounidense No. 6,228,863 describe una forma de dosificación que comprende una combinación de un agonista opioide y un antagonista opioide, de modo que los dos componentes pueden en cada caso únicamente ser extraídos juntos de la forma de dosificación y entonces se requieren procesos adicionales para separarlos. La descripción de la Patente Estadounidense No. 6,765,010 se relaciona con composiciones y métodos con tramadol y un antagonista opioide para mejorar la eficacia del tramadol. La Solicitud de Patente Estadounidense No. 2005/0191244 describe las formulaciones de agonista opioide que comprenden un agonista opioide, antagonista y agente gelificante o un irritante para evitar el abuso de agonista opioide. La Patente Estadounidense No. 6,716,449 describe combinaciones de agonista opioide de liberación controlada y antagonista opioide de liberación controlada, para mejorar la potencia analgésica de un agonista opioide y la Patente Estadounidense No. 7,332,142 describe una composición farmacéutica que comprende un agonista opioide, un antagonista opioide y un irritante que pretende disminuir el abuso. La Patente Estadounidense No. 6,559,159 de Carroll et al. describe el uso de antagonista de los receptores kappa para el tratamiento de adicciones relacionadas con opioides. La Patente Estadounidense No. 6,309,668 describe una tableta para administración oral que contiene dos o más capas que contienen uno o más fármacos y uno o más agentes gelificantes dentro de capas separadas de la tableta. La Patente Estadounidense No. 6,228,863 enseña la reducción del potencial de abuso de formas de dosificación orales de analgésicos opioides seleccionando el par agonista y antagonista opioides particular, y las concentraciones de los mismos, de modo que el antagonista no pueda ser fácilmente

extraído del agonista. Las Patentes Estadounidenses Nos. 6,277,384, 6,375,957 y 6,475,494 describen formas de dosificación oral que incluyen una combinación de un agonista opioide activo oralmente y un antagonista opioide activo oralmente en una relación que, cuando es liberada oralmente, es efectiva analgésicamente pero es aversiva en un sujeto dependiente físicamente.

[0013] La técnica anterior no describe una forma de dosificación que comprende al menos una forma de tapentadol y al menos un antagonista opioide donde el tapentadol esté en una cantidad óptima o subóptima y el antagonista esté en una cantidad efectiva para mejorar la eficacia y/o reducir los efectos laterales del tapentadol. Igualmente, no existe un reporte en la técnica de un método para tratar el dolor administrando, a un paciente que necesite del mismo, una forma de dosificación que comprende al menos una forma del tapentadol y al menos un antagonista opioide donde el tapentadol esté en una cantidad óptima o subóptima y el antagonista esté en una cantidad efectiva para mejorar la eficacia y/o reducir los efectos laterales del tapentadol. Igualmente, la técnica anterior no describe una forma de dosificación que comprende al menos una forma de tapentadol y al menos un antagonista opioide donde el tapentadol esté en una cantidad óptima o subóptima y el antagonista esté en una cantidad efectiva para mejorar la eficacia y/o reducir los efectos laterales del tapentadol, de modo que la forma de dosificación proporcione alivio efectivo del dolor durante al menos aproximadamente 12 horas, o al menos aproximadamente 24 horas, cuando se administre oralmente a un paciente humano.

[0014] Igualmente, la técnica anterior no describe una forma de dosificación que comprende al menos una forma del tapentadol y

al menos un antagonista opioide, y una cantidad terapéuticamente efectiva de un segundo analgésico donde el antagonista mejore la eficacia y/o reduzca los efectos laterales del tapentadol y un método para tratar el dolor y condiciones relacionadas con el dolor administrando al paciente del mismo, formas de dosificación que comprenden al menos una forma del tapentadol y al menos un antagonista opioide donde el tapentadol esté en una cantidad óptima o subóptima y el antagonista, de la cantidad terapéuticamente efectiva de un segundo fármaco, donde el antagonista mejore la eficacia y/o reduzca los efectos laterales de tapentadol. El segundo analgésico es seleccionado del grupo que consiste de NSAID, acetaminofen, un análogo de GABA, un inhibidor de la reabsorción de Serotonina y Norepinefrina (SNRI), un donador de óxido nítrico que inhibe la Ciclo-oxigenasa-(COX)-, un Agonista de HT y un inhibidor de la Bomba de Protones, tramadol, hidromorfona, faneladol, axomadol, oxicodona, hidrocodona, fentanil, morfina, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

[0015] Los objetivos de la presente invención están dirigidos a proporcionar formas de dosificación que comprenden al menos una forma del tapentadol y al menos un antagonista y con métodos para mejorar la eficacia del tapentadol y/o minimizar sus efectos laterales en un humano. Las composiciones y métodos de la presente invención incluyen formas de dosificación de liberación inmediata y liberación lenta de al menos una forma del tapentadol y al menos un antagonista opioide donde el tapentadol está en una cantidad óptima o subóptima. Las formas de dosificación incluyen

aquéllas que comprenden al menos una forma de tapentadol, al menos un agonista opioide y una cantidad terapéuticamente efectiva de un segundo analgésico donde el antagonista mejora la eficacia y/o reduce los efectos laterales del tapentadol.

5 [0016] Un objetivo de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación que comprende al menos una forma del tapentadol y al menos un antagonista opioide, donde el tapentadol está en una cantidad óptima o subóptima y el antagonista está presente en una cantidad para mejorar la
10 eficacia y/o reducir los efectos laterales del tapentadol.

 [0017] Un objetivo de la presente invención es proporcionar un método para tratar el dolor administrando una forma de dosificación que comprende al menos una forma del tapentadol y al menos un antagonista opioide donde el tapentadol
15 está en una cantidad óptima o subóptima y el antagonista está presente en una cantidad para mejorar la eficacia y/o reducir los efectos laterales del tapentadol.

 [0018] Un objetivo de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación que comprende al menos una
20 forma del tapentadol y al menos un antagonista opioide, donde la forma de dosificación proporciona alivio efectivo del dolor durante al menos aproximadamente 12 horas, cuando se administra a un paciente humano.

 [0019] Un objetivo de la presente invención es
25 proporcionar un método para tratar el dolor administrando una forma de dosificación que comprende al menos una forma del tapentadol y al menos un antagonista opioide donde la forma de dosificación proporciona alivio efectivo del dolor durante al menos 12 horas, cuando se administra a un paciente humano.

[0020] Un objetivo de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación que comprende al menos una forma del tapentadol y al menos un antagonista opioide, donde la forma de dosificación proporciona alivio efectivo del dolor durante al menos aproximadamente 24 horas, cuando se administra a un paciente humano.

[0021] Un objetivo de la presente invención es proporcionar un método para tratar el dolor administrando una forma de dosificación que comprende al menos una forma del tapentadol y al menos un antagonista opioide donde la forma de dosificación proporciona alivio efectivo del dolor durante aproximadamente 24 horas, cuando se administre a un paciente humano.

[0022] Más aún, la presente invención proporciona un método para mejorar la eficacia de al menos una forma del tapentadol en un sujeto humano administrando al sujeto humano al menos una forma del tapentadol y al menos un antagonista opioide efectivo para mejorar la eficacia de al menos una forma del tapentadol, donde el tapentadol está en una cantidad óptima o subóptima. Los antagonistas opioides preferidos incluyen naltrexona, naloxona, o nalmefeno. La eficacia de al menos una forma de tapentadol puede ser mantenida mientras uno o más de los efectos laterales son minimizados sin incrementar o hacer disminuir la dosis acumulativa diaria del tapentadol.

[0023] Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar un método para minimizar un efecto lateral adverso asociado con la administración de al menos una forma de tapentadol a un sujeto humano administrando al sujeto humano al menos una forma del tapentadol y al menos un antagonista opioide, donde el tapentadol está en una cantidad óptima o subóptima y el

antagonista está en una cantidad efectiva para minimizar el efecto lateral adverso. Los efectos laterales adversos incluyen, pero no se limitan a, náuseas, vómito, mareos, cefalea, somnolencia o prurito.

5 [0024] La presente invención proporciona además un método para tratar el dolor en un sujeto humano administrando al sujeto humano al menos una forma del tapentadol, un segundo analgésico, y al menos un antagonista opioide efectivo para mejorar la eficacia del tapentadol, así como un método para tratar el dolor
10 con al menos una forma del tapentadol y minimizar el efectos lateral adverso del tapentadol en un sujeto humano administrando al sujeto humano al menos una forma del tapentadol, un segundo analgésico, y al menos un antagonista opioide, donde el tapentadol está en una cantidad óptima o subóptima y el
15 antagonista está presente en una cantidad efectiva para minimizar el efecto lateral adverso.

 [0025] Un objetivo de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación que comprende al menos una forma del tapentadol, al menos un antagonista opioide, y un
20 segundo analgésico, donde el tapentadol está en una cantidad óptima o subóptima y el antagonista mejora la eficacia y/o reduce los efectos laterales del tapentadol.

 [0026] Un objetivo de la presente invención es proporcionar un método para tratar el dolor administrando una
25 forma de dosificación que comprende al menos una forma del tapentadol, al menos un antagonista opioide y un segundo analgésico, donde el tapentadol está en una cantidad óptima o subóptima y el antagonista mejora la eficacia y/o reduce los efectos laterales del tapentadol.

[0027] Un objetivo de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación que comprende al menos una forma del tapentadol, al menos un antagonista opioide, y un segundo analgésico, donde la forma de dosificación proporciona un alivio efectivo del dolor durante al menos aproximadamente 12 horas, cuando se administra a un paciente humano.

[0028] Un objetivo de la presente invención es proporcionar un método para tratar el dolor administrando una forma de dosificación que comprende al menos una forma del tapentadol, al menos un antagonista opioide y un segundo analgésico, donde la forma de dosificación proporciona un alivio efectivo del dolor durante al menos 12 horas, cuando se administra a un paciente humano.

[0029] Un objetivo de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación que comprende al menos una forma del tapentadol, al menos un antagonista opioide, y un segundo analgésico, donde la forma de dosificación proporciona un alivio efectivo del dolor durante aproximadamente 24 horas, cuando se administra a un paciente humano.

[0030] Un objetivo de la presente invención es proporcionar un método para tratar el dolor administrando una forma de dosificación que comprende al menos una forma del tapentadol, al menos un antagonista opioide y un segundo analgésico, donde la forma de dosificación proporciona alivio efectivo del dolor durante aproximadamente 24 horas, cuando se administra a un paciente humano.

[0031] Más aún, la presente invención proporciona un método para mejorar la eficacia de al menos una forma del tapentadol en un sujeto humano administrando al sujeto humano una forma de dosificación que comprende al menos una forma del

tapentadol, al menos un antagonista opioide y un segundo analgésico, donde el tapentadol está en una cantidad óptima o subóptima. Los antagonistas opioides preferidos incluyen naltrexona, naloxona, o nalmeveno. La eficacia del al menos una forma de tapentadol puede ser mantenida mientras uno o más efectos laterales son minimizados sin incrementar o hacer disminuir la dosis acumulativa diaria del tapentadol.

[0032] Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar un método para minimizar un efecto lateral adverso asociado con la administración de al menos una forma del tapentadol a un sujeto humano mediante la administración al sujeto humano de una forma de dosificación que comprende al menos una forma del tapentadol, a menos un antagonista opioide y un segundo analgésico, donde el tapentadol se encuentra en una cantidad óptima o subóptima y el antagonista está en una cantidad efectiva para minimizar un efecto lateral adverso. Los efectos laterales adversos incluyen, pero no se limitan a náuseas, vómito, mareos, cefalea, somnolencia o prurito.

[0033] Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación que comprende al menos una forma del tapentadol, al menos un antagonista opioide, y un segundo analgésico, donde la forma de dosificación, tras la administración oral, da como resultado un perfil de eventos adversos el cual es mejor que el perfil de eventos adversos resultante de la administración de una forma de dosificación sin un antagonista opioide.

~~[0034] Más aún, la presente invención proporciona una forma de dosificación y métodos para mejorar la potencia analgésica del tapentadol en combinación con un antagonista opioide y al menos un fármaco adicional y/o minimizar sus efectos~~

~~adversos, particularmente sus efectos laterales adversos en humanos, donde uno de los agentes activos es una forma de liberación lenta. Los efectos laterales adversos principales del tapentadol en humanos incluyen, náuseas, mareos, constipación, eefalea, somnolencia, vómito, prurito, estimulación del SNC, ataques, astenia, dispepsia, diarrea, boca seca y/o sudoración.~~

~~[0035] En ciertas modalidades preferidas, el segundo fármaco es seleccionado del grupo que consiste de NSAID, Acetaminofen, un análogo de GABA, un inhibidor de la reabsorción de Serotonina Norepinefrina (SNRI), un donador de óxido nítrico que inhibe a la Ciclooxygenasa (COX), un Antagonista de HT y un inhibidor de la bomba de protones, tramadol, hidromorfona, faxeladol, axomadol, oxicodona, hidrocodona, fentanil, morfina, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos. En ciertas modalidades preferidas, el antagonista opioide es seleccionado del grupo que consiste de naltrexona, naloxona, nalmeveno, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o una combinación de los mismos.~~

~~[0036] En ciertas modalidades de la presente invención, la forma de dosificación comprende al menos una forma del tapentadol y al menos un antagonista opioide, donde la forma de dosificación es un sistema de liberación transdérmica, un sistema de liberación de la mucosa oral, una forma de dosificación adecuada para la administración intranasal, un sistema de liberación bucal, una forma de dosificación inyectable, y una forma de dosificación oral sólida.~~

~~[0037] En otra modalidad de esta invención, las formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a gránulos, esferoides, pelotillas, multipartículas. Aerosoles, cápsulas, parches, tabletas, saquitos, suspensiones de liberación controlada, o~~

cualquier otra forma de dosificación controlada que incorpore tales como gránulos, esferoides, pelletillas o multipartículas.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

5 [0038] La invención es ilustrada por las siguientes figuras. Las figuras mostradas son para propósitos ilustrativos y no limitan el alcance de la invención.

 [0039] La Figura 1 representa los puntajes de alivio del dolor totales de 4 horas (TOTPAR) para 50 mg de Tapentadol con
10 Naloxona (0.1 mg), con Naltrexona (0.1 mg), y con Nalmefeno (0.1 mg).

 [0040] La Figura 2 representa los puntajes de alivio del dolor por hora de 0-12, 0-8 y 0-4 horas para 50 mg Tapentadol con Naloxona (0.1 mg), con Naltrexona (0.1 mg), y con Nalmefeno (0.1
15 mg).

 [0041] La Figura 3 representa cambios en Δ media de los puntajes de alivio del dolor a las cuatro horas, a las ocho horas, y las 12 horas de 50 mg Tapentadol con Naloxona (0.1 mg), con Naltrexona (0.1 mg), y con Nalmefeno (0.1 mg).

20 [0042] La Figura 4 muestra la comparación de los efectos laterales clave asociados con 50 mg Tapentadol con Naloxona (0.1 mg), con Naltrexona (0.1 mg), y con Nalmefeno (0.1 mg).

 [0043] La Figura 5 representa los puntajes de alivio del dolor totales de 4 horas (TOTPAR) para 100 mg de Tapentadol de liberación lenta con Naloxona (0.1 mg), con Naltrexona (0.1 mg),
25 y con Nalmefeno (0.1 mg) y combinación de dosis fija de 100 mg de Tapentadol de liberación lenta y 1 mg de Naltrexona.

 [0044] La Figura 6 representa los puntajes de alivio del dolor cada hora de 0-12, 0-8 y 0-4 horas para 100 mg Tapentadol de liberación lenta con Naloxona (0.1 mg), con Naltrexona (0.1
30 mg).

mg), y con Nalmefeno (0.1 mg) y la combinación de dosis fija de 100 mg de Tapentadol de liberación lenta y 1 mg de Naltrexona.

[0045] La Figura 7 representa los cambios en la Δ media de los puntajes de alivio del dolor a las cuatro horas y a las ocho horas, y las 12 horas para 100 mg de Tapentadol de liberación lenta con Naloxona (0.1 mg), con Naltrexona (0.1 mg), y con Nalmefeno (0.1 mg) y la combinación de dosis fija de 100 mg de Tapentadol de liberación lenta y 1 mg de Naltrexona.

[0046] La Figura 8 muestra la comparación del o los efectos laterales clave asociados con 100 mg de Tapentadol de liberación lenta con Naloxona (0.1 mg), con Naltrexona (0.1 mg), y con Nalmefeno (0.1 mg) y la combinación de dosis fija de 100 mg de Tapentadol de liberación lenta y 1 mg de Naltrexona.

[0047] La Figura 9 representa los puntajes de alivio del dolor total de 4 horas (TOTPAR) para 100 mg de Tapentadol + 250 mg de Naproxeno con Naltrexona.

~~[0048] La Figura 10 representa los puntajes de alivio del dolor cada hora de 0-12, 0-8 y 0-4 horas para 100 mg de Tapentadol + 250 mg de Naproxeno con Naltrexona.~~

~~[0049] La Figura 11 representa el cambio en la Δ media de los puntajes de alivio del dolor a las cuatro horas y a las ocho horas, y 12 horas para 100 mg de Tapentadol + 250 mg de Naproxeno con Naltrexona.~~

~~[0050] La Figura 12 muestra los cambios del puntaje del dolor de VAS medios para 100 mg de Tapentadol + 250 mg de Pregabalina con Naltrexona.~~

~~[0051] La Figura 13 muestra la Δ media de los cambios del puntaje del dolor de VAS en el dolor VAS para 100 mg de Tapentadol + 250 mg de Pregabalina con Naltrexona.~~

[0052] La Figura 14 representa los puntajes de alivio de

dolor totales de 4 horas (TOTPAR) para Tapentadol (50 mg) con Metilnaltrexona (0.01 mg), con Metilnaltrexona (0.1 mg), y con Metilnaltrexona (1 mg).

[0053] La Figura 15 representa los puntajes de alivio del dolor por hora de 0-12, 0-8 y 0-4 horas para Tapentadol (50 mg) con Metilnaltrexona (0.01 mg), con Metilnaltrexona (0.1 mg), y con Metilnaltrexona (1 mg).

[0054] La Figura 16 representa cambios en la Δ media de los puntajes de alivio del dolor a las cuatro horas, a las ocho horas, y las doce horas para el Tapentadol (50 mg) con Metilnaltrexona (0.01 mg), con Metilnaltrexona (0.1 mg), y con Metilnaltrexona (1 mg).

[0055] La Figura 17 muestra la comparación del grado de constipación asociada con el Tapentadol (50 mg) con Metilnaltrexona (0.01 mg), con Metilnaltrexona (0.1 mg), y con Metilnaltrexona (1 mg).

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

[0056] Los términos "segundo fármaco" o "segundo analgésico" como son usados en esta invención significa que incluyen cualquier fármaco usado para aliviar el dolor, el fármaco es seleccionado del grupo que consiste de NSAID, acetaminofen, un análogo de GABA, un inhibidor de la reabsorción de Serotonina y Norepinefrina (SNRI), un donador de óxido nítrico que inhibe la Ciclo-oxigenasa-(COX), un agonista de HT y un inhibidor de la bomba de protones, tramadol, hidromorfona, faxeladol, axomadol, oxicodona, hidrocodona, fentanil, morfina, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos y varias otras clases de fármacos normalmente no

considerados como analgésicos son usados aquí para tratar síndromes de dolor neuropático; esos incluyen antidepresivos tricíclicos y anticonvulsivos.

