(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 758 831**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/137	(2006.01)	***A61K 9/28***	(2006.01)
A61K 31/135	(2006.01)	***A61K 9/50***	(2006.01)
A61K 31/35	(2006.01)		
A61K 31/485	(2006.01)		
A61P 25/04	(2006.01)		
A61K 45/06	(2006.01)		
A61K 9/107	(2006.01)		
A61K 9/16	(2006.01)		
A61K 9/20	(2006.01)		
A61K 9/24	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.10.2009** **PCT/US2009/005866**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **26.08.2010** **WO10096045**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2009** **E 09840521 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019** **EP 2352494**

(54) Título: **Nuevas y potentes formas de dosificación de tapentadol**

(30) Prioridad:

30.10.2008 US 197625 P
21.01.2009 US 205312 P
15.06.2009 US 268630 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.05.2020

(73) Titular/es:

GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE

(72) Inventor/es:

SESHA, RAMESH

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 758 831 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevas y potentes formas de dosificación de tapentadol

SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta aplicación reclama prioridad de solicitudes de patentes provisionales de EE.UU. n.º 61/197.625 depositada el 30/10/2008, 61/205.312 depositada el 21/01/2009 y 61/268.630 depositada el 15/06/2009.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a 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 dicho antagonista mejora la eficacia y reduce los efectos secundarios del tapentadol. Las formas de dosificación son formas de dosificación de liberación lenta de al menos una forma de tapentadol y al menos un antagonista opioide donde el dicho tapentadol está en una cantidad óptima o subóptima.

Antecedentes de la invención

El tapentadol, 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol) es un analgésico de acción central con un doble modo de acción: agonismo del receptor opioide mu e inhibición de la recaptación de noradrenalina. Su modo de acción dual proporciona analgesia a niveles similares de analgésicos narcóticos más potentes como la hidrocodona, la oxicodona y la morfina con un perfil de efectos secundarios más tolerable. Tapentadol fue primero desvelado y reivindicado en la patente europea no. EP 693.475, la patente de EE.UU. 6.248.737 y la patente de EE.UU. RE39.593. La composición farmacéutica de liberación inmediata de tapentadol es el tema de la Solicitud de Medicamento Nuevo Aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos número 22-304.

Hay una serie de clases de compuestos analgésicos utilizados para tratar el dolor agudo y crónico. Estos incluyen paracetamol, AINE como naproxeno, meloxicam, etc., CINODS como naproxcinod, OPIÁCEOS como morfina, tramadol, tapentadol, oxicodona, etc., análogos de GABA como pregabalina e IRSN como duloxetina, etc.

La pregabalina, un análogo de GABA, es un fármaco anticonvulsivo utilizado para el dolor neuropático, como terapia complementaria para las crisis parciales y en el trastorno de ansiedad generalizada. La pregabalina fue diseñada como un sucesor más potente de la gabapentina y Pfizer la comercializa con el nombre comercial Lyrica®. En general, la pregabalina reduce la liberación de varios neurotransmisores, incluidos el glutamato, la noradrenalina y la sustancia P. La gabapentina es otro análogo de GABA similar a la pregabalina y se sintetizó inicialmente para imitar la estructura química del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA), pero no se cree que actúe sobre los mismos receptores cerebrales. Se desconoce su mecanismo de acción exacto, pero se cree que su acción terapéutica sobre el dolor neuropático involucra canales de iones de calcio de tipo N activados por voltaje. Se cree que se une a la subunidad α2δ del canal de calcio dependiente del voltaje en el sistema nervioso central.

Los AINE, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) incluyen, pero no se limitan a, Diclofenac; Celecoxib; Diflunisal; Etodolac; Fenoprofen; Ibuprofen; indomethacin; Ketoprofen y Ketorolac, y se usan para tratar el dolor.

Los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) son una clase de antidepresivos utilizados en el tratamiento de la depresión clínica, trastornos de ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y dolor neuropático crónico. Actúan sobre dos neurotransmisores en el cerebro que se sabe que juegan un papel importante en el estado de ánimo, a saber, la serotonina y la norepinefrina. Los ejemplos de IRSN incluyen Venlafaxine, duloxetina, milnaciprán y desvenlafaxina, etc.

Los fármacos que actúan sobre los receptores 5-HT generalmente se designan como 5-HTagonistas. Los agonistas 5 HT1 son conocidos y se usan para el tratamiento de dolores de cabeza, incluida la migraña. Se introdujeron por primera vez en la década de 1990. Si bien son eficaces para tratar los dolores de cabeza individuales, no son ni preventivos ni curativos. Los triptanes incluyen sumatriptán, (Imitrex, Imigran), rizatriptán (Maxalt), naratriptán (Amerge, Naramig), zolmitriptán (Zomig), eletriptán (Relpax), almotriptán (Axert, Almogran) y frovatriptán (Frova, Migard).

Los donadores de óxido nítrico inhibidor de la ciclooxigenasa (COX) o "CINOD" tienen un grupo liberador de óxido nítrico (NO) y también se denominan No-AINE. Estos incluyen, pero no se limitan a, naproxcinod, entre otros.

