

P-12134

Nuevo capítulo reivindicatorio

Octubre 11, 2018

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende como las dos únicas sustancias farmacológicamente activas una forma de tapentadol, en donde la una forma de tapentadol está en forma de liberación lenta, y un antagonista opioide seleccionado del grupo que consiste en naltrexona, naloxona y nalmefeno y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde la composición farmacéutica está presente en una forma de dosificación oral sólida.
2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la una forma de tapentadol es el clorhidrato de tapentadol.
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la composición farmacéutica está presente en una forma de dosificación, que se selecciona de gránulos, esferoides, pelotillas, multipartículas, aerosoles, cápsulas, parches, tabletas, sobres, o en cualquier otra forma de dosificación adecuada que incorpora tales gránulos, esferoides, pelotillas o multipartículas.
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la composición farmacéutica está presente en una forma de dosificación que comprende una cantidad óptima o subóptima de al menos una forma de tapentadol, en donde la forma de dosificación comprende de 25 a 800 mg de una forma de tapentadol.

P-12134

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0004328**

Solicitud de patente a nombre de **GRUNENTHAL GMBH**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad **GRUNENTHAL GMBH**, domiciliada en Aquisgrán, Alemania, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **6682** notificado por comunicación electrónica el 31 de mayo de 2018 y relacionado con concepto técnico de fondo, me permito manifestar:

1. Título

En primer lugar, tomando en consideración lo expuesto por el examinador en el oficio arriba mencionado con relación al título de la presente solicitud, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar el siguiente nuevo título:

*«FORMAS DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN
TAPENTADOL Y UN ANTAGONISTA OPIOIDE»*

De esta manera, el nuevo título es lo suficientemente claro, breve y descriptivo para referirse a la solicitud en estudio.

2. Modificaciones al capítulo reivindicatorio

Por otro lado, con fundamento en la facultad que confiere el Artículo 34 de la Decisión 486/00 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, me permito presentar junto con este memorial un nuevo

capítulo reivindicatorio que consta de 4 reivindicaciones y reemplaza completamente al anteriormente presentado, el cual comprende las siguientes modificaciones:

- 2.1. Las reivindicaciones 2, 3 y 5 anteriormente presentadas fueron eliminadas.
- 2.2. La reivindicación 1 fue modificada para restringir su alcance usando la materia de la reivindicación 3 anteriormente presentada; y para especificar que la composición farmacéutica reclamada está presente en una forma de dosificación oral sólida.
- 2.3. El término “aproximadamente” fue eliminado de todas las reivindicaciones.
- 2.4. La numeración y dependencia de las reivindicaciones restantes fueron corregidas según lo anterior.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

3. **Pago de tasas**

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito comentar que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con menos cláusulas que el anteriormente presentado.

4. **Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio**

Ahora bien, con relación a la claridad y concisión de las reivindicaciones, me permito manifestar que mediante el nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones a este respecto, ya que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención reclamada, cuentan con pleno soporte en la descripción de la solicitud en estudio, y siguen las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico. En particular, frente a cada objeción, me permito señalar lo siguiente:

- 4.1. *«La reivindicación 5 no es clara, porque al mencionar que las composiciones de la solicitud son para "un sistema de administración transdérmica, un sistema de administración de la mucosa oral, una forma de dosificación adecuada para administración intranasal, un sistema de administración bucal", se consideran como indicaciones al uso. Se sugiere modificar esta reivindicación, mencionando as formas farmacéuticas para las cuales el objeto de las solicitud permita su alcance.»*

Frente lo anterior, me permito indicar que, tal y como se expuso en el numeral 2 del presente memorial, la reivindicación 5 anteriormente presentada fue eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio. Por tanto, la objeción a este respecto se ve superada.