[0057] El término "intervalo de banda" para propósitos de la presente invención se define como la diferencia de las mediciones de disolución *in vitro* de las formulaciones de liberación controlada cuando se compara el perfil (curva) de disolución obtenido por la formulación tras la conclusión del producto recubierto (antes del almacenamiento) y el perfil de disolución obtenido después de que el producto recubierto es expuesto a condiciones de almacenamiento acelerada, expresada como el cambio en el por ciento de agente activo liberado del producto recubierto en cualquier punto en el tiempo de disolución a lo largo de las curvas de disolución.

[0058] El término "antianalgesia" como se usa aquí significa la capacidad de alguna respuesta endógena para contrarrestar los efectos del fármaco analgésico exógeno.

[0059] El término "hiperexcitabilidad" como se usa aquí significa el estado o condición del efecto inusual o excesivamente excitables de un fármaco.

[0060] El término "dependencia física" como se usa aquí se refiere a un estado resultante del uso crónico de un fármaco o droga.

[0061] El término "tolerancia" como se usa aquí significa la tolerancia fisiológica o la tolerancia al fármaco comúnmente encontrada cuando un sujeto es tratado con un fármaco.

[0062] El término "que mejora" como se usa aquí significa que aumenta, apoya, hace avanzar y favorece la eficacia.

[0063] El término "reducir" como se usa aquí significa que atenúa, bloquea, inhibe y previene el efecto lateral.

[0064] El término "coadministración" como se usa aquí significa la administración de los dos compuestos al paciente dentro de un periodo de 24 horas. El término incluye la administración separada de los medicamentos, cada uno de los cuales contiene uno de los compuestos así como la administración simultánea si o no los compuestos están combinados en una formulación o si están en dos formulaciones separadas.

[0065] El término "agonista opioide o antagonista opioide" como se usa aquí significa cualquier entidad que produzca una respuesta biológica por la acción sobre receptores opioides. Esos incluyen pero no se limitan a agonista opioides útiles en la presente invención que incluyen pero no se limitan a, alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, axomadol, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetil butirato, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilentiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanil, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfan, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, narceina, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opium, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfan, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptacina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tapentadol, axamadol, y, tramadol, mezclas o sales de cualquiera de los anteriores.

[0066] El término "agonistas opioides que actúan bimodalmente" se usa para opioides que se unen a y activan protectores opioides tanto inhibidores como excitadores sobre neuronas nociceptivas las cuales median el dolor. La activación de los receptores inhibidores por los agonistas causa analgesia. La activación de los receptores excitadores por los agonistas da como resultado a una antianalgesia, hiperexcitabilidad, hiperanalgesia, así como el desarrollo de dependencia física, tolerancia y otros efectos laterales indeseables.

[0067] El término "antagonistas receptores opioides excitadores" se usa para opioides los cuales se unen a y actúan como antagonistas de receptores opioides excitadores pero no inhibidores sobre neuronas nociceptivas las cuales median el dolor. Es decir, que los antagonistas de receptores opioides excitadores son compuestos los cuales se unen a receptores opioides excitadores y bloquean selectivamente las funciones del receptor opioide excitador de los tipos nociceptivos de neuronas DRG a concentraciones de 1,000 a 10,000 veces menores que las requeridas para bloquear las funciones del receptor opioide inhibidor en esas neuronas.

[0068] El significado del término "forma de dosificación" como se usa aquí se define como una preparación o sistema farmacéutico en la cual se incluyen dosis de medicina o fármaco activo. Una forma de dosificación comprenderá, de manera deseable, por ejemplo, una forma de dosificación de liberación inmediata o una forma de dosificación de liberación lenta, incluyendo varias formas de liberación lenta, como la forma de dosificación de liberación controlada por ósmosis, forma de dosificación de liberación controlada por erosión, forma de

dosificación de liberación controlada por disolución, forma de dosificación de liberación controlada por difusión, núcleo de matriz de liberación controlada, núcleo de matriz de liberación controlada recubierto con al menos un recubrimiento de liberación lenta, forma de dosificación con recubrimiento entérico, una dosis sostenida, forma de dosificación rodeada por al menos un recubrimiento de liberación recargada, cápsulas, minitables, tabletas, micropartículas no recubiertas, micropartículas recubiertas con recubrimiento de liberación lento, micropartículas recubiertas con recubrimiento de liberación retardada o cualquier combinación de las mismas. Dentro del contexto de esta solicitud, las formas de dosificación descritas aquí significan una forma de dosificación como se definió anteriormente que comprende una cantidad efectiva de tapentadol para tratar a un paciente que necesite del mismo.

[0069] El término "dosis subóptima" como se usa aquí significa una dosis la cual se encuentra por debajo de la dosis óptima para este compuesto cuando se usa en la terapia de un solo compuesto.

[0070] El término "tratamiento de una enfermedad" como se usa aquí significa la administración y cuidado de un paciente que ha desarrollado la enfermedad, condición o trastorno, el propósito del tratamiento es combatir la enfermedad con la condición o trastorno. El tratamiento incluye la administración de los compuestos activos para eliminar la enfermedad, condición o trastorno así como aislar los síntomas o complicaciones asociadas con la enfermedad, condición o trastorno.

[0071] El término "forma de dosificación osmótica", "dispositivo de liberación osmótica", "forma de dosificación osmótica de liberación controlada", o "sistemas de liberación

extendida controlada por ósmosis" como se usa aquí se define como las formas de dosificación las cuales distribuyen de manera forzada tapentadol en su totalidad o en parte por la presión creada por ósmosis o difusión de fluido en un núcleo el cual fuerza al tapentadol a ser distribuido desde la forma de dosificación osmótica. El término "forma de dosificación osmótica", "dispositivo de liberación osmótica", o "forma de dosificación osmótica de liberación controlada", también abarca aquellas formas que, de manera deseable se ven recubiertas con al menos un "recubrimiento de liberación lenta".

[0072] El término "prevención de una enfermedad" como se usa aquí se define como la administración y cuidado de un individuo en riesgo de desarrollar la enfermedad antes de la aparición clínica de la enfermedad. El propósito de la prevención es combatir el desarrollo de la enfermedad, condición o trastorno, e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir o retrasar la aparición de los síntomas o complicaciones y para prevenir o retrasar el desarrollo de enfermedades, condiciones o trastornos relacionados.

[0073] El término "dolor y condiciones relacionadas con el dolor" como se usa aquí se define como cualquier dolor debido a condiciones médicas incluyendo el dolor neuropático, osteoartritis, artritis reumatoide, fiebre reumática, y dolor de espalda, musculoesquelético, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide juvenil, migrañas, dolor dental, dolores abdominales, dolor isquémico, dolor postoperatorio o debido a una condición anestésica o quirúrgica.

[0074] El término "material de liberación extendida" como se presenta en la fase particulada sólida interna y la fase continua sólida externa se refiere a uno o más polímeros

hidrofílicos y/o uno o más polímeros hidrofóbicos y/o uno o más de otros tipos de materiales hidrofóbicos como, por ejemplo, una o más ceras, alcoholes grasos, y/o éteres de ácido graso. El "material de liberación extendida" presente en la fase
5 particulada sólida interna puede ser el mismo o diferente del "material de liberación extendida" presente en la fase continua sólida externa.

[0075] El término "inhibidor de la bomba de protones" como se usa aquí significa cualquier agente activo que bloquee el
10 sistema enzimático hidrógeno / potasio adenosin trifosfatasa (la H⁺/K⁺ATPasa) de las células parietales gástricas incluyendo Omeprazol, Lansoprazol, Esomeprazol, Pantoprazol y Rabeprazol.

[0076] El término "agonista de 5-HT" como se usa aquí significa fármacos que actúan sobre el receptor de 5-HT
15 incluyendo el sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan, almotriptan y frovatriptan.

[0077] El término "liberación lenta" se aplica aquí a cualquier forma de liberación de una formulación que sea diferente a una liberación inmediata, donde la liberación del
20 ingrediente activo es de naturaleza lenta. Esto incluye varios términos usados de manera intercambiable en el contexto farmacéutico como liberación extendida, liberación retardada, liberación sostenida, liberación controlada, liberación sincronizada, liberación específica, liberación prolongada y
25 liberación dirigida, etc.

[0078] Un recubrimiento de "liberación inmediata" como se usa aquí, se define como un recubrimiento, el cual no tiene influencia sustancial o apreciable sobre la velocidad de liberación del tapentadol de una forma de dosificación *in vitro* o
30 *in vivo*. Los excipientes que comprenden el recubrimiento de

liberación inmediata no tienen liberación controlada, aumento de volumen, erosión, disolución, o propiedades de erosión o aumento de volumen sustanciales, lo cual significa que la composición del recubrimiento no tiene influencia sustancial sobre la velocidad de liberación del tapentadol.

[0079] El término "liberación controlada" como se usa aquí se define como la velocidad de liberación sustancialmente gradual del fármaco en la primera forma de dosificación de liberación controlada una vez al día o significa al menos la liberación controlada de una forma sustancialmente controlada por unidad de tiempo conducidas en vivo. La velocidad de liberación del fármaco es controlada por características de la forma de dosificación/o combinación con condiciones fisiológicas o ambientales más que por condiciones fisiológicas o ambientales solas.

[0080] El término "formas de dosificación de liberación controlada" o formas de dosificación que exhiben una "liberación controlada" de tapentadol como se usa aquí se define como las formas de dosificación administradas una vez al día que libera un fármaco a velocidad relativamente constante y proporciona concentraciones en plasma del fármaco activo que permanecen sustancialmente invariables con el tiempo desde el intervalo terapéutico del fármaco activo durante un periodo de aproximadamente 24 horas.

[0081] El término "formas de dosificación de liberación sostenida" o formas de dosificación que exhiben "liberación sostenida del fármaco" como se usa aquí se define como las formas de dosificación administradas una vez al día que proporcionan una liberación del fármaco suficiente para proporcionar una dosis terapéutica después de la administración, y entonces una liberación gradual durante un periodo de tiempo prolongado de

modo que la forma de dosificación de liberación sostenida proporciona beneficios terapéuticos durante un periodo de 24 horas.

[0082] El término "formas de dosificación de liberación extendida" o formas de dosificación que exhiben una "liberación extendida" del fármaco como se usa aquí se define como formas de dosificación administradas una vez al día que liberan lentamente el fármaco, de modo que las concentraciones en plasma del fármaco sea mantenidas a nivel terapéutico durante un periodo prolongado de tiempo de modo que la forma de dosificación de liberación sostenida proporcione beneficio terapéutico durante un periodo de 24 horas.

[0083] El término "microparticulado" o "micropartícula" como se usa aquí se define como la pluralidad de unidades que contiene un fármaco, como por ejemplo, microesferas, partículas esféricas, microcápsulas, partículas, micropartículas, gránulos, esferoides, perlas, pelotillas o esferoles.

[0084] El término "formas de dosificación de liberación prolongada" o formas de dosificación las cuales exhiben "liberación prolongada" del fármaco como se usa aquí se define como formas de dosificación administradas una vez al día que las cuales proporcionan la absorción del fármaco durante un periodo de tiempo más prolongado que una forma de dosificación de liberación inmediata y que proporciona beneficio terapéutico durante un periodo de 24 horas.

[0085] El término "bioequivalencia" se define como si existiera una probabilidad de aproximadamente 90% o mayor de que la biodisponibilidad (AUC) del tapentadol de acuerdo a lo determinado por métodos estándar sea de aproximadamente 80 hasta aproximadamente 125% de la segunda forma de dosificación

administrable oralmente que comprenda la misma dosis de tapentadol y que exista una probabilidad de aproximadamente 90% o mayor de que la concentración en plasma sanguíneo máximo (C_{max}) de tapentadol de acuerdo a lo medido por métodos estándar sea de aproximadamente 80 hasta aproximadamente 125% de la segunda forma de dosificación administrable oralmente.

[0086] El término "guía de la FDA" se refiere a la guía, Guía para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia Industriales aprobada por la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos al momento de presentar esta solicitud de patente.

[0087] El término "candidato para liberación sostenida" abarca todas las características de un fármaco que lo hacen candidato para formularse en un forma de liberación extendida como una vida media de eliminación corta y la de dosificación consecuente de más de una vez al día, un producto de una sola dosis dado de una forma extendida para alargar mejores resultados clínicos y evitar los efectos laterales asociados con la liberación inmediata, etc.

[0088] El término "formas de dosificación de liberación retardada" o formas de dosificación que exhiben una "liberación retardada" del fármaco como se usa aquí se define como formas de dosificación administradas una vez al día que no liberan sustancialmente el fármaco inmediatamente después de la administración sino un tiempo posterior. Las formas de dosificación de liberación retardada proporcionan un retraso de tiempo antes de comenzar la absorción del fármaco. Esas formas de dosificación serán recubiertas de manera deseable, de un recubrimiento de liberación retardada. Este retraso del tiempo, conocido como "tiempo de retraso" es diferente al término "tiempo de aparición" el cual representa la latencia, es decir, el tiempo requerido para que el fármaco alcance la concentración efectiva

mínima.

[0089] El término "historia de la dosis" como se usa aquí se define como la fluctuación pretendida de liberación del fármaco, por ejemplo, la liberación rápida del fármaco en un periodo de tiempo previo si importa la causa.

[0090] Las "formas de dosificación de absorción mejorada" o formas de dosificación las cuales exhiben una "absorción mejorada de fármaco" como se usa aquí se define como formas de dosificación que cuando son expuestas a condiciones similares, mostrarán mayor liberación y/o mayor absorción del fármaco en comparación con otras formas de dosificación con la misma o mayor cantidad de fármaco.

[0091] El término "agente de unión" como se usa en esta especificación, se refiere a cualquier aglutinante farmacéuticamente aceptable convencionalmente conocido como la polivinilpirrolidona, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, etil celulosa, polimetacrilato, alcohol polovinílico, ceras y similares. También pueden ser usadas mezclas de los agentes aglutinantes mencionados anteriormente. Los agentes aglutinantes preferidos son materiales solubles en agua como la polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular promedio en peso de 25,000 a 3,000,000. El agente aglutinante puede comprender de aproximadamente 0 hasta aproximadamente 40% del peso total del núcleo y, de manera preferible de aproximadamente 3% hasta aproximadamente 15% del peso total del núcleo. En una modalidad, el uso de un agente aglutinante en el núcleo es opcional.

[0092] El término "derivado farmacéuticamente aceptable" significa varios isómeros, enantiómeros, sales, hidratos, polimorfos, ésteres, etc. de tapentadol farmacéuticamente

equivalentes.

[0093] El término "formas de dosificación de liberación modificada" o formas de dosificación las cuales exhiben una "liberación modificada" del fármaco como se usa aquí se define como formas de dosificación cuyas características de liberación del fármaco en el curso del tiempo y/o ubicación están diseñadas para lograr objetivos terapéuticos o convenientes no ofrecidos por formas de dosificación de liberación inmediata. Las formas de dosificación de liberación modificada o formas de dosificación están diseñadas típicamente para proporcionar un incremento rápido en la concentración del plasma del fármaco, la cual permanece sustancialmente constante dentro del intervalo terapéutico del fármaco durante un periodo de al menos 24 horas. De manera alternativa, las formas de dosificación de liberación modificada serán diseñadas, de manera deseable para proporcionar un incremento rápido en la liberación del plasma del fármaco, la cual aunque puede no permanecer constante, declina a una velocidad tal que la concentración en plasma permanece dentro del intervalo terapéutico durante al menos un periodo de 24 horas.

[0094] El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad que produce una respuesta biológica en el mamífero incluyendo la cantidad subóptima.

[0095] El término "polímeros hidrofílicos" como se usa en esta especificación incluye pero no se limita a hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, sodio, carboximetil celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, alginato de amonio, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de calcio, alginato de propilenglicol, ácido algínico, alcohol polivinílico, povidona, carbómero, pectato de potasio, pectinato de potasio, etc.

[0096] El término "polímeros hidrofóbicos" como se usa en esta especificación incluye, pero no se limita a, etil celulosa, hidroxietil celulosa, copolímero de metacrilato de amonio (Eudragit RL.TM. o Eudragit RS.TM.), copolímeros de ácido metacrílico (Eudragit L.TM. o Eudragit S. TM.), copolímero de ácido metacrílico - éster etílico de ácido acrílico (Eudragit L 100 - 5.TM.), copolímero neutro de ésteres de ácido metacrílico (Eudragit NE 30D.TM.), copolímero de metacrilato de dimetilaminoetilo - ésteres de ácido metacrílico (Eudragit E 100.TM.), copolímeros de metil éter/anhídrido maleico, sus sales y ésteres (Gantrez.TM.) etc.

[0097] El "Tapentadol" como se usa aquí se define como al menos una forma del tapentadol elegida de base de tapentadol, los enantiómeros óptimamente activos individuales del tapentadol, como por ejemplo, las formas (+) o (-) del tapentadol, mezclas racémicas de los mismos, metabolitos activos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como por ejemplo, sales de adición de ácido o adición de base de tapentadol. Los ácidos comúnmente empleados para formar sales de adición de ácido son ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares, y ácidos orgánicos como el ácido p- toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido oxálico, ácido p- bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético, y similares. Los ejemplos de esas sales farmacéuticamente aceptables son el sulfato, pirosulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, fosfato monoácido, fosfato diácido, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutilato, caproato, heptanoato,

propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butin-1,4-dioato, hexin-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, sulfonato, xilensulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutilato, citrato, lactato, g-
 5 hidroxibutilato, glicolato, tartrato, metansulfonato, propansulfonato, naftalen-1-sulfonato, naftalen-2-sulfonato, mandelato y similares. Las sales de adición de base incluyen aquellas derivadas de bases inorgánicas, como por ejemplo,
 10 hidróxidos de amonio o metal alcalino o alcalinotérreo, carbonatos, bicarbonatos, y similares. Las bases útiles en la preparación de las sales de esta invención incluyen de este modo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio,
 15 bicarbonato de potasio, hidróxido de calcio, carbonato de calcio, y similares.

[0098] Un "recubrimiento de liberación intermedia", como se usa aquí, se define como un recubrimiento, el cual no tiene influencia sustancial o apreciable sobre la velocidad de liberación del fármaco de la forma de dosificación *in vitro* o *in vivo*. Los excipientes que comprenden el recubrimiento de liberación inmediata no tienen liberación controlada, aumento de volumen, erosión, disolución o propiedades de erosión y aumento de volumen sustanciales, lo cual significa que la composición de recubrimiento no tiene influencia sustancial sobre la velocidad de liberación del fármaco.

[0099] El término "forma de dosificación osmótica", "dispositivo de liberación osmótica", "forma de dosificación osmótica de liberación controlada", o "sistema de liberación extendida controlada por ósmosis" como se usa aquí se define como

formas de dosificación las cuales distribuyen de manera forzada el fármaco en su totalidad o en parte por la presión creada por ósmosis o difusión de fluido hacia un núcleo el cual obliga al fármaco a ser distribuido desde la forma de dosificación osmótica. El término "forma de dosificación osmótica", "dispositivo de liberación osmótica", o "forma de dosificación osmótica de liberación controlada", también abarca aquellas formas que serán, de manera deseable recubiertas con al menos un "recubrimiento que haga lenta la liberación".

[0100] Otros materiales hidrofóbicos que pueden ser empleados en la fase particulada sólida interna y/o la fase continua sólida externa incluyen, pero no se limitan a ceras como la cera de abejas, cera de carnauba, cera microcristalina, y ozoquerita; alcoholes grasos como el alcohol cetosteárilico, alcohol estearílico; alcohol cetílico, alcohol miristílico, etc.; y ésteres de ácidos grasos como el monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerol, monoglicéridos acetilados, triestearina, tripalmitin, ceras de ésteres de cetilo, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, etc.

[0101] La presente invención proporciona una forma de identificación oral que comprende al menos una forma de tapentadol, y al menos un antagonista, donde el antagonista mejora la eficacia del agonista opioide y reduce los efectos laterales adversos del agonista opioide. Esto es logrado colocando uno o más antagonistas de tapentadol dentro de la formulación de la dosis del producto farmacéutico de agente activo de modo que el antagonista esté biodisponible solo lo suficiente para mejorar la eficacia del tapentadol.

[0102] Las formas de dosificación orales de la presente comprenden una cantidad óptima o subóptima de al menos una forma del tapentadol, y al menos un antagonista donde el antagonista mejora la eficacia del tapentadol y reduce los efectos laterales adversos del tapentadol, y la forma de dosificación proporciona el alivio clínico efectivo durante al menos aproximadamente 12 horas cuando se administra a un paciente humano.

[0103] Las formas de dosificación orales de la presente comprenden una cantidad óptima o subóptima de al menos una forma del tapentadol, y al menos un antagonista donde el antagonista mejora la eficacia del tapentadol y reduce los efectos laterales adversos del tapentadol, y la forma de dosificación proporciona el alivio clínico efectivo durante hasta aproximadamente 24 horas cuando se administra a un paciente humano.

[0104] La presente invención proporciona un método de administración de una forma de dosificación oral que comprende una cantidad óptima o subóptima de al menos una forma del tapentadol, y al menos un antagonista, donde el antagonista mejora la eficacia del tapentadol y reduce los efectos laterales adversos del tapentadol. Esto es logrado colocando uno o más antagonistas del tapentadol dentro de la formulación de la dosis o coadministrado con el tapentadol y/o un segundo analgésico, de modo que el antagonista esté biodisponible solo lo suficiente para mejorar la eficacia del tapentadol.

[0105] La presente invención proporciona un método de administración de una forma de dosificación oral que comprende una cantidad óptima o subóptima de al menos una forma del tapentadol, y al menos un antagonista, donde el antagonista mejora la eficacia del tapentadol y reduce los efectos laterales adversos del tapentadol, y la forma de dosificación proporciona

alivio clínico efectivo durante al menos 12 horas cuando se administra a un paciente humano.

[0106] La presente invención proporciona un método de administración de una forma de dosificación oral que comprende una cantidad óptima o subóptima de al menos una forma del tapentadol, y al menos un antagonista, donde el antagonista mejora la eficacia del tapentadol y reduce los efectos laterales adversos del tapentadol, y la forma de dosificación proporciona alivio clínico efectivo durante hasta aproximadamente 24 horas cuando se administra a un paciente humano.

[0107] Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación que comprende al menos una forma del tapentadol y al menos un antagonista opiode, donde la forma de dosificación, tras la administración oral, da como resultado un perfil de eventos adversos el cual es mejor que el perfil de eventos adversos resultante de la administración de una forma de dosificación sin un antagonista opiode.

[0108] Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación que comprende al menos una forma del tapentadol y al menos un antagonista opiode, donde la forma de dosificación, tras la administración oral, da como resultado menor ocurrencia de disnea o vértigo de lo que resultaría de la administración de una forma de dosificación sin un antagonista opiode.

[0109] En una modalidad, la presente invención proporciona una forma de dosificación que comprende al menos una forma del tapentadol, y al menos un antagonista opiode, donde la forma de dosificación, tras la administración oral, da como resultado menos ocurrencia de náuseas que lo que resultaría de la administración de una forma de dosificación sin un antagonista

opiode.

[0110] En una modalidad, la presente invención proporciona una forma de dosificación que comprende al menos una forma del tapentadol, y al menos un antagonista opiode, donde la forma de dosificación, tras la administración oral, da como resultado menos ocurrencia de vómito que lo que resultaría de la administración de una forma de dosificación sin un antagonista opiode.

[0111] En una modalidad, la presente invención proporciona una forma de dosificación que comprende al menos una forma del tapentadol, y al menos un antagonista opiode, donde la forma de dosificación, tras la administración oral, da como resultado menos ocurrencia de cefalea que lo que resultaría de la administración de una forma de dosificación sin un antagonista opiode.

[0112] En una modalidad, la presente invención proporciona una forma de dosificación que comprende al menos una forma del tapentadol, y un antagonista opiode donde la forma de dosificación comprende de aproximadamente 25 hasta aproximadamente 800 mg de una forma del tapentadol.

[0113] Las formas de dosificación de la presente invención incluyen, pero no se limitan, un sistema de liberación transdérmica, un sistema de liberación de la mucosa oral, una composición de administración intranasal, una composición inyectable, y una composición oral sólida.

[0114] La presente invención es única debido a que el tapentadol está presente en un nivel tal que el antagonista opiode tiene acción antagonista selectiva de receptores opiodes excitadores, pero no inhibidores. Sin embargo, puesto que la forma de dosificación de la presente invención tiene un

antagonista opiode que desempeña el doble papel de mejorar la eficacia y reducir los efectos laterales adversos del tapentadol, el agonista opiode se vuelve efectivo cuando se administra a dosis reducidas las cuales en otras circunstancias serían subanalgésicas. Puede ser posible nombrar un efecto analgésico con dosis desde 10 a 100 veces menores de al menos un tapentadol que actúe bimodalmente con los antagonistas del receptor opiode excitador de la invención que cuando el tapentadol sea administrado solo. Esto se debe a que los antagonistas del receptor opiode excitador pueden mejorar la eficacia reduciendo los efectos laterales excitadores antianalgésicos del tapentadol. Por lo tanto, en ciertas modalidades preferidas de la invención, el tapentadol incluido en la forma de dosificación es proporcionado en una cantidad la cual es menor que la que habría sido administrada típicamente para afectar el efecto analgésico. En ciertas modalidades de la invención, el tapentadol es proporcionado de modo que la cantidad de tapentadol incluido en la forma de dosificación sea, por ejemplo, de aproximadamente 10 veces a 100 veces menor que la cantidad de tapentadol típicamente dosificado durante el intervalo de dosificación.

[0115] Los antagonistas opioides que pueden ser usados, pero no se limitan a, naloxona, naltrexona, diprenorfina, etorfina, dihidroetorfina, nalinefeno, ciclazacina, levalorfan, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos. En ciertas modalidades preferidas, el antagonista opiode es naloxona o naltrexona.

[0116] En una modalidad preferida, la relación agonista opiode como el tapentadol al antagonista opiode es 1:3. Es decir, que el antagonista opiode está presente en tres veces la cantidad de un agonista opiode. Se arribó a esta relación para acomodar el

antagonista opioide que desarrolla dos papeles, donde mejora la potencia analgésica del agonista opioide como del tapentadol y donde atenúa los efectos laterales y conviene evitar su abuso cuando se manejen de manera indebida las formas de dosificación.

5 [0117] En otras modalidades preferidas, la forma de dosificación o de liberación lenta proporciona una formulación que comprende un tapentadol y un antagonista opioide liberada durante un periodo de tiempo, de modo que cuando la forma de dosificación sea administrada a un humano, los niveles en sangre
10 del tapentadol se mantenga durante un periodo de dosificación a un nivel terapéuticamente efectivo, y el antagonista a un nivel suficiente para hacer disminuir los efectos laterales asociados con el tapentadol pero no suficiente para negar el efecto analgésico del tapentadol. La relación del tapentadol con el
15 antagonista es de aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 5000:1 en peso, de manera más preferible de aproximadamente 50:1 a 1000:1 y de manera aún más preferible de aproximadamente de 50:1 hasta aproximadamente 500:1. En otras modalidades preferidas de la invención la cantidad administrada de antagonista receptor
20 opioide es aproximadamente de 100 hasta 10000 menor que la cantidad del antagonista de receptor opioide administrado.

[0118] Las formas de dosificación oral de liberación lenta de acuerdo con la presente invención pueden ser formuladas usando los métodos estándar disponibles de un experto en la técnica. Por
25 ejemplo: Las tabletas de liberación lenta comprenden tapentadol y un antagonista en matriz de liberación lenta. La matriz de liberación lenta de esta invención puede incluir materiales hidrofílicos y/o hidrofóbicos, como gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas, materiales derivados de proteína; no significa
30 que sea exclusiva, y cualquier material hidrofóbico o material

hidrofílico farmacéuticamente aceptable que sea capaz de impartir la liberación lenta del tapentadol puede ser desplegada. El material hidrofóbico en la modalidad preferida incluye un polímero de acrílico farmacéuticamente aceptable, incluyendo pero sin limitarse a copolímeros de ácido acrílico y de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilatos de cianoetilo, poli(ácido acrílico), poli (ácido metacrílico), copolímero de acrilamida de ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, copolímeros de poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, poli(anhídrido de ácido metacrílico), y copolímeros de metacrilato de glicidilo. Para lograr el perfil de liberación deseado, puede ser necesario usar una combinación de dos copolímeros.

[0119] La presente invención usa alquil celulosas para lograr el perfil de liberación deseado. En una modalidad, la formulación usa etil celulosa aunque los expertos en la técnica fácilmente sustituirían un material alternativo y de sus sustitutos son abarcados en la presente invención.

[0120] Las dispersiones acuosas comercialmente disponibles de etil celulosa son Aquacoat.R® o Surelease.R® preparadas de acuerdo con técnicas estándar. Estas pueden ser mezcladas opcionalmente con un plastificante antes de su uso en un recubrimiento. Los ejemplos de plastificantes adecuados para los polímeros de acrílico de la presente invención, incluyen, pero no se limitan a ésteres de ácido cítrico como el citrato de trietilo NF XVI, citrato de tributilo, ftalato de dibutilo, y posiblemente 1,2-propilenglicol. Otros plastificantes que han probado ser adecuados para mejorar la elasticidad de las películas formadas de películas acrílicas como las soluciones de lata de Eudragit.R®

RL/RS incluyen polietilenglicoles, propileglicol, ftalato de dietilo, aceite de ricino, y triacetina. Un plastificante preferido de esta invención en dispersiones acuosas es el citrato de trietilo.

5 [0121] La presente invención contempla el uso del recubrimiento de película, en combinación con otros, para lograr una velocidad de liberación conducida in vitro deseada. Las formulaciones de recubrimiento de liberación lenta de la presente invención velocidad también puede incluir ingredientes como
10 aditivos de recubrimiento que no sean tóxicos, inertes y no adherentes.

[0122] Las formas de dosificación de la presente, que comprenden tapentadol y antagonista opioide pueden recubiertas opcionalmente con uno o más materiales para controlar la
15 liberación del agonista opioide que protegen la formulación. En una modalidad de esta invención, las formulaciones son recubrimientos que se proporcionan para permitir la liberación ya sea dependiente del pH o independiente del pH, tras la exposición a fluidos estomacales. El uso de un recubrimiento
20 sensible al pH sirve para liberar el tapentadol en las áreas elegibles del tracto gastrointestinal, de modo que el perfil de absorción sea capaz de proporcionar al menos aproximadamente 8 horas hasta aproximadamente 24 horas de efecto clínico al paciente. Sin embargo, cuando es usado un recubrimiento
25 insensible al pH, el recubrimiento es preparado de tal manera que facilite una liberación óptima del tapentadol sin importar los cambios de pH en el tracto GI. También es posible formular la presente invención de modo que una porción de la dosis sea liberada en un área elegida del tracto GI y el resto de la dosis
30 sea liberada en otra área elegida del tracto GI como el intestino

delgado.

[0123] Las formulaciones de acuerdo con la presente invención que utilizan recubrimientos sensibles al pH pueden usar entre otras cosas ingredientes como la casella, ftalato de acetato de celulosa (CAP), ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y copolímeros de éster de ácido metacrílico, zeina, y similares. Existe una familia de copolímeros sintetizados de metacrilato de dietilaminoetilo y otros ésteres metacrílicos neutros que se encuentran comercialmente disponibles como Eudragit R® de Rohm Tech, Inc. Existen varios tipos diferentes de Eudragit R® que aumentan de volumen a diferente pH y existen otros como Eudragit R® RL y el Eudragit RS® que se piensa aumentan de volumen en agua, y son insensibles al pH en una forma de dosificación.

[0124] En ciertas modalidades preferidas, el sustrato en una perla o una partícula de matriz en una tableta que contiene la combinación del tapentadol y el antagonista opioide se recubre con un material hidrofóbico como la alquilcelulosa o un polímero acrílico o una combinación de los mismos. El recubrimiento de acuerdo con esta invención puede ser una solución o dispersión orgánica o acuosa y abarcar de aproximadamente 2 hasta aproximadamente el 25% del peso del sustrato para lograr un perfil de liberación sostenida deseado.

[0125] La composición de acuerdo con la invención puede ser presentada, por ejemplo, como gránulos, esferoides, pelotillas, micropartículas, cápsulas, parches, tabletas, saquitos, suspensiones de liberación controlada, o cualquier otra forma de dosificación adecuada que esos incorpore como gránulos, esferoides, pelotillas o micropartículas.

[0126] Uno o más ingredientes activos en la combinación de acuerdo con la presente invención pueden ser incorporados de manera adecuada en una matriz. Esta puede ser cualquier matriz, conocida por un experto en la técnica, que proporcione la liberación lenta del tapentadol duarte al menos un periodo de 12 horas y que preferiblemente proporcione velocidades de disolución conducidas in vitro y velocidades de absorción conducidas en vivo del tapentadol dentro de los intervalos terapéuticamente efectivos. La combinación de acuerdo con la presente invención puede usar preferiblemente de liberación lenta.

[0127] La matriz de liberación lenta empleada en la combinación de esta invención también puede contener otros ingredientes farmacéuticamente aceptables que son convencionales en la técnica farmacéutica como diluentes, lubricantes, aglutinantes, adyuvantes de granulación, colorantes, saborizantes, tensoactivos, ajustadores de pH, antiadherentes y deslizantes, por ejemplo sebacato dibutilo, hidróxido de amonio, ácido oleico y sílice coloidal. Cualquier diluyente conocido por ejemplo celulosa microcristalina, lactato y fosfato de calcio puede ser usado para preparar esta combinación. Los lubricantes adecuados son por ejemplo estearato de magnesio y estearil fumarato de sodio. Los agentes aglutinantes adecuados hidroxipropil metilcelulosa, polividona y metil celulosa. Los agentes desintegrantes adecuados son almidón, almidón glicolato de sodio, crospovidona y croscarmelosa sódica.

[0128] Los activos de superficie que son adecuados para esta invención son Poloxamer 188.RTM, polisorbato 80 y laurel sulfato de sodio. Los adyuvante de flujo adecuados para esta invención con talco y sílice anhídrida coloidal. Igualmente, los

polímeros solubles en agua adecuados que pueden ser usados para preparar la matriz son polietilen glicoles con pesos moleculares en el intervalo de 1000 a 6000. La combinación que comprende el tapentadol de liberación lenta de acuerdo con la invención puede
 5 convenientemente ser recubierta como película usando cualquier material de recubrimiento de película convencional y la técnica farmacéutica, pero preferiblemente es usado un recubrimiento de película acuoso.

~~[0129] La forma de dosificación oral de la presente invención puede incluir además, además del tapentadol y antagonista, un segundo analgésico que puede o no ser sinérgico con el tapentadol. El segundo analgésico es seleccionado del grupo que consiste de NSAID, acetaminofen, un análogo de GABA, un inhibidor de la reabsorción de Serotonina y Norepinefrina
 10 (SNRI), un donador de óxido nítrico que inhibe la Ciclooxigenasa (COX), un agonista de HT y un inhibidor de la bomba de protones, tramadol, hidromorfona, faneladol, axomadol, oxicodona, hidrocodona, fentanil, morfina, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos. Ellos incluyen
 15 cualquier fármaco usado para aliviar el dolor, incluyendo el paracetamol (acetaminofen), ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, cetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprocina, pramoprofeno, muprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindac, tolmetin, zomepirac, tiopinac, zidometacina, acetmetacina, fentiazac, clidnac, oxpinac, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam o isoxicam, y similares. Las dosis útiles de esos
 20
 25
 30~~

~~fármacos son bien conocidas por aquellos expertos en la técnica. Otras clases de fármacos normalmente no considerados analgésicos son usados para tratar síndromes de dolor neuropático, esos incluyen antidepresivos tricíclicos y anticonvulsivos. Más~~
5 ~~aún los fármacos adicionales incluyen antitusivos, expectorantes, descongestionantes, fármacos, antihistamínicos, anestésicos locales, y tipos similares.~~

~~[0130] En ciertas modalidades preferidas de la invención, la forma de dosificación oral de liberación lenta comprende~~
10 ~~tapentadol y un antagonista opiáceo en combinación con acetaminofen. Es posible que la formulación de liberación lenta preparada de acuerdo con la presente invención incluya una amplia variedad de dosis de acetaminofen, fácilmente conocidas por un experto en la técnica, como dosis diferentes a las dosis de 50~~
15 ~~650 mg, pero que sean liberadas en una forma de liberación lenta durante un intervalo de dosificación más prolongado, de más de 8 horas o más.~~

[0131] Las combinaciones en cuanto a esta invención pueden comprender una matriz de liberación normal que tenga un
20 recubrimiento de liberación lenta. Preferiblemente la combinación comprende esteroides recubiertos con película que contiene el ingrediente activo y un agente esferonizante. El agente esferonizante puede ser cualquier material farmacéuticamente aceptable que pueda ser esferonizado junto con el ingrediente
25 activo para formar esteroides. Un agente esferonizante preferido de acuerdo con esta invención es la celulosa microcristalina. La celulosa microcristalina usada puede ser, de manera adecuada, por ejemplo, Avicel PH 101 o Avicel PH 102 (Marcas Comerciales, FMC Corporation). Los esferoides pueden contener opcionalmente otros
30 ingredientes farmacéuticamente aceptables convencionales de la

técnica farmacéutica como aglutinantes, agentes el volumen y colorantes. Los aglutinantes adecuados pueden incluir polímeros solubles en agua, hidroxialquil celulosas solubles en agua como la hidroxipropilcelulosa o polímeros insolubles en agua (los
5 cuales también pueden contribuir a las propiedades de liberación controlada) como polímeros o copolímeros por ejemplo etilcelulosa. Los ejemplos para el aumento de volumen adecuado incluye la lactosa.

[0132] Los esferoides son recubiertos con un material el
10 cual permite la liberación de un ingrediente activo a una velocidad lenta en un medio acuoso. Los materiales de recubrimiento de liberación lenta que pueden ser usados en esta invención incluyen cera y polímeros insolubles en agua como polimetilacrilatos (por ejemplo, los polímeros Eudragit) o
15 celulosas insolubles en agua, particularmente etilcelulosa. Opcionalmente, pueden ser incluidos polímeros solubles en agua como la polivinilpirrolidona o celulosas solubles en agua, como la hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa. Opcionalmente pueden ser agregados otros agentes solubles en agua
20 como el polisorbato 80.

[0133] Además en una modalidad alternativa, también puede ser incluido un agente mejorador del flujo en la membrana o el recubrimiento de liberación lenta puede incluir uno o más de los polímeros descritos anteriormente. El agente que mejora el flujo
25 puede incrementar el volumen de fluido incluido en el núcleo para permitir que la forma de dosificación disperse sustancialmente todo el tapentadol a través del pasaje y/o la membrana porosa. El agente que mejora el flujo puede ser un material soluble en agua o un material entérico. Los ejemplos de materiales preferidos que
30 no útiles como mejoradotes de flujo incluyen pero no se limitan a

cloruro de sodio, cloruro de potasio, sucrosa, sorbitol, manito, polietilenglicoles (PEG), propilen glicol, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, ftalato de acetato de celulosa, alcoholes polivinílicos, copolímeros de ácido metacrílico, poloxámeros (tales como LUTROL F68, LUTROL F127, LUTROL F108 los cuales se encuentran comercialmente disponibles de BASF) y mezclas de los mismos. Un mejorador del flujo preferido usado en esta invención es el PEG 400.