4.2. *«La reivindicación 7 no es clara, porque el término "aproximadamente" es un término impreciso, debido a que no permite diferenciar la solicitud con respecto al estado de la técnica. Se sugiere omitir este término y reemplazarlo por los valores o rangos concretos.»*

En respuesta a lo anterior, me permito indicar que, tal y como se expuso en el numeral 2 del presente memorial, el término “aproximadamente” fue eliminado de todo el nuevo capítulo reivindicatorio. Por tanto, la objeción a este respecto se ve superada.

En consecuencia, me permito manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial, que incluye 4 reivindicaciones, cumple a cabalidad con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486/00.

5. Descripción

Por otro lado, en cuanto a lo señalado por el examinador sobre que: *«Se sugiere adjuntar la Descripción en limpio, es decir, sin los subrayados sobre texto que constituyen el control de cambios, omitiendo el texto que esta subrayado y que contiene materia que no hace parte de la presente solicitud divisional. También se sugiere omitir de la Descripción las tablas que refieren los ejemplos de composiciones de Tapentadol - Pregabalina (Ejemplo 3) y Tapentadol - Naproxeno (Ejemplo 4)»*, me permito adjuntar al presente memorial una versión corregida de la descripción de la presente solicitud, la cual ya no contiene los subrayados sobre texto que constituían el control de cambios, ni las tablas que se referían a los ejemplos de composiciones de Tapentadol - Pregabalina (Ejemplo 3) y Tapentadol - Naproxeno (Ejemplo 4).

Por otra parte, con respecto a lo mencionado por el examinador en cuanto a que: *“(...) la Descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla o reproducirla, porque la solicitud reclama un conjunto de posibles composiciones de diferentes formas farmacéuticas para diversas formas de administración. Sin embargo, el desarrollo de la solicitud solamente es suficiente para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas de liberación administración oral (...)”*, me permito indicar que, tal y como se expuso en el numeral 2 del presente memorial, la

reivindicación 1 fue modificada para especificar que la composición farmacéutica reclamada está presente en una forma de dosificación oral sólida.

Por lo anterior, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

6. Nivel inventivo

Por otro lado, el examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 7 anteriormente presentadas a la luz de las enseñanzas descritas en los documentos WO2007/087452 (D1), US2004/024004 (D2) y US2003/073714 (D3).

A este respecto, me permito indicar que el Artículo 18 de la Decisión 486/00 establece que: *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo no es una comparación del estado del arte y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo debe demostrar la obviedad de la invención analizada, estableciendo que para una persona normalmente versada en la materia dicha invención habría sido evidente a la luz de lo divulgado por el arte previo en el momento de su desarrollo.

Considerando esta definición, me permito exponer los siguientes argumentos técnicos que demuestran el nivel inventivo de la invención definida en las nuevas reivindicaciones 1 a 4.

6.1. En primer lugar, me permito señalar que la referencia D1 se dirige a composiciones farmacéuticas orales, resistentes al abuso, de opioides, por lo que la formulación puede ser una formulación de liberación inmediata o prolongada con respecto a la liberación del componente opioide. Se observa que el tapentadol simplemente se menciona en una lista muy extensa de componentes opioides, por ejemplo, en los párrafos [00342] y [00344], y no se proporcionan datos experimentales en esta referencia para composiciones que comprenden tapentadol.

El objetivo de D1 es prevenir o minimizar el riesgo de abuso de opioides y/o la toxicidad de los opioides, ya sea por manipulación intencional o no intencional de las composiciones farmacéuticas de D1.

Como se destaca a lo largo de la divulgación de D1, por ejemplo, en el párrafo [0039], se proporcionarán nuevos métodos para disuadir o prevenir el abuso de opioides, que no requieren la incorporación de antagonistas opioides en la formulación.

En consecuencia, el examinador concluye con razón que la diferencia con la composición de la reivindicación 1 es que la composición reclamada comprende adicionalmente un antagonista opioide seleccionado de naloxona, naltrexona y nalmefeno y que el efecto técnico del mismo es que el al menos un antagonista opioide mejora la eficacia y/o reduce los efectos secundarios del tapentadol.