[0134] El mejorador de flujo también puede ser un fármaco miscible/soluble en agua como el Tapentadol o sus sales farmacéuticamente aceptables, o el mejorador de flujo puede ser un fármaco que sea soluble bajo condiciones intestinales. Si el mejorador del flujo es un fármaco, la composición farmacéutica de la presente tiene una ventaja adicional de proporcionar una liberación inmediata del fármaco que ha sido seleccionado como mejorador del flujo. Este agente mejorador del flujo se disuelve o lixivia desde la membrana o recubrimiento de liberación sostenida para formar canales en la membrana o recubrimiento de liberación sostenida, lo que permite que el fluido entre al núcleo y disuelva el ingrediente activo. En la modalidad preferida, el agente mejorador del flujo comprende de aproximadamente 0 hasta aproximadamente 40% del peso total del recubrimiento, de manera más preferible de aproximadamente 2% hasta aproximadamente 20% del peso total del recubrimiento.

[0135] Un excipiente comúnmente conocido como plastificante también puede ser usado para preparar la membrana o recubrimiento de liberación lenta. Algunos plastificantes comúnmente conocidos incluyen pero no se limitan a adipato, azelato, enzoato, citrato, estearato, isoebucato, sebacato,

citrato de trietilo, citrato de tri-n-butilo, citrato de acetil tri-n-butilo, ésteres de ácido cítrico, y todos aquellos descritos en la Encyclopedia of Polymer Science and Technology, Vol. 10 (1969), publicada por John Wiley & Sons. Los

5 plastificantes preferidos son triacetina, monoglicérido acetilado, aceite de semilla de uva, aceite de oliva, aceite de ajonjolí, acetiltributilcitrato, acetiltriethylcitrato, glicerín sorbitol, dietiloxalato, dietilmalato, dietilfumarato, dibutylsuccinato, dietilmalonato, dioctylftalato,

10 dibutylsebacato, triethylcitrato, tributylcitrato, gliceroltributirato y similares. Aunque la cantidad exacta usada depende del tipo de plastificante usado, típicamente son usadas cantidades de aproximadamente 0 hasta aproximadamente 25%, y de manera más preferible de aproximadamente 2% hasta aproximadamente

15 15% del plastificante puede ser usado sobre la base del peso total de la membrana o recubrimiento de liberación sostenida.

[0136] Generalmente, la membrana o recubrimiento de liberación lenta del núcleo comprenderá de aproximadamente 1% hasta aproximadamente 20%, de manera preferible de

20 aproximadamente 2% hasta aproximadamente 10% sobre la base del peso total del núcleo y el recubrimiento.

[0137] La membrana o recubrimiento de liberación que rodea el núcleo puede comprender además un pasaje que permita la liberación controlada del fármaco desde el núcleo en una

25 modalidad preferida. Como se usa aquí, el término pasaje incluye una abertura, orificio, hoyo, agujero, área delimitada o un elemento perforable como un tapón de gelatina que se erosiona para formar un pasaje osmótico para la liberación del tapentadol de la forma de dosificación. Los pasajes usados de acuerdo con la

30 presente invención son bien conocidos y son descritos en las

Patentes Estadounidenses Nos. 3,845,770; 3,916,899; 4,034,758; 4,077,407; 4,783,337 y 5,071,607.

[0138] Los siguientes ejemplos se muestran para ilustrar la invención relacionada con 1) una forma de dosificación que comprende una cantidad óptima y subóptima de al menos una forma de tapentadol y al menos un antagonista opioide, 2) una forma de dosificación de liberación lenta que comprende una cantidad óptima o subóptima de al menos una forma de tapentadol y al menos un antagonista opioide, y 3) una composición farmacéutica que comprende una cantidad óptima o subóptima de al menos una forma de tapentadol y al menos un antagonista opioide, y al menos un fármaco analgésico adicional. Se pretende que todas las formulaciones mejoren la potencia analgésica y/o reduzcan uno o más de los efectos adversos.

[0139] Los ejemplos ilustran además un método para tratar el dolor y condiciones relacionadas con el dolor mediante la administración a un paciente que necesite de lo mismo, una cantidad óptima o subóptima de al menos una forma de tapentadol y al menos un antagonista opioide para mejorar la potencia analgésica y/o atenuar uno o más efectos adversos del tapentadol y un método para tratar el dolor y condiciones relacionadas con el dolor mediante la administración a un paciente que necesite del mismo, un tapentadol de liberación lenta y un segundo analgésico. El experto en la técnica sabrá que las formas de dosificación y los métodos de administración pueden ser modificados usando otras técnicas conocidas en la técnica.

EJEMPLO 1

TABLA 1	
50 mg de tapentadol de liberación lenta	
Tapentadol HCl	50
Eudragit RSPO	88
Etilcelulosa	4.5
Alcohol estearílico	35
Total	177.5
Pelotillas de Naltrexona	
Naltrexona HCl	1
Eudragit RSPO + Eudragit RLPO (6:1)	80
Acido esteárico	50
Total	131
Dosis de Tapentadol de Liberación Lenta y Naltrexona de Liberación Lenta	
Pelotillas de Tapentadol	177.5
Pelotillas de Naltrexona	131
Total	308.5

Proceso de Elaboración:

[0140] El Clorhidrato de Tapentadol, Eudragit y ETHOCEL mezclados juntos en un mezclador. A la mezcla bien mezclada, se agrega alcohol estearílico molido y el contenido es mezclado perfectamente junto y alimentado a un extrusor y posteriormente a un granulador. Los gránulos son seleccionados y tamizados para obtener los gránulos de tapentadol requeridos. En paralelo, se prepararon pelotillas de naproxeno siguiendo un procedimiento similar, las cápsulas finales que comprenden tapentadol y Naltrexona fueron preparadas llenando la cantidad requerida de

gránulos de tapentadol y gránulos de naltrexona.

EJEMPLO 2

5

TABLA 2	
100 mg de Tapentadol de Liberación Lenta	
Núcleo	Cantidad mg
Tapentadol HCl	100.0
Alcohol Polivinílico	2.0
Dióxido de Silicio Coloidal (Abrosil® 200)	1.0
Esteril Fumarato de Sodio	1.0
Agua*	C.S

10

15

Peso del Núcleo	104.0
Recubrimiento	
Etilcelulosa (Ethocel® PR 100)	9.20
Polivinilpirrolidona (Kollidon® 90F)	4.14
Sebacato de Dibutilo	2.66
Alcohol Desnaturalizado*	C.S

20

25

[0141] Preparación del Núcleo; El Tapentadol HCl y el dióxido de silicio coloidal fueron mezclados y pasados a través de un tamiz de 1.0 mm. El alcohol polivinílico fue disuelto en agua purificada. El tapentadol HCl y el polvo de dióxido de silicio coloidal fue granulado con la solución acuosas de alcohol polivinílico en un granulador de lecho fluidizado, Glatt GPCGl y entonces secado. Después de la granulación, los gránulos fueron mezclados con estearil fumarato de sodio y entonces mezclados a través de un tamiz de 1.0 mm. La mezcla fue entonces comprimida en núcleos de tableta usando un Manesty Betapress.

30

Preparación del Recubrimiento;

[0142] El alcohol etílico y el isopropanol en cantidad apropiada fueron pesados y mezclados juntos. Se agregaron sebacato de dibutil y etilcelulosa y se disolvieron en alcohol etílico y alcohol isopropílico con agitación constante con el agitador impelente, Coframo RZR1 y se agregó polivinilpirrolidona. La solución fue agitada hasta que todos los componentes fueron disueltos. La solución se hizo pasar a través de un homogenizador a alta presión.

[0143] Los núcleos de tableta fueron recubiertos usando la solución de recubrimiento en una bandeja de recubrimiento perforada, de 36" O'Hara Labcoat I11, Vector LCDS. Los parámetros de recubrimiento se ilustran en la Tabla 3;

15	TABLA 3	
	Parámetros de Recubrimiento	
	Temperatura de Entrada:	48.5 - 49.5' C
	Temperatura de Salida:	38.5 - 39.5' C
	Temperatura del Lecho:	37.5 - 38.5' C
20	Velocidad de Rocío:	300g/minuto
	Agua Atomizante / Patrón:	25/25 psi
	Distancia del Canal / Lecho:	6 pulgadas (15.24 centímetros)
25	Distancia entre caminos	6 pulgadas (15.24 centímetros)
	Velocidad de la Bandeja:	12 rpm
	Diámetro de la Cantidad de Recubrimiento:	
30	Espesor:	6 mm
	Altura de la copa:	4.65 mm
	Superficie:	1.02 mm
	Porcentaje:	112 mm²
	Cantidad:	16 mg

ESTUDIOS DE DISOLUCION

[0144] Las tabletas que comprenden tapentadol de liberación y al menos un excipiente farmacéutico, formulado de acuerdo con el Ejemplo 1 fueron evaluadas para los perfiles de disolución con un aparato de canasta USP de malla 10 de acuerdo con las siguientes condiciones en la Tabla 4;

TABLA 4	
Condiciones del Estudio de Disolución	
Aparato	Canasta USP de Malla 10
Medios de Disolución	Acido Clorhídrico 0.1 N
Volumen del Recipiente	900 ml
Temperatura	37'-38"C
Longitud de Onda	271 nm
Medición de la Célula de Flujo	1 CM
Velocidad	75 RPM
Tiempo de Ensayo	900 minutos
Intervalo para el Muestreo	30 Minutos

[0145] La composición de la presente invención exhibe un perfil de disolución *in vitro* (medido usando el método de canasta USP a 75 rpm en 900 ml de HCl 0.1 N a 37 grados C) de modo que después de 2 horas, de aproximadamente 0% hasta aproximadamente 30% (en peso) de tapentadol sea liberado, después de 4 horas, de aproximadamente 5% hasta aproximadamente 55% (en peso) de tapentadol sea liberado, después de 12 horas, más de aproximadamente 50% (en peso) de tapentadol sea liberado, y después de 24 horas, más de aproximadamente 80% (en peso) de tapentadol sea liberado.

[0146] Más aún, la composición de la presente invención exhibe un perfil de disolución *in vitro* (medido usando el método de canasta USP a 75 rpm en 900 ml de HCl 0.1 N a 37 grados C) de modo que después de 2 horas, de aproximadamente 0% hasta 5 aproximadamente 30% (en peso) de tapentadol sea liberado, después de 4 horas, de aproximadamente 5% hasta aproximadamente 22% (en peso) de tapentadol sea liberado, después de 6 horas, de aproximadamente 15% hasta aproximadamente 38% (en peso) de tapentadol sea liberado, y después de 8 horas, más de 10 aproximadamente 40% (en peso) de tapentadol sea liberado.

[0147] Además, la composición de la presente invención exhibe un perfil de disolución *in vitro* (medido usando el método de canasta USP a 75 rpm en 900 ml de HCl 0.1 N a 37 grados C) de modo que después de 2 horas, de aproximadamente 2% hasta 15 aproximadamente 10% de tapentadol sea liberado, después de 4 horas, de aproximadamente 12% hasta aproximadamente 20% de tapentadol sea liberado, después de 6 horas, de aproximadamente 30% hasta aproximadamente 38% de tapentadol sea liberado, y después de 8 horas, de aproximadamente 48% hasta aproximadamente 20 56% de tapentadol sea liberado, después de 10 horas, de aproximadamente 64% hasta aproximadamente 72% de tapentadol sea liberado, después de 12 horas, más de aproximadamente 76% de tapentadol sea liberado.

25 **EJEMPLO 3: COMBINACION DE PREGABALINA**

TABLA 5	
Combinación de Pregabalina	
Mg de Primer Ingrediente Activo / Tableta	

5	Clorhidrato de Tapentadol	100
	Lactosa	65
	Etil celulosa	16
	Alcohol cetoestearílico	43
	Estearato de magnesio	2
	Talco	4
	Hidroxietil celulosa	
	Agua	cs
10	Recubrimiento	
	Hidroxipropilmetilcelulosa	0.75
	Hidroximetilcelulosa	3.75
	Opaspray	2.6
	PEG 400	0.6
	Talco	0.3
	Agua	c.s
	Segundo Ingrediente Activo	
20	Pregabalina	250
	Povidona K 30 USP	1
	Lactosa	25
	Almidón Glicolato de Sodio	7.5
	Poloxamer 188	3
	HPMC	1.5
	PEG 8000	0.4
25		
	Dióxido de Titanio	0.4
	Cera	0.2
30		

EJEMPLO 4: COMBINACION DE NAPROXENO

TABLA 6	
Combinación de Naproxeno	
mg de Primer Ingrediente Activo / Tableta	
5	Clorhidrato de Tapentadol100
	Lactosa65
	Etil celulosa16
	Alcohol cetoestearílico43
10	Estearato de magnesio2
	Talco4
	Hidroxietil celulosa
	Aguacs
Recubrimiento	
15	Hidroxipropilmetilcelulosa0.75
	Hidroximetilcelulosa3.75
	Opaspray2.6
	PEG 4000.6
	Talco0.3
20	Aguac.s
Segundo Ingrediente Activo	
	Naproxeno250
	Povidona K 30 USP1
25	Lactosa25
	Almidón Glicolato de Sodio7.5
	Poloxamer 1883
	HPMC1.5
	PEG 80000.4
	Dióxido de Titanio0.4
30	Cera0.2

naproxeno de liberación lenta

~~[0148] La combinación que comprende un clorhidrato de tapentadol y naproxeno de liberación lenta fue elaborada en dos fases usando el proceso de elaboración y recubrimiento estándar. En la fase I, el clorhidrato de tapentadol fue formulado en un núcleo el cual fue recubierto adicionalmente con recubrimiento de liberación lenta para obtener núcleos de tapentadol de liberación lenta. En la Fase II el núcleo de clorhidrato de tapentadol de liberación lenta fue cubierto preparado anteriormente fue recubierto con una capa de liberación inmediata que comprende naproxeno. Los detalles se dan más adelante.~~

~~[0149] **Fase I:** preparación del Núcleo; el Tapentadol HCl es mezclado con celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal y un o una mezcla de una carga y granulado usando un método adecuado conocido en la técnica usando una solución aglutinante que comprende Polivinilpirrolidona o alcohol polivinílico. El clorhidrato tapentadol granulado fue secado y tamizado. Este es lubricado además usando aceite vegetal hidrogenado con o sin deslizante. La mezcla lubricada es comprimida en tabletas usando una máquina de compresión.~~

~~[0150] Solución de recubrimiento y Recubrimiento: La solución de recubrimiento es preparada usando la dispersión acuosa de polímero permeable en agua e insoluble en agua de Etilcelulosa con polímero soluble en agua de Polivinilpirolidona o hidroxipropil metil celulosa. La mezcla de polietilenglicol preparada usando el agitador impelente y la misma es homogenizada usando un homogenizador adecuado. Las tabletas del núcleo son recubiertas usando un homogenizador adecuado. Las tabletas de núcleo son recubiertas usando solución de recubrimiento usando un~~

recubridor estándar como el recubridor de bandeja de O'Hara con la punta colocada a 4 pulgadas (10.16 centímetros) a una velocidad de rocío de 25 mL/cañon/min, temperatura de exhaustación de aproximadamente 45°C, una presión de atomización de 10-35 psi (0.7031 – 2.46 kgF/cm²) a una velocidad de la bandeja de 5-8 rpm, usando un flujo de aire de 350 CFM (980 cm³ por minuto).

[0151] **Fase II:** En la fase II, es preparada la formulación de naproxeno usando un método de granulación conocido en la técnica y entonces mezclada con desintegrante y lubricante.

[0152] **Formulación Final:** La tableta de liberación lenta del Tapentadol preparadas en la fase I son recubiertas con mezcla lubricada de formulación de Naproxeno usando la máquina de recubrimiento por compresión donde las tabletas de liberación lenta del Tapentadol son usadas como núcleo y una capa inmediata de formulación de Naproxeno forma una capa externa.

[0153] El recubrimiento de naproxeno fue aplicado a tabletas de 100 mg de clorhidrato de tapentadol descubiertas usando el recubridor mencionado anteriormente. Solo estas tabletas de 100 mg de clorhidrato de tapentadol recubiertas con un sello de cubiertas con naproxeno, se efectuó un recubrimiento de color usando un recubrimiento similar. El rocío se efectuó a una temperatura de 46-47°C, presión de atomización de 40-60 psi (2.81 – 4.21 kgF/cm²) a una velocidad de rocío de 180 gramos por minuto/tres canales. La velocidad de la bandeja puede ser de 4-8 rpm y el volumen de aire de 1000 ± 100.

[0154] Finalmente, las tabletas recubiertas con color fueron opcionalmente secadas y pulidas usando cera de Cindrella y las tabletas finales terminadas fueron envasadas en botellas de HDPE con un desecante adecuado y sometidas a estudios de

~~estabilidad y clínicos apropiados. Fueron conducidos estudios de disolución para *in vitro* determinar el perfil de disolución *in vitro* del clorhidrato de tapentadol en la combinación de acuerdo a las condiciones listadas en la tabla 6. En el ejemplo 1, usamos una combinación que comprende 100 mg de tapentadol y 250 mg de naproxeno de liberación lenta.~~

EJEMPLO 5

[0155] En otro ejemplo más, la invención describe una composición farmacéutica la cual puede ser usada efectivamente en el tratamiento del dolor y enfermedades relacionadas con el dolor, donde las composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva del tapentadol de liberación lenta y clorhidrato de naltrexona a un paciente que necesite de la misma, puede ser formulada en otras maneras. Por ejemplo, la combinación que comprende un tapentadol de liberación lenta y un antagonista opioide como clorhidrato de naltrexona fue preparada como una tableta bicapa como se ejemplifica a continuación:

Capa 1:

Tapentadol HCl	100 mg
Celulosa microcristalina	10-25%
Alcohol polivinílico	3-5%
Etilcelulosa (5-20 cp)	10-20%
Hidroxietilcelulosa	5-15%
Dióxido de silicio coloidal	2-5%
Estearil fumarato de sodio	1-2%

Capa 2:

Clorhidrato de naltrexona	1 mg
Celulosa microcristalina	5-20%
Povidona	10-15%

Croscarmelosa sódica 5-10%

Estearato de magnesio 0.5-2%

[0156] Preparación de la capa 1: El clorhidrato de tapentadol, la celulosa microcristalina y el dióxido de silicio coloidal fueron granulados con alcohol polivinílico y secados. Los gránulos secos son mezclados con etilcelulosa e hidroxietilcelulosa y lubricados con Estearil fumarato de Sodio.

[0157] Preparación de la capa 2: el Clorhidrato de naltrexona mezclado con la celulosa microcristalina y fue granulado con povidona. Los gránulos son secados y mezclados con croscarmelosa sódica y finalmente lubricados con Estearato de Magnesio.

[0158] Composición: La capa 1 y la capa 2 son cargadas en la tolva de la máquina de compresión giratoria bicapa y comprimidas con la dureza deseada.

EJEMPLO 6

[0159] Una forma de dosificación que comprende tapentadol y clorhidrato de naltrexona fue preparada de acuerdo con la forma de la tabla 7.

Tabla 7

TABLA 6	
Formulación micelar de Morfina	
Ingrediente	Cantidad en gramos
Tapentadol	50
Clorhidrato de naltrexona	1
Polioxietileno-9-lauril éter	9
Glicerina	12
Fenol	10
Lauril sulfato de Sodio	8
Glicolato de Sodio	6
Alcohol absoluto	40
Agua*	200
Peso total	136

*Removido durante el proceso

[0160] **Proceso de fabricación:** El hidroclorato de tapentadol, el clorhidrato de naltrexona, el polioxietilen-9-lauril éter, la glicerina, el fenol, el lauril sulfato de Sodio, el glicolato de Sodio mezclados todos en alcohol absoluto agitando perfectamente en un agitador automático y diluidos con agua para preparar 200 ml de solución micelar.

EJEMPLO 7

TABLA 8	
Capa de tapentadol-naltrexona	Cantidad en miligramos
Clorhidrato de Tapentadol	50
Clorhidrato de naltrexona	1
Povidona	6
Triacetina	2
Eudragit RS30D	12
Lactosa	60
Talco	3
Estearato de magnesio	1.5
Alcohol Estearílico	15
Agua	60
Recubrimiento de sellado	

Opadry blanco Y-5-7068	2.5
Agua	15
Peso final de la tableta	167.5

[0161] **Proceso de elaboración:** El Eudragit y la Triacetina fueron mezcladas juntas para preparar una disolución

en la cual se disolvió el hidrocloreto de naltrexona. La solución fue aplicada sobre una mezcla de oxicodona HCl, lactosa y Povidona en un granulador de lecho fluido, mililitro a mililitro y se aplicó alcohol estearílico en la graulación. La granulación fue enfriada y mezclada con estearato de magnesio y talco y comprimida. Las tabletas comprimidas que comprenden tapentadol HCl e hidrocloreto de naltrexona fueron recubiertas con un recubrimiento de sellado opcional.

EJEMPLO 8

10	TABLA 9	
	Perlas de Tapentadol	
	Perlas de Tapentadol	Cantidad unitaria mg
	Tapentadol HCl	50
	Polivinilpirrolidona	4
	Perlas inertes	20
15	Eudragit RS30	2
	Lactosa	15
	Opadry II (Colorcon)	5
	Aqua	35
20	Recubrimiento de liberación lenta	
	Eudragit RS30+Eudragit RL30D (9.5:1)	5.12
	Citrato de etilo (Aldrich W308307)	1.01
	Talco	1.77
25	Opadry II (Colorcon)	5.5
	Agua	8
	Peso de la perla de tapentadol	125.4
	Perlas de Naltrexona	
30	Naltrexona HCl	1
	Esferas de azúcar NF (Cranbury, NJ)	75
	Talco	10
	Polivinilpirrolidona (Plasdona 28-32)	0.95
	Agua	25
	Opadry II (Colorcon)	5

5

Opadry II (Colorcon)	5
Agua	45
Peso de las perlas de Naltrexona	
Perlas de Tapentadol HCl	125.4
Perlas de Naltrexona HCl	127.98
Peso total	252.38

***Removida mientras se procesaba**

10

Opadry II (Colorcon)	5
Agua	45
Peso de las perlas de Naltrexona	
Perlas de Tapentadol HCl	125.4
Perlas de Naltrexona HCl	127.98
Peso total	252.38

***Removida mientras se procesaba**

15

20

[0162] **Proceso de elaboración:** Las perlas de tapentadol HCl y las perlas mejoradoras de naltrexona HCl fueron preparadas de acuerdo con la fórmula en la tabla 1. Específicamente el tapentadol y la polivinilpirrolidina fueron disueltos en agua y mezcladas con otros antes de aplicar a las perlas de azúcar a 60°C usando procedimientos estándar. Las perlas de tapentadol fueron recubiertas con una solución de recubrimiento que comprende Eudragit, Citrato de etilo, y una dispersión de talco. Las perlas de naltrexona fueron preparadas mezclando todos los constituyentes en el mezclador. La mezcla fina fue granulada con agua, extruída en el extrusor a un tamaño deseado y clasificada

por medio de un tamiz. Las perlas de clorhidrato de naltrexona tamizadas fueron recubiertas con una solución de recubrimiento preparada disolviendo Eudragit RS30D, Polisorbato 20, Tributil Citrato de Acetilo (ATBC) y talco dispersante. Las perlas fueron
5 secadas e incorporadas en cápsulas junto con las perlas de tapentadol HCl y perlas de naltrexona mejoradoras para preparar la forma de dosificación que comprende tapentadol y la cantidad de un antagonista opioide efectiva para mejorar la potencia analgésica del tapentadol y una cantidad de clorhidrato de
10 naltrexona efectiva para reducir el abuso del tapentadol. Las perlas mejoradoras y las perlas antiabuso de clorhidrato de naltrexona pueden ser recubiertas opcionalmente con color para hacerlas indistinguibles de las otras.

EJEMPLO 9: METODO DE ADMINISTRACION

[0163] Los objetivos de la presente invención fueron establecidos usando cinco ensayos clínicos con humanos bien controlados. Los ensayos establecidos 1) un método para tratar el dolor en un sujeto mediante la coadministración al sujeto humano
20 de al menos una forma del tapentadol y al menos un antagonista opioide, 2) un método para tratar el dolor en un sujeto humano administrando al sujeto humano una combinación de dosis fija que comprende al menos una forma de tapentadol de liberación lenta y al menos un antagonista opioide y 3) un método para tratar el
25 dolor en un sujeto humano mediante la administración de un sujeto humano de una forma de dosificación fija que comprende tapentadol de liberación lenta y al menos un fármaco adicional como el naproxeno o pregabalina y un antagonista opioide, 4) un método para administrar una combinación que comprende tapentadol y
30 naltrexona a tres concentraciones de dosis diferentes para

identificar una concentración óptima de naltrexona. Todos los estudios fueron conducidos para evaluar la efectividad de las combinaciones para mejorar la potencia analgésica del tapentadol y atenuar aún más los efectos laterales adversos.

5

Estudio 1: Tratamiento de Humanos con Tapentadol en combinación con Naltrexona, Naloxona y Nalmefeno;

[0164] Para establecer la invención, Nectid condujo un estudio clínico con humanos que implicó a más de 250 pacientes con dolor. A los pacientes se les administró tapentadol solo o en combinación con tres antagonistas opioides diferentes; naltrexona, naloxona y nalmefeno. Fue medida la eficacia analgésica de la combinación coadministrada de tapentadol y un antagonista opioide; en comparación con controles positivos y negativos. También se midieron los efectos de esa combinación sobre los efectos laterales como mareos, náuseas, sedación, etc.

[0165] En este estudio aleatorizado, doblemente ciego, controlado con agente activo y controlado con placebo, de grupos paralelos, un objetivo puede terminar si un antagonista opioide como la naloxona (aquí posteriormente referida como N1), clorhidrato de naltrexona (aquí posteriormente referido como N2), y nalmefen (aquí posteriormente referido como N3) mejora las propiedades analgésicas del clorhidrato de tapentadol (aquí posteriormente referido como Tap) en sujetos/pacientes humanos con dolor después de cirugía dental. Otro objetivo fue evaluar si un antagonista opioide como el naltrexeno reduce los efectos laterales adversos inducidos por el tapentadol en humanos.

[0166] Realmente entraron trescientos cuatro (304) sujetos en el estudio y entre ellos 254 completaron el estudio. Se usó un control positivo de tapentadol y un control negativo (placebo) y los

30

sujetos humanos fueron agrupados aleatoriamente en uno de los siguientes cinco grupos de tratamiento: Los números de sujetos fueron asignados realmente a los cinco grupos de tratamiento como sigue:

5		GRUPO	FARMACOS	No. de Sujetos (N)
	[0167]	Grupo 1	Placeo con Placebo	51
	[0168]	Grupo 2	TAP (50 mg) con Placebo	50
	[0169]	Grupo 3	TAP (50 mg) con Naloxona (0.1 mg)	50
	[0170]	Grupo 4	TAP (50 mg) con Naltrexona (0.1 mg)	50
10	[0171]	Grupo 5	TAP (50 mg) con Nalmefeno (0.1 mg)	50

[0172] Se usó un control positivo (Tap, Grupo 2) para determinar la sensibilidad de los puntos finales clínicos. Se usó un control negativo (placebo, Grupo 1) para establecer la frecuencia o magnitud de los cambios en los puntos clínicos finales que puedan incurrir en ausencia de un tratamiento activo. Se administró una sola dosis oral de medicamento de estudio cuando el sujeto experimentaba dolor de moderado a severo después de la extracción quirúrgica de tres o cuatro terceros molares.

Estudio 2: Tratamiento de Humanos con Tapentadol de Liberación Lenta en combinación con Naltrexona, Naloxona y Nalmefeno;

[0137] En este estudio aleatorizado, doblemente ciego, controlado con un ingrediente activo controlado con placebo, en grupos paralelos, un objetivo fue determinar si un antagonista opioide como la naloxona (aquí posteriormente referida como N1), clorhidrato de naltrexona (aquí posteriormente referida como N2), y nalmefeno (aquí posteriormente referido como N3) mejora las propiedades analgésicas de clorhidrato de tapentadol de

liberación controlada en sujetos/pacientes humanos. Se midieron los efectos de la combinación del tapentadol de liberación lenta (aquí posteriormente referido como tapentadol de liberación lenta o SRT) y un antagonista opioide sobre la potencial analgésica. También se midieron los efectos de esa combinación sobre los efectos laterales como los mareos, náuseas, vómito, etc. La forma de dosificación fija de liberación lenta fue preparada de acuerdo con el Ejemplo 4 y tapentadol de liberación lenta preparada de acuerdo con el Ejemplo 2, coadministrado en combinación con naltrexona, naloxona, y nalmefeno, fueron usados en el estudio.

[0174] Realmente entraron trescientos sesenta y seis (366) sujetos en el estudio y entre ellos 307 completaron el estudio. Se usó un control positivo (ST) y un control negativo (placebo) y los sujetos humanos fueron distribuidos aleatoriamente en los siguientes seis grupos de tratamiento. Los números de los sujetos fueron asignados realmente a los seis grupos de tratamiento son los siguientes:

GRUPO		FARMACOS	No. de Sujetos (N)
20	Grupo 1	Placeo con Placebo	51
	Grupo 2	SRT (100 mg) con Placebo	49
	Grupo 3	SRT (100 mg) con Naloxona (N1) (0.1 mg)	53
	Grupo 4	SRT (100 mg) con Naltrexona (N2) (0.1 mg)	50
	Grupo 5	SRT (100 mg) con Nalmefeno (N3) (0.1 mg)	52
	Grupo 6	Ejemplo 7 (SRT (50 mg) con Naltrexona (N2) (1mg) X2:	52

[0175] Se usó un control positivo (SRT, Grupo 2) para determinar la sensibilidad de los puntos clínicos finales. Se usó

un control negativo (Placebo, Grupo 1) para establecer la presencia y magnitud de los cambios en los puntos clínicos finales que pueden ocurrir en ausencia de un tratamiento activo. Se administró una sola dosis oral del medicamento de estudio cuando el sujeto experimentaba dolor de moderado a severo después de la extracción quirúrgica de tres o cuatro terceros molares.

Estudio 3; Tratamiento de Humanos con Tapentadol + Naproxeno en combinación con Naltrexona;

[0176] Se usaron métodos de ensayo clínico idénticos para establecer un método para tratar el dolor en un sujeto mediante la administración al sujeto humano en una combinación de dosis fija que comprende tapentadol de liberación lenta, y naproxeno (Ejemplo 4) y una cantidad de naltrexona (N2) efectiva para mejorar la potencia analgésica del tapentadol, y atenuar un efecto lateral adverso del tapentadol en 158 pacientes humanos que completaron el estudio entre los 182 que inicialmente entraron al ensayo. Las cinco ramas de tratamiento usadas para este ensayo se listan a continuación;

[0177] Grupo 1 (Placebo + Placebo); N = 31

[0178] Grupo 2 FDC - Ejemplo 4 (50 mg de SRT + 250 mg de N) + Placebo), N = 30

[0179] Grupo 3 FDC - Ejemplo 4 (50 mg de SRT + 250 mg de N) + Naltrexona (N2) (0.01 mg), N = 32

[0180] Grupo 4 FDC - Ejemplo 4 (50 mg de SRT + 250 mg de N) + Naltrexona (N2) (0.1 mg), N = 33

[0181] Grupo 5 FDC - Ejemplo 4 (50 mg de SRT + 250 mg de N Ejemplo 4) + Naltrexona (N2) (1 mg), N = 32

~~[0182] Se usó un control positivo FDC (SRT + 250 mg de Naproxeno, Grupo 2) para determinar la sensibilidad de los puntos clínicos finales. Se usó un control negativo (Placebo, Placebo Grupo 1) para establecer la frecuencia y magnitud de los cambios y los puntos clínicos finales que puedan ocurrir en ausencia de un tratamiento activo. Se administró una sola dosis oral de un medicamento de estudio cuando el sujeto experimentaba dolor de moderado a severo después de la extracción quirúrgica de tres a cuatro terceros molares.~~

~~—— [0183] Criterios de inclusión: (1) sujetos masculinos o femeninos de cualquier raza y de al menos 16 años de edad (un sujeto de menos de 18 años de edad puede participar únicamente si es independiente o se le ha otorgado un consentimiento informado por escrito del padre (o tutor); (2) poder hablar y comprender inglés y proporcionar consentimiento informado escrito significativo; (3) pacientes no hospitalizados con buena salud en general (en particular, el sujeto no debería tener historia de enfermedad hepática o renal); (4) tres o cuatro terceros molares extraídos (al menos un diente debe tener impacto óseo mandibular) y se consideraba que el objeto había tenido una cirugía suficientemente significativa para garantizar un analgésico opioide; (5) un puntaje de intensidad de dolor categórica inicial de al menos moderada sobre una escala de ninguna, media, moderada o severa, en el sujeto deseada y podía completar las evaluaciones del sujeto; (6) poder permanecer en el sitio de estudio durante al menos ocho horas después de la dosis de fármaco de estudio; y (7) si era mujer, postmenopáusica, o físicamente incapaz de embarazarse, o practicar un método aceptable de control natal (DIU u hormonas o diafragma y espermicida o abstinencia), y si practicaba un método aceptable de control natal, también debería~~

~~mantener un patrón menstrual normal durante tres meses antes de entrar al estudio y haber tenido una prueba de embarazo en orina negativa efectuada durante siete días antes de la cirugía.~~

~~[0184] Criterios de exclusión: (1) estar embarazada o~~
~~5 estar amamantando; (2) tener una historia de enfermedad hepática~~
~~o renal; (3) tener una historia de ataques, sin embargo, los~~
~~sujetos con una historia de ataques febriles juveniles podrían~~
~~ser incluidos si no hubiese historia de ataques durante los~~
~~pasados 10 años; (4) tener una condición médica y psiquiátrica~~
~~10 que comprometa la capacidad del sujeto para dar el consentimiento~~
~~apropiado o completar apropiadamente las evaluaciones del~~
~~estudio; (5) tener una alergia conocida o reacción significativa~~
~~a opioides, tapentadol, tramadol o naltrexona o naloxona y~~
~~nalmefeno; (6) tener una historia de uso crónico de opioides o~~
~~15 abuso de opioides dentro de 6 meses antes del estudio; (7) haber~~
~~usado un fármaco antoconvulsionante o fármacos antidepresivos~~
~~tricíclicos incluyendo (inhibidores de la reabsorción de~~
~~serotonina a dosis que excedan de 1,000 mg de hierba de San Juan~~
~~por día) dentro de cuatro semanas antes de la entrada al estudio;~~
~~20 (8) estar tomando concurrentemente un inhibidor de monoamin~~
~~oxidasa (MAOI) o haber tomado MAOI dentro de las dos semanas~~
~~antes de la entrada al estudio; (9) consumo de alcohol doce horas~~
~~antes de la cirugía y haber consumido productos que contengan~~
~~alcohol o cafeína durante el periodo de observación de ocho~~
~~25 horas; (10) haber tomado cualquiera de los siguientes fármacos~~
~~durante al menos 4 horas antes de la dosificación hasta el final~~
~~del estudio; analgésicos, incluyendo aspirina, acetaminofen,~~
~~fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDS) y opioides (o~~
~~combinacioes de opioides); tranquilizantes menores, relajantes~~
~~30 musculares y antihistaminas, así como analgésicos de acción~~

~~prolongada (por ejemplo, NSAID de acción prolongada) de doce horas antes de la dosificación hasta la conclusión de observaciones de estudio; (11) haber participado previamente en este estudio; y (12) haber participado en un estudio en un fármaco o dispositivo de investigación treinta días antes de este estudio.~~

~~[0185] Aleatorización: La aleatorización fue usada para evitar desviaciones en la asignación de sujetos al tratamiento, para incrementar la probabilidad de que atributos del sujeto conocidos y desconocidos (por ejemplo, características demográficas y basales) fueran equilibradas uniformemente a través de los grupos de tratamiento, y para mejorar la validez de las comparaciones estadísticas a través de los grupos de tratamiento. Se usó un tratamiento ciego para reducir la desviación potencial durante la recolección de los datos y la evaluación de los puntos clínicos finales. Antes de la aleatorización, se efectuó lo siguiente: (1) consentimiento informado; (2) historia médica y demografía; (3) criterios de inclusión y exclusión; y (4) medicamentos anteriores y concomitantes.~~

~~[0186] Los sujetos fueron asignados a grupos de tratamiento sobre la base de un programa de aleatorización generado por computadora preparado antes del estudio. La aleatorización fue equilibrada utilizando bloques permutados. El fármaco de estudio para cada sujeto fue envasado y etiquetado de acuerdo con este código de aleatorización. Para lograr el equilibrio entre los grupos de tratamiento con respecto al dolor inicial, a los sujetos con dolor inicial moderado se les asignó medicamento con el número más baja disponible (siguiente número de tratamiento secuencial en orden ascendente). A los sujetos con~~

dolor inicial severo se les asignó un medicamento con el número más alto disponible.

5 ~~—— [0187] Medicamentos: después de cumplir todos los criterios de inclusión/exclusión, todos los sujetos con dolor de moderado a severo recibieron una dosis de medicamento de estudio. Los sujetos recibieron dos cápsulas por vía oral, una de tapentadol, o placebo, la otra de naltrexona o placebo. El medicamento de estudio fue envasado por sujetos en recipientes de fármaco de estudio. El medicamento de estudio fue envasado en~~
10 ~~botellas de una sola dosis identificadas por el número de sujeto y cada una contenía dos cápsulas. La etiqueta identificó el estudio como PROTOCOL TA. Cada botella tenía una etiqueta de dos vistas que describía el fármaco, adherida, que listaba la siguiente información: número de sujeto; declaración precautoria; e instrucciones generales. La etiqueta contenía las instrucciones: "Tomar el contenido cuando el dolor sea moderado o severo". La porción desgarrable de la etiqueta fue removida antes de proporcionar el fármaco de estudio y unida sin abrir al Formulario de Reporte del Caso de Página de Etiqueta.~~

20 ~~—— [0188] Cualquier medicamento que estuviera tomando el sujeto veinticuatro horas antes de la cirugía (incluyendo, vitaminas, medicamento tiroideo u otro fin profiláctico) tenía que ser reportado en la visita basal sobre formulario de reportes de Caso de Medicamentos Concomitantes. Si la administración de~~
25 ~~cualquier terapia concomitante se volviera necesaria debido a eventos adversos emergentes del tratamiento, tendría que ser reportada en el Formulario de Reporte de Caso, apropiado. El monitor médico fue notificado de antemano de (tan pronto como fue posible después de) cualesquier casos en los cuales se~~
30 ~~administraron terapias prohibidas de acuerdo con los criterios de~~

exclusión.