Contrario a lo que el examinador opina, estas deficiencias no son en absoluto remediadas por D2.

6.2. La referencia D2 se refiere a combinaciones de un agonista opioide y un antagonista opioide y describe una serie de agonistas opioides potenciales tales como morfina, oxicodona, hidrocodona y tramadol.

Sin embargo, D2 no considera el tapentadol como un agonista opioide. Además, estas otras sustancias activas como la morfina, hidrocodona, tramadol y oxicodona mencionadas en la referencia D2 muestran un comportamiento farmacéutico diferente en comparación con el tapentadol.

Mientras que, por ejemplo, la morfina, la hidrocodona y la oxicodona son agonistas del receptor opioide μ bien conocidos, el tapentadol combina el agonismo del receptor opioide μ (MOR, por sus siglas en inglés) y la inhibición de la recaptación de noradrenalina (NRI, por sus siglas en inglés) en una y la misma molécula y, por lo tanto, pertenece a una nueva y diferente clase de fármacos. Las diversas diferencias específicas entre el tapentadol y los otros agonistas opioides μ ya se han discutido ampliamente anteriormente. Es evidente para el experto en la materia que la divulgación de D2 no puede extenderse adecuadamente a cualquiera y todos los opioides.

Por lo tanto, cuando se asume que habría sido obvio para un experto en la técnica sustituir el tapentadol por cualquier otro opioide descrito en D2, particularmente el tramadol, el examinador señala que el tapentadol y el otro opioide, particularmente el tramadol, son lo suficientemente similares que sustancialmente los mismos resultados logrados con tramadol también se habrían esperado para el tapentadol.

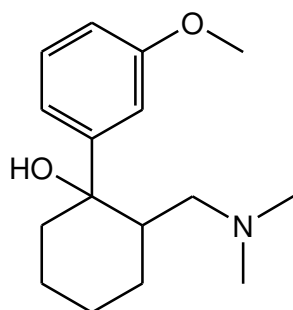
No se puede asumir que todos los opioides actúen de la misma manera y, además, que el tramadol y el tapentadol actúen de manera más parecida que quizás otros opioides.

Además, si la reacción del agonista con el cuerpo causara un efecto secundario que el antagonista pudiese aliviar hasta cierto punto, es solo porque el antagonista también ha reaccionado con el cuerpo (y probablemente en combinación con el agonista) para producir tal alivio. Por lo tanto, el mecanismo tanto del agonista como del antagonista son importantes para el efecto general. Y, no puede haber una expectativa razonable de que una combinación de tapentadol y antagonista produzca un efecto similar a la de tramadol y antagonista, a menos que se espere que el tapentadol y el tramadol se comporten de manera similar. Sin embargo, como se explica con más detalle a continuación, se sabe que el tapentadol y el tramadol tienen distintos mecanismos de acción.

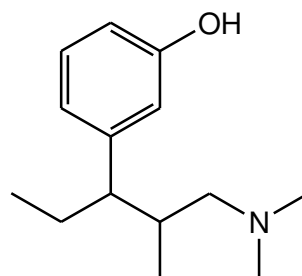
La actividad del tapentadol es independiente de la activación metabólica y reside en un solo enantiómero que atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica; por lo tanto, el tapentadol muestra un inicio rápido de acción después de la administración. La biotransformación del tapentadol por enzimas metabólicas da como resultado la desactivación, es decir, el tapentadol no tiene metabolitos activos, y la principal vía metabólica para la eliminación es la glucuronidación de fase II. Las biotransformaciones de fase I, como la hidroxilación y la N-desmetilación, desempeñan un papel menor en el destino metabólico del tapentadol. Debido a la participación menor de las vías metabólicas de fase I, el tapentadol tiene un bajo potencial de interacciones farmacológicas y variabilidad interindividual (*véase* Tzschentke T. M. et al. Tapentadol Hydrochloride. *Drugs of the Future* **2006**, 31, 1053-1061).