~~[0189] Método de Evaluación del Dolor: Se efectuó una evaluación del dolor antes del tratamiento. Después de la cirugía dental, el nivel de dolor del sujeto fue evaluado por un observador capacitado. El sujeto reportó la intensidad de dolor inicial por (1) verbalizando una categoría de dolor (0 = ninguno, 1 = medio, 2 = moderado, o 3 = severo) y (2) usando una escala analógica visual (VAS) de 0-100 mm donde 0 = sin dolor y 100 = el peor dolor imaginable, colocando una sola diagonal sobre la escala. La decisión de medicar se basó únicamente en la respuesta categórica. Cuando el nivel de dolor categórico fue moderado o severo, el sujeto tomó entonces una dosis de medicamento de estudio.~~

~~[0190] También se efectuó una evaluación del dolor después del tratamiento. Después de la dosificación, se registró la intensidad del dolor y el alivio del dolor a los siguientes tiempos: cada hora posteriormente hasta doce horas después de la dosificación. Todas las evaluaciones sobre la eficacia fueron registradas por el sujeto en un diario en respuesta a un cuestionamiento por el observador capacitado. El observador cuestionó al sujeto sobre todas las observaciones y proporcionó las instrucciones necesarias. La intensidad del dolor fue medida en respuesta a la pregunta, "¿Qué tanto dolor tiene ahora?" con (1) el sujeto elige la respuesta de ninguno, medio, moderado y severo sobre una escala categórica, y (2) una marca sobre una VAS de 100 mm. El alivio del dolor con relación al basal fue evaluado en respuesta a la pregunta "¿Qué tanto alivio de dolor tiene en comparación con cuando se toma la medicina?" con el sujeto eligiendo la respuesta de ninguno, poco, alguno, mucho y completo. Para la evaluación de alivio del dolor, al sujeto se le~~

~~dio un cronómetro y se le pidió detener este cuando sintiera cualquier alivio de dolor significativo.~~

~~[0191] Los eventos adversos fueron evaluados por un cuestionamiento no directo, registrados para las ocho horas después de la dosificación. También se usó una lista de verificación de los síntomas para los efectos laterales adversos más comunes del tapentadol en humanos (por ejemplo, mareos, somnolencia, náuseas, vómitos, cefalea, pruritus). Esas evaluaciones fueron registradas en sí por el sujeto en un diario a los 30 minutos, 60 minutos y cada hora posteriormente hasta 8 horas después de la dosificación.~~

~~[0192] Al final de las ocho horas, o al término de la observación por hora si poco menos de las ocho horas, fue efectuada una evaluación global por el sujeto y el observador en respuesta a la pregunta "¿Con que rapidez se alivió el dolor?" con las selecciones de respuesta de excelente, mediana, buena, razonable o pobre. Los sujetos que no completaron al menos un periodo de una hora de observaciones fueron considerados no evaluables para la eficacia y fueron reemplazados.~~

~~[0193] El estudio fue completado después de 12 horas de evaluación o tras la recepción de medicamentos de rescate.~~

~~[0194] Los sujetos pueden discontinuar el estudio en cualquier momento.~~

~~[0195] Los sujetos que no tuvieron un alivio del dolor adecuado se les proporcionó un conjunto final de observaciones de dolor. A los sujetos se les proporcionó entonces un medicamento de rescate y discontinuaron el estudio. El sujeto fue alentado a esperar al menos hasta dos horas después de la administración del medicamento de estudio antes de usar el medicamento de rescate.~~

~~Los sujetos a los que se le medicó antes de 1 hora no fueron~~

~~incluidos en el análisis de eficacia. Los sujetos sin
remedicación durante las ocho horas de evaluación recibieron una
tarjeta diaria y se les solicitó registrar el tiempo después de
que abandonaron la clínica.~~

5 ~~—— [0196] Se requirió que los sujetos permanecieran en la
unidad al menos una hora después de recibir el medicamento de
rescate para la evaluación del evento adverso. Sin embargo, se
recomendó fuertemente que esos sujetos permanecieran en el sitio
ocho horas completas después de recibir el fármaco de estudio.~~

10 ~~—— [0197] Las evaluaciones de eficacia fueron efectuadas
usando parámetros de eficacia primarios y secundarios. Los
parámetros de eficacia primarios incluyeron: (1) puntajes de
alivio de dolor totales (TOTPAR) 4 horas (descritos más
adelante); (2) suma de diferencias de intensidad de dolor (SPED)
15 de 4 horas, (categóricas y VAS) (descritas más adelante); (3)
tiempo hasta la aparición de alivio de dolor significativo dentro
de 8 horas; y (4) por ciento de remedicación de los sujetos
dentro de 8 horas. Los parámetros de eficacia secundarios
incluían: (1) puntajes de alivio del dolor Total (TOTPAR) de 6 y
20 8 horas; (2) Suma de la diferencia de intensidad de dolor (SPID)
de 6 y 8 horas, (Categórica y VAS); (3) puntajes de alivio de
dolor cada hora; (4) puntajes de diferencia de intensidad de
dolor cada hora (categóricas y VAS); (5) tiempo de remedicación
dentro de 8 horas; y (6) evaluaciones globales.~~

25 ~~—— [0198] Las evaluaciones de seguridad incluyeron: (1)
Eventos Adversos (AE); y (2) lista de verificación de síntomas.
Todos los efectos adversos que ocurrieron durante el estudio
tendrán que ser registrados en los formularios de reporte de
caso. Un evento adverso fue definido como una ocurrencia médica
30 adversa conectada con el sujeto que esté siendo tratado durante~~

el estudio, ya sea o no que sea considerada relacionada con el estudio. Todos los eventos adversos serios o inesperados, si o no fueron considerados relacionados con el medicamento de estudio, tendrán que ser reportados por teléfono al monitor médico inmediatamente (no después de veinticuatro horas después de la recepción de información del investigador) de acuerdo con los requerimientos éticos y reguladores. Se usó la lista de verificación de los síntomas, como se describió anteriormente, para registrar los efectos laterales adversos más comunes del tapentadol en humanos.

[0199] En este estudio, se utilizaron mediciones y determinaciones estándar. Por ejemplo, la intensidad o valor fue evaluada usando una escala categórica y una VAS, las cuales son instrumentos de medición estándar en estudios de analgésicos. Una evaluación global del alivio del dolor usando una escala categórica en mediciones de tiempo para el medicamento de rescate son ambas mediciones estándar. Las mediciones de seguridad (historia, eventos adversos y medicamentos concomitantes) también fueron determinaciones estándar.

[0200] Análisis de Datos: Para el análisis de datos, los parámetros calculados fueron los siguientes: el grado en el cual cambió la intensidad de dolor durante el periodo de prueba fue medida por el puntaje de alivio de dolor total (TOTPAR) y la suma de diferencias de intensidad de dolor (SPID). El TOTPAR fue definido como la suma de puntajes de alivio de dolor (PAR) (0 = ninguno, 1 = un poco, 2 = alguno, 3 = mucho, 4 = completo) durante el periodo de 4, 6 y 8 horas de observación. La diferencia de intensidad de dolor (PID) en cada punto en el tiempo fue calculada como la diferencia entre el puntaje de intensidad de dolor a la hora cero y ese puntaje en el punto de

observación y ese puntaje (0 = ninguno, 1 = medio, 2 = moderado, 3 = severo). El SPID fue definido como la suma de PID durante los periodos de observación de 4, 6 y 8 horas. El VAS-PID y VAS-SPID fueron definidos igualmente para los puntajes de VAS. Los valores y evaluaciones ausentes efectuadas después del medicamento de rescate fueron introducidos por el procedimiento de envío efectuado por la última observación (LOCF).

[0201] La población de análisis primaria fue la población de intento de tratar (ITT), la cual comprendió todos los sujetos que fueron aleatorizados. Todos los análisis de eficacia fueron conducidos en la población ITT. Además, también se condujeron análisis de eficacia sobre la población evaluable que comprendía sujetos que fueron aleatorizados, que tenían evaluaciones de dolor o alivio después de la dosificación, y permanecieron en el estudio durante al menos una hora.

[0202] Se efectuó un análisis de varianza unidireccional (ANOVA) sobre TOTPAR, SPID y VAS-SPID. Cada tratamiento de combinación fue comparado con el tratamiento con tapentadol solo con la prueba de diferencia de menos significativa (LSD) de Fischer, usando el procedimiento de Hochberg (Biometrik 75: 800 (1988)) para controlar el error tipo 1 a lo largo de la familia. Para todas las comparaciones por pares, se usó el error cuadrático medio de todos los análisis de varianza con todos los tratamientos como la estimación de la varianza del error. Se usaron técnicas similares para el alivio del dolor, PID y VAS-PID.

[0203] El tiempo para el remedio (o medicamento de rescate) fue analizando usando la investigación de Kaplan-Meier para calcular la función de estimación de sobrevivencia. La distribución fue comparada en tres grupos usando la prueba de

~~rango Log. Un sujeto fue considerado censado a las ocho horas si no había ocurrido medicación. Las comparaciones por pares se hicieron usando la metodología LIFETEST. El procedimiento de Hochberg fue usado para controlar el error tipo 1 a lo largo de la familia. El tiempo para la aparición de alivio significativo (determinado por el cronómetro) fue analizado de manera similar. Los sujetos que no lograron un alivio significativo o tomaron medicamentos de rescate fueron considerados fallas de tratamiento y se les asignó un valor de 8 horas o el tiempo cuando fue tomado el medicamento de rescate. En todos los análisis anteriores la intensidad de dolor basal pudo ser usada como un factor de estratificación. Se presentó la distribución de la intensidad de dolor inicial, evaluaciones globales y efectos laterales adversos. El tamaño de la muestra fue estimado a partir de datos históricos y consideraciones prácticas más que a partir del cálculo de las diferencias debidas esperadas.~~

~~[0204] Se condujeron análisis de eficacia en dos poblaciones: la población ITT y la población evaluada (Tabla 1). La población ITT comprendió todos los sujetos que fueron aleatorizados, que tomaron fármaco de estudio, y que tenían datos de postaleatorización. La población evaluable comprendió únicamente los sujetos ITT que tenían evaluación de dolor o alivio después de la dosificación y no tomaron medicamentos de rescate dentro de la primera hora después de la dosificación.~~

~~**Estudio 4; Tratamiento de Humanos con Tapentadol + Pregabalina en combinación con Naltrexona**~~

~~[0205] El estudio fue un diseño doblemente ciego, aleatorizado, controlado con placebo, y a través de dos periodos. Después de 12 horas, 170 pacientes diabéticos (90 hombres, 80~~

mujeres con diabetes tipo 2, con edad [media ± DE] 61.7 ± 1.6 años, duración de la diabetes 8,8 ± 1.5 años, duración de la neuropatía dolorosa de 2.2 ± 0.4 años) fueron aleatorizados ya sea en el Grupo 1 (Placebo + Placebo), Grupo 2 (100 mg de Tap + 250 mg de P)+ Placebo), Grupo 3 (100 mg de Tap + 250 mg de P)+ Naltrexona (N2) (0.01 mg), Grupo 4 (100 mg de Tap + 250 mg de P)+ Naltrexona (N2) (0.1 mg), Grupo 5 (100 mg de Tap + 250 mg de P)+ Naltrexona (N2) (1 mg). Entre aquellos que entraron, 154 pacientes completaron exitosamente el estudio. El dolor cada dos horas y otros síntomas sensoriales fueron evaluados usando una escala analógica visual (VAS). Las características del paciente se muestran en la Tabla 4.

	Características del Pacientes	
15	Número de pacientes	150
	Edad (años)	63.7 + 1.8 (41-76) *
	Sexo	70 hombres, 80 mujeres
	BMI (kg/m2)	32.8 + 1.4
	Tipo de diabetes	2 del tipo 1, 20 del tipo 2
20	Duración de la diabetes (años)	9.1 + 1.5
	Duración de la neuropatía (años)	3.0 + 0.5
	Duración del dolor neuropático (años)	2.5 + 0.4
25	Orden de tratamiento	10 ISDN, 12 placebo
	HbA1c (%)†	
	Al entrar el estudio	7.8 + 0.3
	Al concluir el estudio	8.1 + 0.4

~~* Los datos son n o medias, DE, Intervalo de Edad; † Intervalo de Referencia de HbA1c 4.2-5.9%.~~

~~—— [0206] —— Cada uno de los pacientes tenía una larga historia de dificultad para tratar la neuropatía dolorosa y había intentando con varios fármacos como el acetaminofen, duloxetina, amitriptilina o gabapentina y los había descontinuado debido a que los síntomas no respondieron o debido a efectos laterales inaceptables. Los sujetos elegibles incluyeron pacientes diabéticos del tipo 1 y el tipo 2 sin ningún otro medicamento para su dolor neuropático y con control diabético estable. Los criterios de exclusión incluyeron control glicémico errático, enfermedad vascular periférica (PVD) con impulsos ausentes en los pies, presencia de ulceración activa en los pies, tratamiento con trinitrato de glicerilo sublingual, pacientes con fármacos para la disfunción eréctil, factores que afectan la evaluación del dolor del paciente, y la presencia de otras causas de neuropatías periféricas. No se hicieron cambios mayores para el tratamiento de la diabetes durante la duración del estudio.~~

~~—— [0207] —— Los pacientes fueron evaluados neurológicamente al inicio del ensayo en el periodo después del cual, los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir los tratamientos del Grupo 1 (Placebo + Placebo), Grupo 2 (100 mg de Tap + 250 mg de P, Ejemplo 3) + Placebo), Grupo 3 (100 mg de Tap + 250 mg de P, Ejemplo 3) + Naltrexona (N2) (0.01 mg), Grupo 4 (100 mg de Tap + 250 mg de P, Ejemplo 3) + Naltrexona (N2) (0.1 mg), Grupo 5 (100 mg de Tap + 250 mg de P, Ejemplo 3) + Naltrexona (N2) (1 mg). Fue registrada visión manualmente de una escala analógica visual (VAS) de 10 cm por los pacientes para el dolor, donde 0 significa sin dolor del todo y 10 significa el dolor más severo jamás experimentado. El efecto del tratamiento fue definido como la~~

~~diferencia entre el puntaje final y el puntaje basal sobre la escala de Lickert para cada fase de tratamiento.~~

~~——[0208]—— Los objetivos de las invenciones son satisfacer la combinación de dosis fija que comprende un Tapentadol y Pregabalina y Naltrexona que produjo reducciones estadísticamente significativas y clínicamente significativas, en comparación con el tapentadol + pregabalina, para la eficacia primaria variable en la intensidad de dolor asociada con neuropatías diabética. Consideramos que un beneficio clínico significativo sería una reducción en el puntaje de dolor (VAS) de al menos 15 % en comparación con los otros tratamientos.~~

Estudio 5; Tratamiento de Humanos con Tapentadol con Metilnaltrexona

[0209] Para establecer la invención, Nectid condujo un estudio clínico con humanos que implicó a 304 pacientes con dolor y entre ellos 253 pacientes completaron el ensayo. A los pacientes se les administró tapentadol solo o en combinación con tres diferentes dosis de naltrexona; 0.01, 0.1 y 1.0 mg. Se midió la eficacia analgésica de la combinación coadministrada de tapentadol y diferentes dosis de clorhidrato de metilnaltrexona, en comparación con controles positivos y negativos. También se midió el efecto de esa combinación sobre la constipación.

[0210] En este estudio aleatorizado, doblemente ciego, controlado con principio activo y controlado con placebo en grupos paralelos, un objetivo fue determinar si el clorhidrato de metilnaltrexona (aquí posteriormente referido como MNTX), mejora las propiedades analgésicas del clorhidrato de tapentadol (aquí posteriormente referido como Tap) en sujetos/pacientes humanos con dolor después de cirugía dental. Otro objetivo fue evaluar si la metilnaltrexona reduce la constipación inducida por tapentadol en humanos.

[0211] Realmente entraron trescientos cuatro (304) sujetos en el estudio y entre ellos 254 completaron el estudio. Se usaron un control positivo con Tapentadol y un control negativo (placebo) y los sujetos humanos fueron distribuidos aleatoriamente en uno de los siguientes cinco grupos de tratamiento. Los números de sujetos que fueron asignados realmente a los cinco grupos de tratamiento son los siguientes:

[0212] Grupo 1: Placebo con Placebo: 51

[0213] Grupo 2: T (50 mg) con Placebo: 50

[0214] Grupo 3: T (50 mg) con Metilnaltrexona (0.01 mg): 51

[0215] Grupo 4: T (50 mg) con Metilnaltrexona (0.1 mg): 52

[0216] Grupo 5: T (50 mg) con Metilnaltrexona (1 mg): 50

[0217] Se usó un control positivo (50 mg de Tapentadol, Grupo 2) para determinar la sensibilidad de los puntos clínicos finales. Se usó un control negativo (placebo, Grupo 1) para establecer la frecuencia y magnitud de los cambios en los puntos clínicos finales que pueden ocurrir en ausencia de un tratamiento activo. Se administró una sola dosis oral de medicamento de estudio cuando el sujeto experimentaba dolor de moderado a severo después de la extracción quirúrgica de tres o cuatro terceros molares.

RESULTADOS

[0218] La invención es ilustrada por los siguientes resultados representativos de estudios clínicos. Los diagramas mostrados son para propósitos de ilustración únicamente y no limitan de ninguna manera el alcance de la invención. Un experto en la técnica puede modificar fácilmente los estudios usando agonistas y antagonistas opioides.

[0219] La Figura 1 representa los puntajes de alivio de dolor total (TOTPAR) para las 4 horas para el Grupo 1: Placebo con Placebo, Grupo 2: Tapentadol (50 mg) con Placebo, Grupo 3: Tapentadol (50 mg) con Naloxona (0.1 mg), Grupo 4: Tapentadol (50 mg) con Naltrexona (0.1 mg), Grupo 5: Tapentadol (50 mg) con Nalmefeno (0.1 mg).

[0220] La Figura 2 representa los puntajes de alivio del dolor por hora de 0-12, 0-8 y 0-4 horas para el Grupo 1: Placebo con Placebo, Grupo 2: Tapentadol (50 mg) con Placebo, Grupo 3: Tapentadol (50 mg) con Naloxona (0.1 mg), Grupo 4: Tapentadol (50 mg) con Naltrexona (0.1 mg), Grupo 5: Tapentadol (50 mg) con Nalmefeno (0.1 mg).

[0221] La Figura 3 representa los cambios en la Δ de los puntajes de alivio del dolor a las cuatro horas, a las ocho horas y doce horas para el Grupo 1: Placebo con Placebo, Grupo 2: Tapentadol (50 mg) con Placebo, Grupo 3: Tapentadol (50 mg) con Naloxona (0.1 mg), Grupo 4: Tapentadol (50 mg) con Naltrexona (0.1 mg), Grupo 5: Tapentadol (50 mg) con Nalmefeno (0.1 mg).

[0222] La Figura 4 muestra la comparación de los efectos laterales clave asociados con tapentadol con diferentes antagonistas opioides.

[0223] La Figura 5 representa los puntajes de alivio del dolor total (TOTPAR) para las 4 horas para el Grupo 1: Placebo con Placebo, Grupo 2: (100 mg de SRT, Ejemplo 2) con Placebo, Grupo 3: (100 mg de SRT, Ejemplo 2) con Naltrexona N1 (0.1 mg), Grupo 4: (100 mg de SRT, Ejemplo 2) con Naloxona N2 (0.1 mg), Grupo 5: (100 mg de SRT, Ejemplo 2) con Nalmefeno N3 (0.1 mg) y Grupo 6: FDC (100 mg de SRT + Naltrexona N1 (1 mg, Ejemplo 7).

[0224] La Figura 6 representa los puntajes de alivio del dolor por hora de 0-12, 0-8 y 0-4 horas para el Grupo 1: Placebo con Placebo, Grupo 2: (100 mg de SRT, Ejemplo 2) con Placebo, Grupo 3: (100 mg de SRT, Ejemplo 2) con Naltrexona N1 (0.1 mg), Grupo 4: (100 mg de SRT, Ejemplo 2) con Naloxona N2 (0.1 mg), Grupo 5: (100 mg de SRT, Ejemplo 2) con Nalmefeno N3 (0.1 mg) y Grupo 6: FDC (100 mg de SRT + Naltrexona N1 (1 mg, Ejemplo 7).

[0225] La Figura 7 representa los cambios en la Δ de los puntajes de alivio del dolor a las cuatro horas y a las ocho horas y doce horas para Grupo 1: Placebo con Placebo, Grupo 2: (100 mg de SRT, Ejemplo 2) con Placebo, Grupo 3: (100 mg de SRT, Ejemplo 2) con Naltrexona N1 (0.1 mg), Grupo 4: (100 mg de SRT, Ejemplo 2) con Naloxona N2 (0.1 mg), Grupo 5: (100 mg de SRT, Ejemplo 2) con Nalmefeno N3 (0.1 mg) y Grupo 6: FDC (100 mg de

SRT + Naltrexona N1 (1 mg, Ejemplo 7).

~~[0226] La Figura 8 muestra la comparación de los efectos laterales clave asociados con el tapentadol de liberación lenta con diferentes antagonistas.~~

5 ~~[0227] La Figura 9 representa los puntajes de alivio de dolor total (TOTPAR) a las 4 horas para el Grupo 1: Placebo con Placebo, Grupo 2: FDC - Ejemplo 4 (Tapentadol (100 mg) + 250 mg de Naproxeno) con Placebo, Grupo 3: FDC - Ejemplo 4 (Tapentadol (100 mg) + 250 mg de Naproxeno) con N2 (0.01 mg), Grupo 4: FDC -~~
 10 ~~Ejemplo 4 (Tapentadol (100 mg) + 250 mg de Naproxeno) con N2 (0.1 mg), Grupo 5: FDC - Ejemplo 4 (Tapentadol (100 mg) + 250 mg de Naproxeno) con N2 (1 mg).~~

~~[0228] La Figura 10 representa los puntajes de alivio del dolor por hora de 0-12, 0-8 y 0-4 horas para el Grupo 1: Placebo~~
 15 ~~con Placebo, Grupo 2: FDC - Ejemplo 4 (Tapentadol (100 mg) + 250 mg de Naproxeno) con Placebo, Grupo 3: FDC - Ejemplo 4 (Tapentadol (100 mg) + 250 mg de Naproxeno) con N2 (0.01 mg),~~
 Grupo 4: FDC - Ejemplo 4 (Tapentadol (100 mg) + 250 mg de Naproxeno) con N2 (0.1 mg), Grupo 5: FDC - Ejemplo 4 (Tapentadol
 20 ~~(100 mg) + 250 mg de Naproxeno) con N2 (1 mg).~~

~~[0229] La Figura 11 representa los cambios en la A media de los puntajes de alivio del dolor a las cuatro horas, ocho horas y doce horas para el Grupo 1: Placebo con Placebo, Grupo 2:~~
 25 ~~FDC - Ejemplo 4 (Tapentadol (100 mg) + 250 mg de Naproxeno) con Placebo, Grupo 3: FDC - Ejemplo 4 (Tapentadol (100 mg) + 250 mg de Naproxeno) con N2 (0.01 mg), Grupo 4: FDC - Ejemplo 4 (Tapentadol (100 mg) + 250 mg de Naproxeno) con N2 (0.1 mg),~~
 Grupo 5: FDC - Ejemplo 4 (Tapentadol (100 mg) + 250 mg de Naproxeno) con N2 (1 mg).

30 ~~[0230] La Figura 12 muestra los cambios en el puntaje de~~

dolor VAS medio en el puntaje de dolor VAS para el Grupo 1 (Placebo + Placebo), Grupo 2 (FDC - Ejemplo 3, Tapentadol 100 mg + 250 mg de Pregabalina) + Placebo), Grupo 3 (FDC - Ejemplo 3, Tapentadol 100 mg + 250 mg de Pregabalina) + N2 (0.01 mg), Grupo 4 (FDC - Ejemplo 3, Tapentadol 100 mg + 250 mg de Pregabalina) + N2 (0.1 mg), Grupo 5 (FDC - Ejemplo 3, Tapentadol 100 mg + 250 mg de Pregabalina) + N2 (1 mg).

[0231] La Figura 13 muestra la Δ media de los cambios en el puntaje de dolor VAS en el dolor VAS para el Grupo 1 (Placebo + Placebo), Grupo 2 (FDC - Ejemplo 3, Tapentadol 100 mg + 250 mg de Pregabalina) + Placebo), Grupo 3 (FDC - Ejemplo 3, Tapentadol 100 mg + 250 mg de Pregabalina) + N2 (0.01 mg), Grupo 4 (FDC - Ejemplo 3, Tapentadol 100 mg + 250 mg de Pregabalina) + N2 (0.1 mg), Grupo 5 (FDC - Ejemplo 3, Tapentadol 100 mg + 250 mg de Pregabalina) + N2 (1 mg).

[0232] La Figura 14 representa los puntajes de alivio del dolor (TOTPAR) para las 4 horas para el Grupo 1: Placebo con Placebo, Grupo 2: Tapentadol (50 mg) con Placebo, Grupo 3: Tapentadol (50 mg) con Metilnaltrexona (0.01 mg), Grupo 4: Tapentadol (50 mg) con Metilnaltrexona (0.1 mg), Grupo 5: Tapentadol (50 mg) con Metilnaltrexona (1 mg).

[0233] La Figura 15 representa los puntajes de alivio del dolor por hora de 0-12, 0-8 y 0-4 horas para el Grupo 1: Placebo con Placebo, Grupo 2: Tapentadol (50 mg) con Placebo, Grupo 3: Tapentadol (50 mg) con Metilnaltrexona (0.01 mg), Grupo 4: Tapentadol (50 mg) con Metilnaltrexona (0.1 mg), Grupo 5: Tapentadol (50 mg) con Metilnaltrexona (1 mg).

[0234] La Figura 16 representa los cambios en la Δ media de los puntajes de alivio del dolor a las 4 horas, las ocho horas y las doce horas para el Grupo 1: Placebo con Placebo, Grupo 2: Tapentadol (50 mg) con Placebo, Grupo 3: Tapentadol (50 mg) con

Metilnaltrexona (0.01 mg), Grupo 4: Tapentadol (50 mg) con
Metilnaltrexona (0.1 mg), Grupo 5: Tapentadol (50 mg) con
Metilnaltrexona (1 mg).

[0235] La Figura 17 muestra la comparación del grado del
5 efecto lateral inducido por el tapentadol; constipación con
diferentes dosis de metilnaltrexona.

REIVINDICACIONES DIVISIÓN LITERAL - SOLICITUD DIVISIONAL

1. Una forma de dosificación, caracterizada porque comprende al menos una forma del tapentadol y al menos un antagonista opiode, donde el antagonista mejora la eficacia y/o reduce los efectos laterales del tapentadol.

2. La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la forma de dosificación proporciona un alivio del dolor efectivo durante al menos 12 horas, cuando se administra a un paciente humano.

3. La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la forma de dosificación proporciona un alivio efectivo del dolor durante al menos 24 horas, cuando se administra a un paciente humano.

4. Una forma de dosificación, caracterizada porque comprende al menos una forma del tapentadol y al menos un antagonista opiode, donde la dosis exhibe un perfil de disolución, cuando se mide en un aparato de paletas USP tipo II a 100 rpm a 37°C en 900 ml de combinación de SGF/SIF, de modo que aproximadamente 8% del tapentadol es liberado después de 2 horas, aproximadamente 22% del tapentadol es liberado después de 4 horas, aproximadamente 48% del tapentadol es liberado después de 8 horas, aproximadamente 70% del tapentadol es liberado después de 12 horas, aproximadamente 78% del tapentadol es liberado después de 16 horas y no menos del 80% del tapentadol es liberado después de 20 horas.

5. Una forma de dosificación, caracterizada porque comprende al menos una forma de tapentadol y al menos un antagonista opioide, donde la forma de dosificación, tras la administración, da como resultado un perfil de eventos adversos el cual es mejor que el perfil de eventos adversos resultante de la administración de una forma de dosificación que está desprovista de un antagonista.

6. Una forma de dosificación, caracterizada porque comprende al menos una forma del tapentadol y al menos un antagonista opioide, donde la forma de dosificación, tras la administración, da como resultado menos ocurrencias de mareos o vértigo que lo que resultaría de la administración de una forma de dosificación que está desprovista de un antagonista.

7. Una forma de dosificación, caracterizada porque comprende al menos una forma del tapentadol y al menos un antagonista opioide, donde la forma de dosificación, tras la administración, da como resultado menos ocurrencias de náuseas que lo que resultaría de la administración de una forma de dosificación que está desprovista de un antagonista.

8. Una forma de dosificación, caracterizada porque comprende al menos una forma del tapentadol y al menos un antagonista opioide, donde la forma de dosificación, tras la administración, da como resultado menos ocurrencias de vómito que lo que resultaría de la administración de una forma de dosificación que está desprovista de un antagonista.

9. Una forma de dosificación, caracterizada porque comprende

una cantidad óptima o subóptima de al menos una forma del tapentadol, donde la forma de dosificación tras la administración, da como resultado menos ocurrencias de cefalea que lo que resultaría de la administración de la forma de dosificación que está desprovista de un antagonista.

10. Una forma de dosificación, caracterizada porque comprende una cantidad óptima o subóptima de al menos una forma del tapentadol, donde la forma de dosificación comprende de aproximadamente 25 hasta aproximadamente 800 mg de una forma de tapentadol.

RESUMEN

La presente invención proporciona una forma de dosificación que comprende al menos una forma de tapentadol, con o sin un segundo analgésico, y al menos un antagonista opioide, donde el tapentadol está presente en una cantidad óptima o subóptima y un antagonista que está presente en una cantidad efectiva para mejorar la eficacia y/o reducir los efectos laterales del tapentadol. La presente invención proporciona además un método para tratar el dolor y dolor relacionado con condiciones administrando a un paciente que necesite del mismo, una forma de dosificación, que comprende al menos una forma de tapentadol, con o sin un segundo analgésico, y al menos un antagonista opioide, donde el tapentadol está presente en una cantidad óptima o subóptima, y el antagonista está presente en una cantidad efectiva para mejorar la eficacia y/o reducir los efectos laterales del tapentadol.

FIGURA 1
Puntaje total de alivio del dolor de Tapentadol con Naltrexona, Naloxona y Nalmefeno

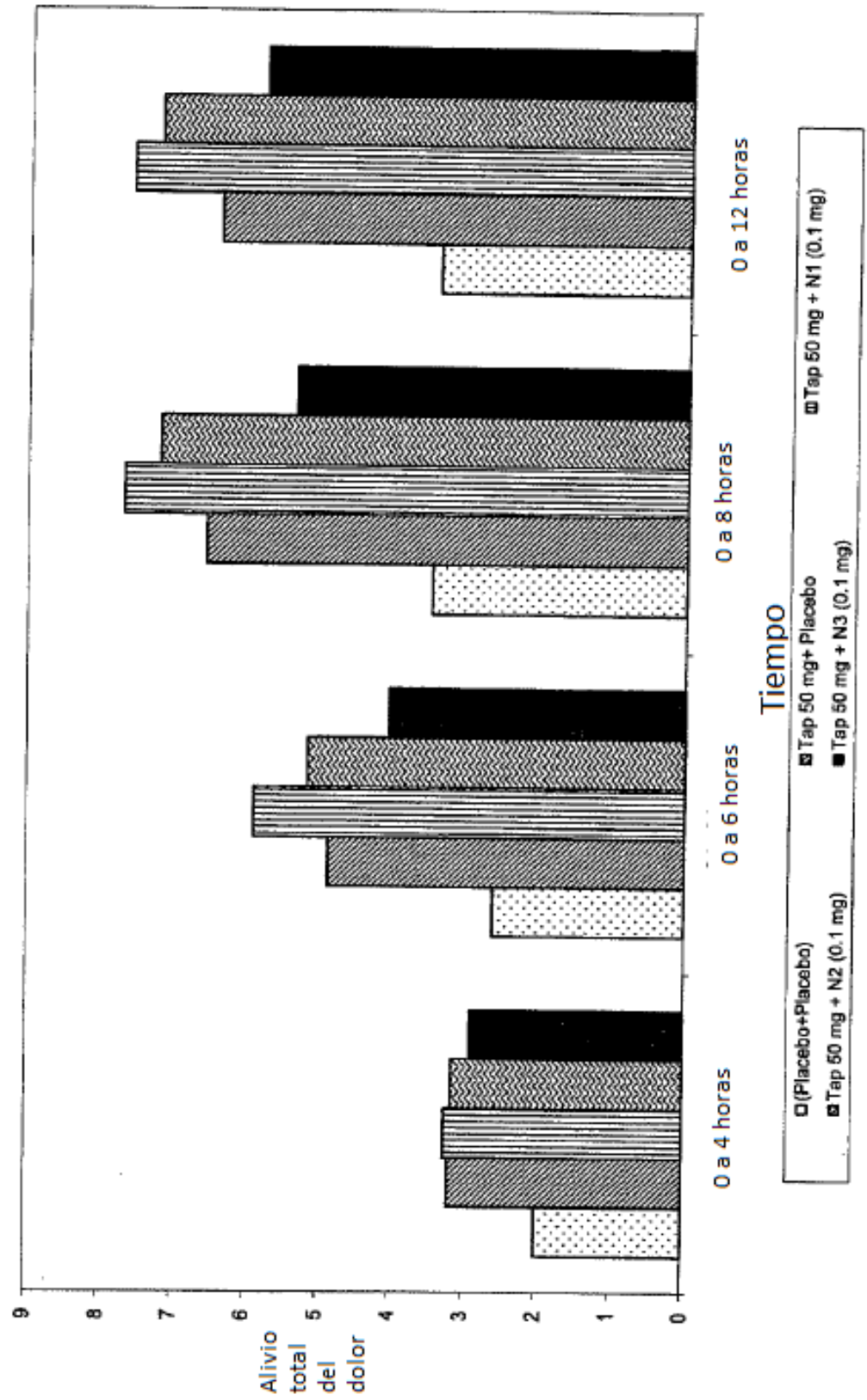


FIGURA 2
Puntaje alivio del dolor de Tapentadol con Naltrexona, Naloxona y Nalmefeno

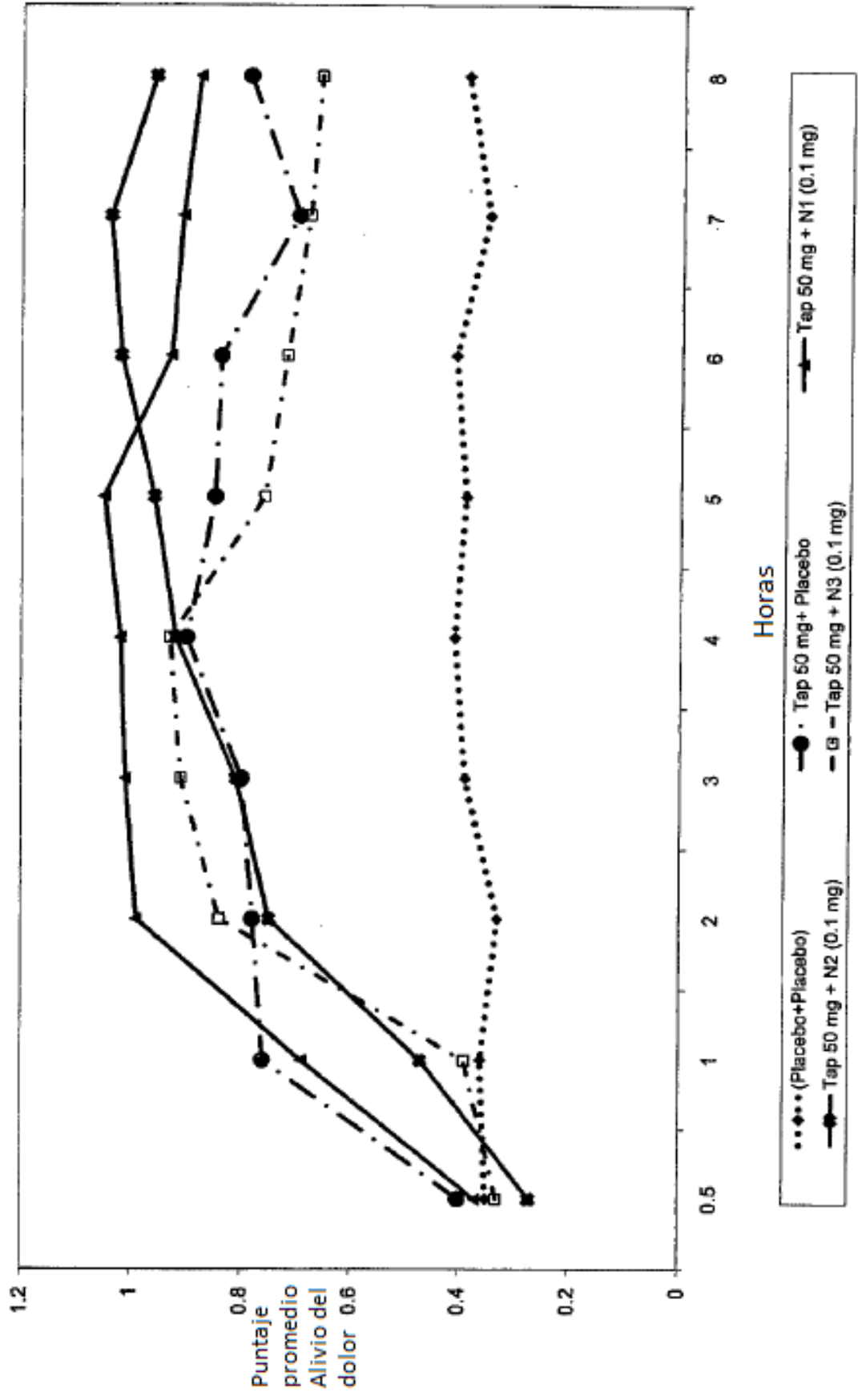


FIGURA 3

Δ Puntaje promedio de alivio del dolor de Tapentadol con Naltrexona, Naloxona y Nalmefeno