Además, el mecanismo de actividad del tapentadol también difiere sustancialmente del mecanismo de actividad del tramadol. En detalle:

En primer lugar, el tramadol y el tapentadol tienen una estructura molecular diferente, como puede verse en la siguiente comparación:



Tramadol



Tapentadol

Como es conocido por cualquier experto en la técnica, el tapentadol, tal como se usa en las combinaciones de acuerdo con la presente invención, ejerce actividad analgésica a través de un modo de acción dual, a saber, agonismo del receptor opioide μ y la inhibición de la recaptación de noradrenalina (NA). También muestra una mayor potencia en comparación con el tramadol. La actividad del tapentadol proviene de un solo enantiómero y es independiente de la activación metabólica. No tiene metabolitos activos, y la principal vía metabólica para la eliminación es la glucuronidación de fase II, la cual está mediada por enzimas de la superfamilia de UDP-glucuronosiltransferasas, lo que resulta en la desactivación de la señal farmacológica. Las vías metabólicas de fase I, que están mediadas, entre otras cosas, por las enzimas del citocromo P-450, desempeñan un papel menor en la biotransformación del tapentadol y, por lo tanto, tienen un potencial bastante bajo para interacciones fármaco-fármaco.

En contraste, como también es conocido por cualquier experto en la técnica, el tramadol ejerce su actividad analgésica a través del agonismo del receptor opioide μ , la inhibición de la recaptación de NA y la inhibición de la recaptación de serotonina (5-HT) y, por lo tanto, a través de un triple modo de acción. El tramadol se utiliza como un racemato, es decir, una mezcla de (1R, 2R)-tramadol y (1S, 2S)-tramadol, con metabolitos activos, cada uno de los cuales tiene un perfil de actividad diferente. Por lo tanto, el tramadol muestra activación de profármaco. La inhibición de la recaptación de NA y 5-HT reside principalmente en el enantiómero (-) y (+) del compuesto de origen tramadol, respectivamente, mientras que la activación μ reside

en el enantiómero (+) del O-desmetil tramadol. El metabolito activo μ contribuye significativamente al perfil analgésico del tramadol. Ambos enantiómeros del tramadol y su metabolito O-desmetilo son necesarios para el perfil analgésico del tramadol. Las vías metabólicas de fase I desempeñan un papel importante en la biotransformación del tramadol y, por lo tanto, el tramadol puede estar sujeto a interacciones farmacológicas relevantes desde el punto de vista clínico.

Cuando se compara la acción farmacológica del tapentadol con la del tramadol, es especialmente importante enfatizar en que los diferentes mecanismos de acción para (1R, 2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol residen en la misma molécula, por lo tanto, la proporción relativa de los mecanismos no cambia con el tiempo. En el caso del tramadol, sin embargo, los diferentes mecanismos de acción residen en diferentes moléculas (enantiómeros, metabolitos) y, por lo tanto, la contribución relativa de estos mecanismos cambia a medida que el tramadol experimenta biotransformación. Además, el tapentadol tiene un inicio de acción más rápido en comparación con el tramadol porque no es activado por las enzimas metabólicas y atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica.

En resumen, tapentadol y tramadol, así como otros agonistas opioides μ , muestran perfiles farmacodinámicos y farmacocinéticos significativamente diferentes. Por lo tanto, los compuestos utilizados en la combinación de la presente solicitud no son comparables en su acción farmacológica a la del tramadol y otros agonistas opioides μ . En consecuencia, no puede haber ninguna expectativa razonable de que una sustitución de tapentadol por tramadol sea exitosa y, por lo tanto, D3 no sugiere a los expertos en la técnica la combinación de sustancias activas reivindicada.