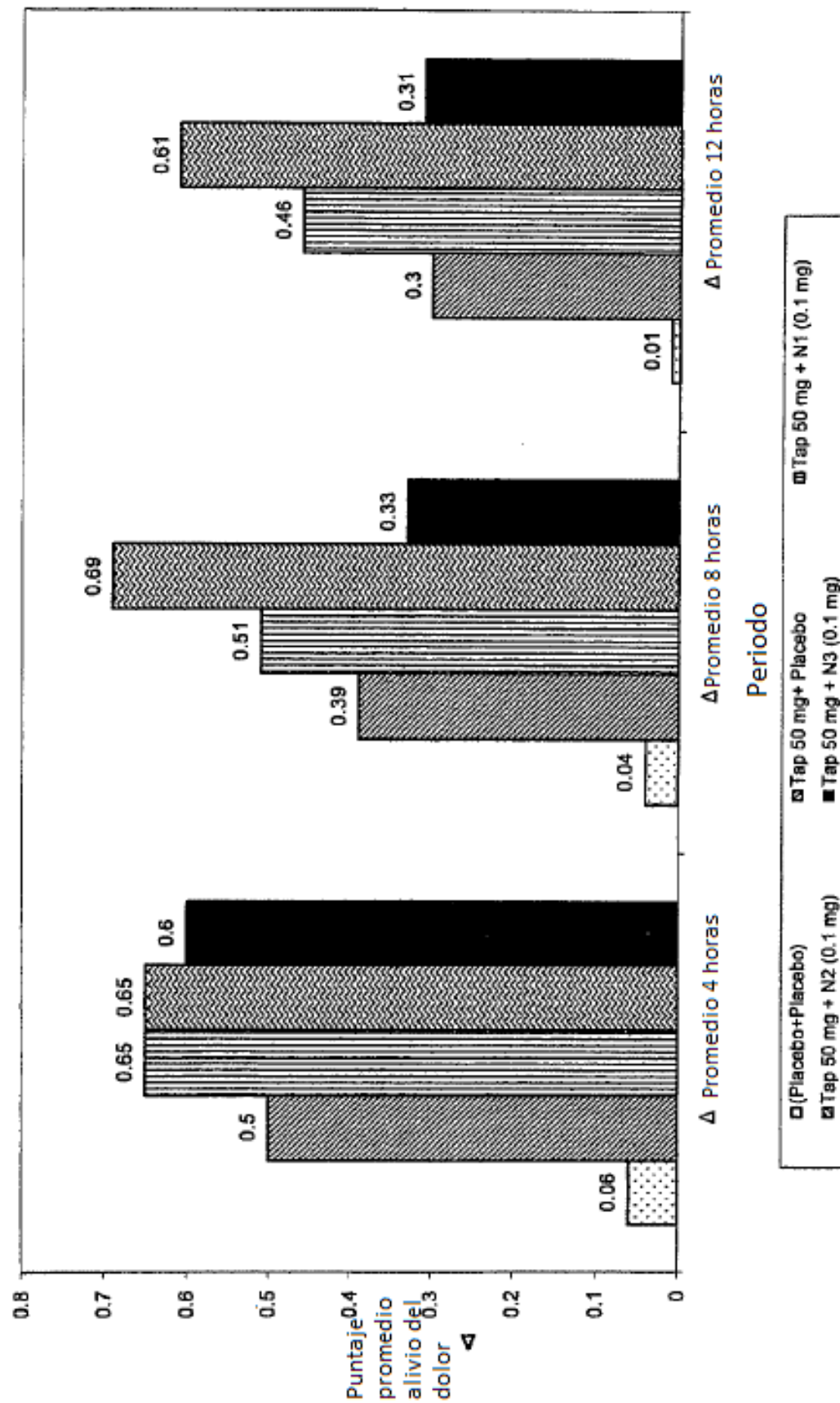
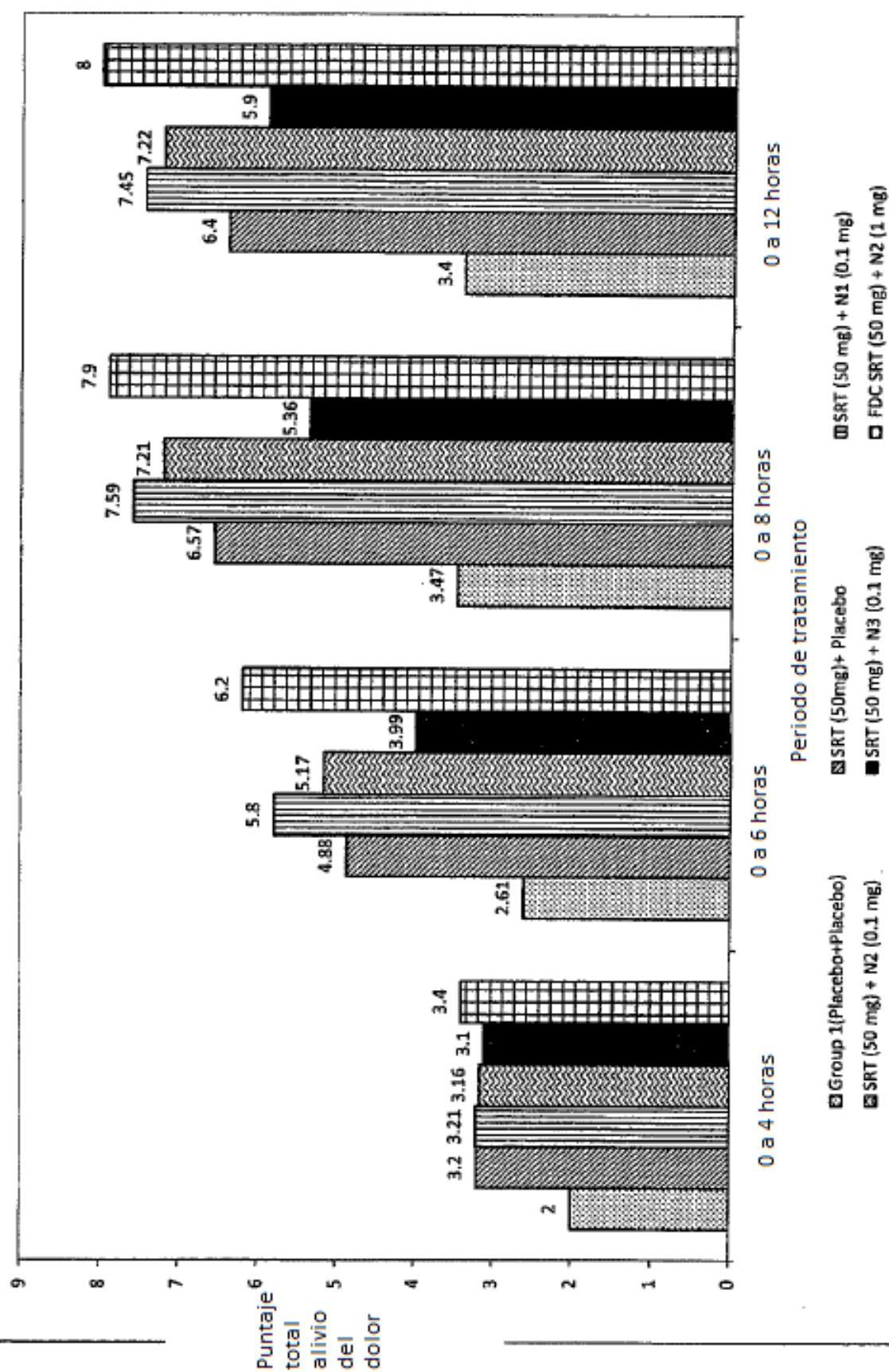
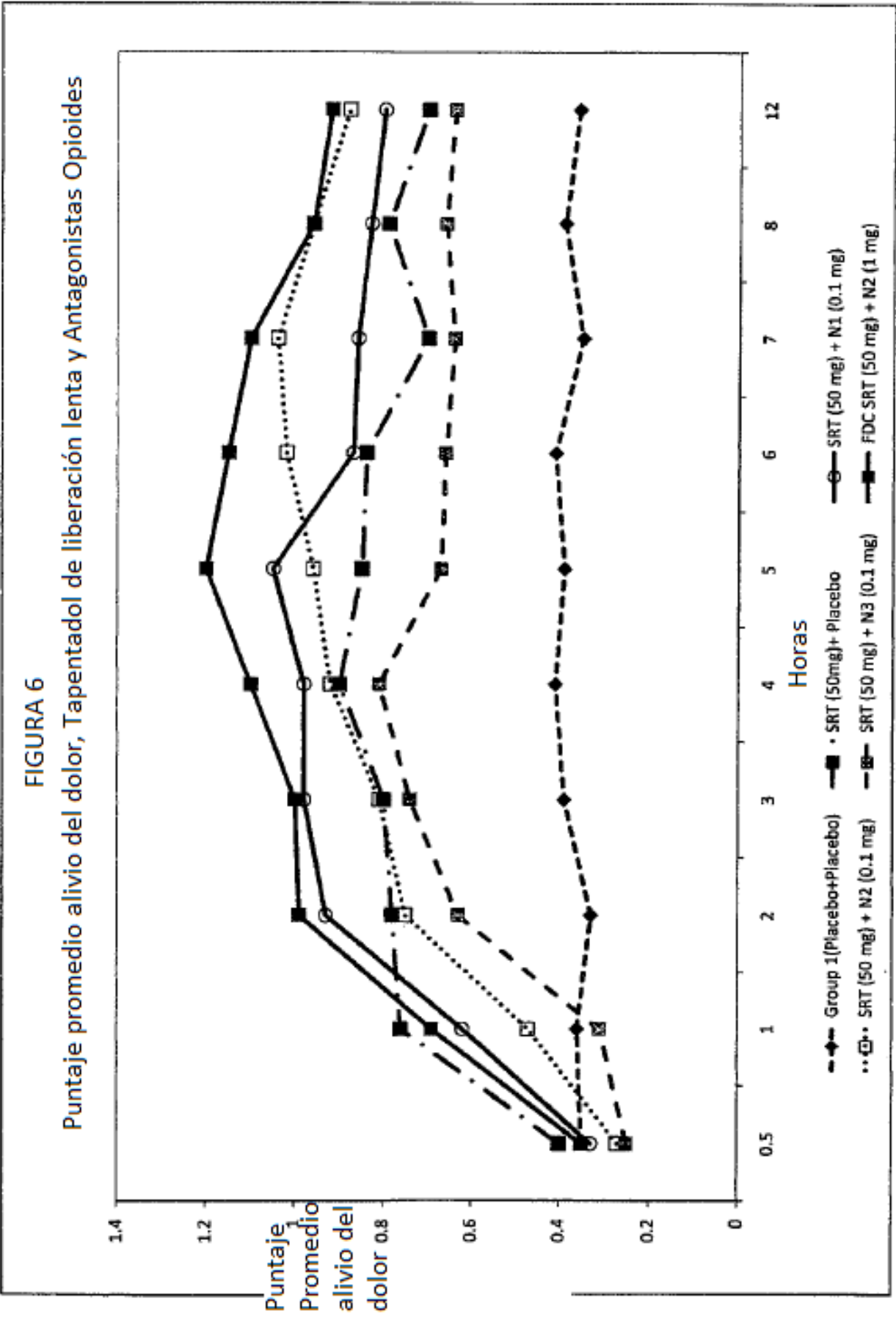


FIGURA 5
Puntaje total alivio del dolor, Tapentadol de liberación lenta y Antagpnistas opioides





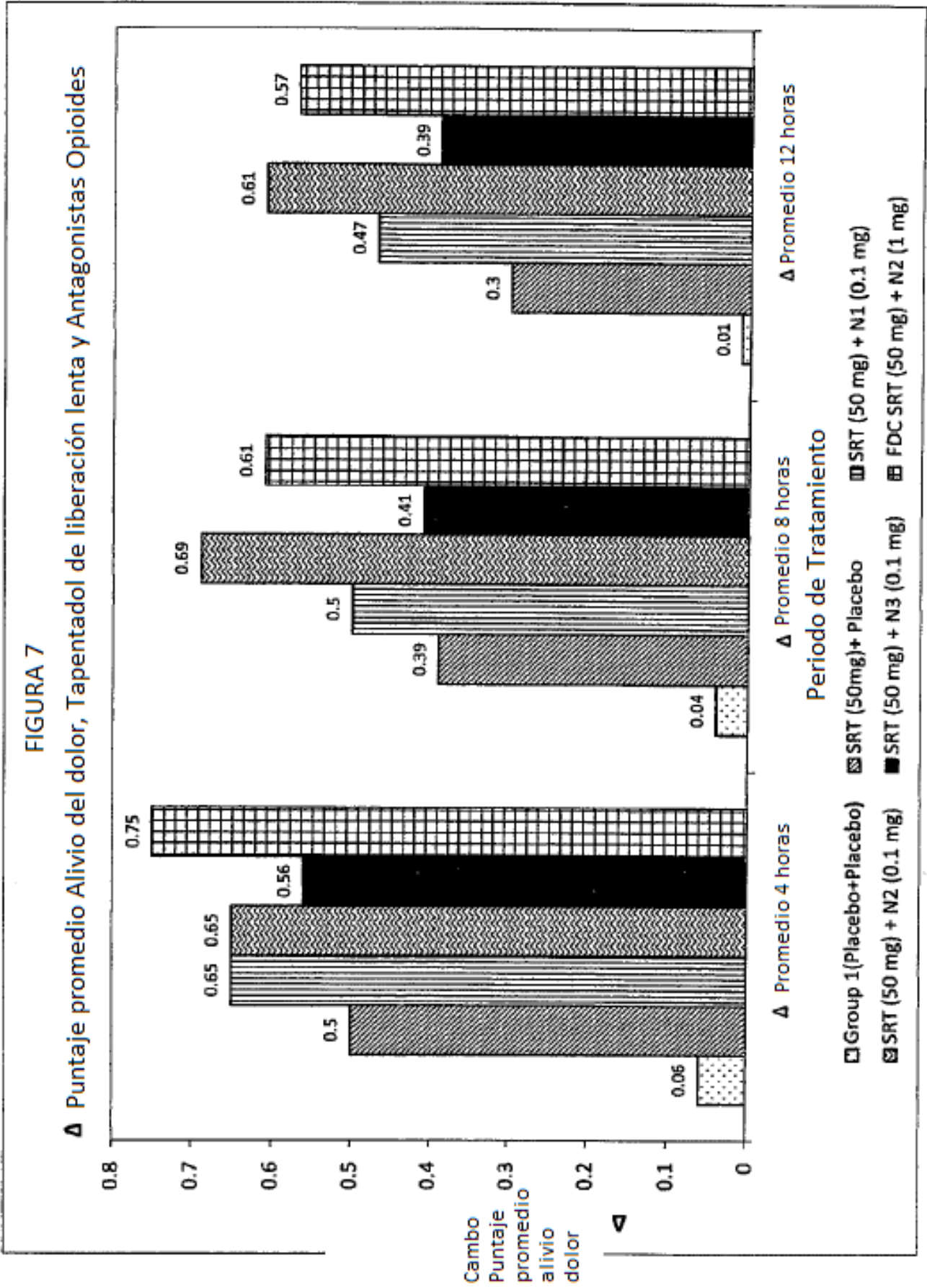


FIGURA 8					
Grupo Pacientes Ej. Dosificación fármaco Tipo Dosificación No. Pacientes	Grupo 1 Placebo Placebo+Placebo Co-Administración 51	Grupo 2 Ejemplo 2 SRT 50 mg + Placebo Co-Administración 49	Grupo 3 Ejemplo 2 SRT 50mg+ N1 (0.1 mg) Co-Administración 53	Grupo 4 Ejemplo 2 SRT 50 mg+ N2(0.1 mg) Co-Administración 50	Grupo 5 Ejemplo 2 SRT 50 mg+ N3 (0.1 mg) Co-Administración 52
					Grupo 6 Ejemplo 1 FDC SRT 50 mg+ N2(1 mg) Dosis fija 52
Nausea	18.00%	31.00%	21.00%	28.00%	28.00%
Vomitting	4.00%	13.00%	10.00%	12.00%	9.00%
Di22mess	19.00%	22.00%	11.00%	17.00%	18.00%
Head Ache	51.00%	48.00%	41.00%	43.00%	43.00%

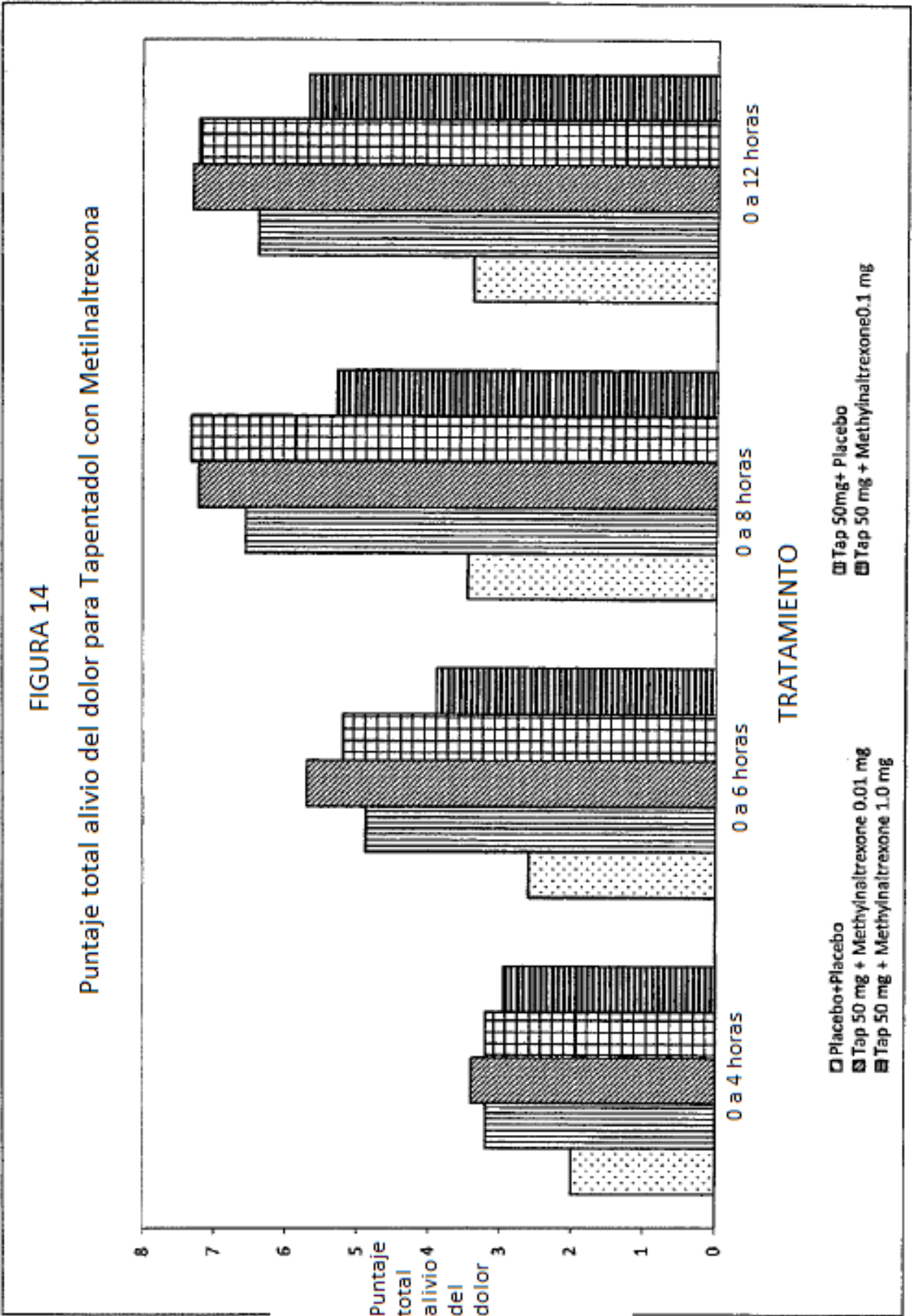


FIGURA 15
Alivio promedio del dolor para Tapentadol con Metilnaltrexona