Además, del párrafo [0117] en adelante de D2 puede ocurrir que **todas las preparaciones farmacéuticas preparadas o utilizadas según la sección de ejemplos de D2 sean formulaciones de liberación inmediata**, como las tabletas de liberación inmediata Ultram® o las cápsulas HYDROCE'T de liberación inmediata, mencionadas en el párrafo [0121]. **No se menciona una formulación de liberación lenta como en la presente invención.**

6.3. La referencia D3, que se dirige a una forma de dosificación oral, que comprende (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista opioide; (ii) un antagonista opioide en forma liberable; y (iii) un antagonista opioide secuestrado que no se libera

cuando la forma de dosificación se administra intacta, no agrega ningún aspecto nuevo a la divulgación de D1 o D2, ya que tampoco considera el tapentadol como un agonista opioide.

Con respecto a la divulgación de la referencia D3, vale la pena señalar que esta solicitud **no contiene ningún tipo de datos**. No hay datos que muestren ningún perfil de liberación de las sustancias farmacológicamente activas, ni mucho menos datos sobre la interacción de estas sustancias farmacológicamente activas.

Por lo tanto, el experto en la técnica no recibe ninguna sugerencia de D3 con respecto a la invención reivindicada.

En consecuencia, me permito señalar que los documentos D1, D2 y D3 no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud y la objeción a este respecto se ve superada, toda vez que no existe motivación alguna para que una persona normalmente versada en la materia derive de manera obvia la presente invención a partir de dichas anterioridades, la cual además cuenta con un efecto técnico mejorado y sorprendente. De esta manera, me permito manifestar que las reivindicaciones 1 a 4 del nuevo capítulo reivindicatorio cumplen con el requisito de nivel inventivo según los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486/00.

7. Conclusión

Finalmente, a la luz de las modificaciones al capítulo reivindicatorio y los argumentos presentados, es posible concluir lo siguiente:

7.1. La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada por la descripción, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486/00.

7.2. La presente solicitud es patentable sobre los documentos D1, D2 y D3, de acuerdo con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486/00.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

8. Anexos

8.1. Nuevo capítulo reivindicatorio que comprende 4 reivindicaciones.

8.2. Descripción corregida.

Señor Director,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

P-12134

Nuevo capítulo reivindicatorio

Octubre 11, 2018

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende como las dos únicas sustancias farmacológicamente activas una forma de tapentadol, en donde la una forma de tapentadol está en forma de liberación lenta, y un antagonista opioide seleccionado del grupo que consiste en naltrexona, naloxona y nalmefeno y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde la composición farmacéutica está presente en una forma de dosificación oral sólida.
2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la una forma de tapentadol es el clorhidrato de tapentadol.
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la composición farmacéutica está presente en una forma de dosificación, que se selecciona de gránulos, esferoides, pelletas, multipartículas, aerosoles, cápsulas, parches, tabletas, sobres, o en cualquier otra forma de dosificación adecuada que incorpora tales gránulos, esferoides, pelletas o multipartículas.
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la composición farmacéutica está presente en una forma de dosificación que comprende una cantidad óptima o subóptima de al menos una forma de tapentadol, en donde la forma de dosificación comprende de 25 a 800 mg de una forma de tapentadol.

**FORMAS DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN TAPENTADOL Y
UN ANTAGONISTA OPIOIDE**

CAMPO DE LA INVENCION

5 [0001] La presente invención se relaciona con una forma
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
10 dosificación 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.

15 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

 [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
20 acción proporciona analgesia a niveles similares de los
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.
25 6,248,737 y Patente Estadounidense No. RE39,593. La composición
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
30 analgésicas usados para tratar el dolor agudo y crónico. Esos

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.

5 [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
10 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
15 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
20 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;
25 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,
30 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.

[0007] Los fármacos que actúan sobre los receptores de 5-HT son usualmente designados como agonistas de 5-HT. Los agonistas de 5-HT 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 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).

[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") 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 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,

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, levallorfono, 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
5 eficacia y/o reduce los efectos laterales del tapentadol.

[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
10 antagonista está presente en una cantidad para mejorar la 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
15 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 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 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 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
25 menos 12 horas, cuando se administra a un paciente humano.
30

[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.

[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 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 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 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 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
5 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
10 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
15 segundo analgésico, donde la forma de dosificación proporciona un alivio efectivo del dolor durante aproximadamente 24 horas, cuando se administra a un paciente humano.
20

[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
25 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
30

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.

[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 bocal, una forma de dosificación inyectable, y una
5 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
10 cualquier otra forma de dosificación controlada que incorpore tales como gránulos, esferoides, pelotillas o multipartículas.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

[0038] La invención es ilustrada por las siguientes
15 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 Naloxona (0.1 mg), con Naltrexona (0.1 mg), y con Nalmefeno (0.1
20 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
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).

[0042] La Figura 4 muestra la comparación de los efectos
30 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), 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 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.

[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, oxicodona, 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 alimentos 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 ipioide 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 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 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 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 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 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 *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, 5 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 10 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 15 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 20 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, 25 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 30 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 ácido 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, piro sulfato, 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-

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, 5 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, 10 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 15 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 20 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 25 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 30 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".

5 [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.;
10 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,
15 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
20 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.

25 [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
30 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.

5 [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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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 opiode que desarrolla dos papeles, donde mejora la potencia analgésica del agonista opiode como del tapentadol y donde atenúa los efectos laterales y conviene evitar su abuso cuando se manejen de manera indebida las formas de dosificación.

[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 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 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 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 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 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, 5 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 10 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 15 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 20 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® 25 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.

[0121] La presente invención contempla el uso del 30 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 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 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 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 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 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, zeína, 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.

5 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, pelletillas, micropartículas, cápsulas, parches, tabletas, saquitos, suspensiones de liberación controlada, o cualquier otra forma de dosificación adecuada que esos incorpore como gránulos, esferoides, pelletillas o micropartículas.

25 [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 durante 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.

5 [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
10 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
15 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.

20 [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
25 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 convenientemente ser recubierta como película usando cualquier material de recubrimiento de película convencional y la técnica
30 farmacéutica, pero preferiblemente es usado un recubrimiento de

película acuoso.

[0131] Las combinaciones en cuanto a esta invención pueden comprender una matriz de liberación normal que tenga un 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 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 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 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 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 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 como el polisorbato 80.

5 [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 puede incrementar el volumen de fluido incluido en el núcleo para
10 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 no útiles como mejoradores de flujo incluyen pero no se limitan a
15 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
20 (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
25 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
30 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 plastificantes preferidos son triacetina, monoglicérido acetilado, aceite de semilla de uva, aceite de oliva, aceite de ajonjolí, acetiltributilcitrato, acetiltriethylcitrato, glicerol sorbitol, dietiloxalato, dietilmalato, dietilfumarato, dibutilsuccinato, dietilmalonato, dioctilftalato, dibutilsebacato, trietilcitrato, tributilcitrato, 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% 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 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 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 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 patentadol 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	
15	50 mg de tapentadol de liberación lenta	
	Tapentadol HCl	50
	Eudragit RSPO	88
	Etilcelulosa	4.5
	Alcohol estearílico	35
20	Total	177.5
	Pelotillas de Naltrexona	
	Naltrexona HCl	1
	Eudragit RSPO + Eudragit RLPO (6:1)	80
	Acido esteárico	50
25	Total	131
	Dosis de Tapentadol de Liberación Lenta y Naltrexona de Liberación Lenta	
	Pelotillas de Tapentadol	177.5
	Pelotillas de Naltrexona	131
30	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

15	TABLA 2	
	100 mg de Tapentadol de Liberación Lenta	
	Núcleo	Cantidad mg
	Tapentadol HCl	100.0
	Alcohol Polivinílico	2.0
20	Dióxido de Silicio Coloidal (Abrosil® 200)	1.0
	Esteril Fumarato de Sodio	1.0
	Agua*	C.S
	Peso del Núcleo	104.0
25	Recubrimiento	
	Etilcelulosa (Ethocel® PR 100)	9.20
	Polivinilpirrolidona (Kollidon® 90F)	4.14
	Sebacato de Dibutilo	2.66
	Alcohol Desnaturalizado*	C.S

[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 acuosa 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.

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 RZRL 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;

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
Velocidad de Rocío:	300g/minuto
Agua Atomizante / Patrón:	25/25 psi
Distancia del Canal / Lecho:	6 pulgadas (15.24 centímetros)
Distancia entre caminos	6 pulgadas (15.24 centímetros)
Velocidad de la Bandeja:	12 rpm

Diámetro de la Cantidad de Recubrimiento:	
Espesor:	6 mm
Altura de la copa:	4.65 mm
Superficie:	1.02 mm
Porcentaje:	112 mm ²
Cantidad:	16 mg

[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

5

Medición de la Célula de Flujo	1 CM
Velocidad	75 RPM
Tiempo de Ensayo	900 minutos
Intervalo para el Muestreo	30 Minutos

10

15

[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.

20

25

[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 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 aproximadamente 40% (en peso) de tapentadol sea liberado.

30

[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 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 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.

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:

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

Estearil fumarato de sodio 1-2%

Capa 2:

Clorhidrato de naltrexona 1 mg

Celulosa microcristalina 5-20%

5 Povidona 10-15%

Croscarmelosa sódica 5-10%

Estearato de magnesio 0.5-2%

[0156] Preparación de la capa 1: El clorhidrato de tapentadol,
10 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
15 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
20 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
25 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

[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

TABLA 9	
Perlas de Tapentadol	
Perlas de Tapentadol	Cantidad unitaria mg
Tapentadol HCl	50
Polivinilpirrolidona	4
Perlas inertes	20
Eudragit RS30	2
Lactosa	15
Opadry II (Colorcon)	5
Agua	35

Recubrimiento de liberación lenta	
Eudragit RS30+Eudragit RL30D (9.5:1)	5.12
Citrato de etilo(Aldrich W308307)	1.01
Talco	1.77
Opadry II (Colorcon)	5.5
Agua	8
Peso de la perla de tapentadol	125.4
Perlas de Naltrexona	
Naltrexona HCl	1
Esferas de azúcar NF (Cranbury, NJ)	75
Talco	10
Polivinilpirrolidona (Plasdona 28-32)	0.95
Agua	25
Opadry II (Colorcon)	5
Recubrimiento de liberación lenta	
Eudragit RS30D	14.1
Polisorbato 20	0.05
Tributil Citrato de acetilo (ATBC)	3.38
Talco	12.5

***Removida mientras se procesaba**

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**

5

10

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, Tributyl Citrato de Acetilo (ATBC) y talco dispersante. Las perlas fueron 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 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
5 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
10 dolor en un sujeto mediante la coadministración al sujeto humano 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
15 comprende al menos una forma de tapentadol de liberación lenta y al menos un antagonista opioide y 3) un método para tratar el 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
20 naproxeno o pregabalina y un antagonista opioide, 4) un método para administrar una combinación que comprende tapentadol y 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
25 combinaciones para mejorar la potencia analgésica del tapentadol y atenuar aún más los efectos laterales adversos.

**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 natrexeno 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 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:

	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
5	[0170] Grupo 4	TAP (50 mg) con Naltrexona (0.1 mg)	50
	[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)
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 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

5 [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.

15

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

30

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).

5 [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
10 (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
15 Grupo 6: FDC (100 mg de SRT + Naltrexona N1 (1 mg, Ejemplo 7)).
20

[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
25 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:
30

(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)).

[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 efecto lateral inducido por el tapentadol; constipación con 5 diferentes dosis de metilnaltrexona.