Los inhibidores de la bomba de protones (""IBP") son un grupo de fármacos que producen una reducción pronunciada y duradera de la producción de ácido gástrico. Los IBP estructuralmente son generalmente derivados de bencimidazol y de tipo bencimidazol. Los IBP clave incluyen inhibidores de la bomba de protones usados clínicamente: Omeprazole (nombres de marca: Losec, Prilosec, Zegerid, ocid), Lansoprazole (nombres de marca: Prevacid, Zoton, Inhibitol), Esomeprazole (nombres de marca: Nexium), Pantoprazole (FORMULA 15) (nombres de marca: Protonix, Somac, Pantoloc, Pantozol, Zurcal, Pan), Rabeprazole (nombres de marca: Rabecid, Aciphex, Pariet, Rabeloc. Dorafem:

A pesar de los beneficios derivados de estos fármacos para el dolor, un área de preocupación se refiere a la incidencia de efectos secundarios no deseados causados por estos fármacos. Por lo tanto, existe una necesidad insatisfecha de desarrollar formas de dosificación farmacéutica que comprendan tapentadol de manera que las formas de dosificación con propiedades analgésicas mejoradas con los efectos secundarios mínimos posibles. Por lo tanto, es deseable desarrollar formas de dosificación con dosis reducidas de estos fármacos para aliviar a los pacientes de sus efectos secundarios sin comprender el grado de alivio del dolor.

El uso de antagonistas para abordar los posibles efectos secundarios 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, diprenorfina, etorfina, dihidroetorfina, nalinefeno, ciclazacina, levallorfano, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos.

Por ejemplo, la patente de EE.UU. n.º 5.866.164 describe un sistema de dosificación que comprende múltiples capas con un analgésico opioide y la segunda capa comprende un antagonista para este analgésico opioide y que afecta simultáneamente la función de empuje. La patente de EE. UU. n.º 5.472.943 de Crain y col. describe procedimientos para mejorar la potencia analgésica de los agonistas opioides de acción bimodal administrando el agonista con un antagonista opioide. La patente de EE. UU. n.º 6.277.384 pretende proporcionar una forma de dosificación que contiene una combinación de un agonista opioide y un antagonista opioide en una proporción específica, lo que produce un efecto negativo en la administración a una persona adicta. La patente de EE. UU. n.º 6.228.863 describe una forma de dosificación que contiene una combinación de un agonista opioide y un antagonista opioide, de modo que los dos compuestos en cada caso solo se pueden extraer juntos de la forma de dosificación y luego se requieren procedimientos adicionales para separarlos. La patente de EE. UU. n.º 6.765.010 se refieren a composiciones y procedimientos con tramadol y un antagonista opioide para mejorar la eficacia del tramadol. La solicitud de patente de EE. UU. n.º 2005/0191244 describe las formulaciones de agonistas opioides que comprenden un agonista opioide, antagonista y agente gelificante o un irritante para impedir el abuso del agonista opioide. La patente de EE. UU. n.º 6.716, 449 describe combinaciones de agonista opioide de liberación controlada y antagonista de opioide de liberación controlada para mejorar la potencia analgésica de un agonista opioide y la patente de EE.UU. n.º 7.332.142 describe una composición farmacéutica que comprende un agonista opioide, un antagonista opioide y un supuesto irritante para disminuir el abuso. La patente de EE. UU. n.º 6.559.159 de Carroll y col. describe el uso de antagonistas de los receptores kappa para el tratamiento de las adicciones relacionadas con los opioides. La patente de EE. UU. n.º 6.309.668 describe un comprimido para administración por vía oral que contiene dos o más capas que comprenden uno o más fármacos y uno o más agentes gelificantes dentro de capas separadas del comprimido. La patente de EE. UU. n.º 6.228.863 enseña la reducción del potencial de abuso de las formas de dosificación oral de analgésicos opioides seleccionando el par particular de agonista y antagonista opioide, y las concentraciones de los mismos de manera que el antagonista no pueda extraerse fácilmente del agonista. Las patentes de EE. UU. n.º 6.277.384, 6.375.957 y 6.475.494 describe formas de dosificación oral que incluyen una combinación de un agonista opioide oralmente activo y un antagonista opioide oralmente activo en una proporción que, cuando se administra por vía oral, es analgésicamente efectiva pero que es aversiva en un sujeto físicamente dependiente.

La técnica anterior no desvela una forma de dosificación que comprende al menos una forma de tapentadol y al menos un antagonista opioide donde dicho tapentadol está en una cantidad óptima o subóptima y el dicho antagonista está en una cantidad efectiva para mejorar la eficacia y/o reducir los efectos secundarios del tapentadol. De manera similar, no existe ningún informe en la técnica de un procedimiento para tratar el dolor mediante la administración, al paciente que lo necesite, de una forma de dosificación que comprende al menos una forma de tapentadol y al menos un antagonista opioide donde el dicho tapentadol está en una cantidad óptima o subóptima y el dicho antagonista está en una cantidad efectiva para mejorar la eficacia y/o reducir los efectos secundarios del tapentadol. De manera similar, la técnica anterior no desvela una forma de dosificación que comprende al menos una forma de tapentadol y al menos un antagonista opioide donde el dicho tapentadol está en una cantidad óptima o subóptima y el dicho antagonista está en una cantidad efectiva para mejorar la eficacia y/o reducir los efectos secundarios del tapentadol, de modo que la dicha forma de dosificación proporciona un alivio efectivo del dolor durante al menos aproximadamente 12 horas, o al menos aproximadamente 24 horas, cuando se administra por vía oral a un paciente humano.

De manera similar, la técnica anterior no desvela una forma de dosificación que comprende al menos una forma de tapentadol y al menos un antagonista opioide, y una cantidad terapéuticamente efectiva de un segundo analgésico donde el dicho antagonista mejore la eficacia y/o reduzca los efectos secundarios del tapentadol ni un procedimiento

para tratar el dolor y afecciones relacionadas con el dolor administrando a un paciente que lo necesite, una forma de dosificación que comprende al menos una forma de tapentadol y al menos un antagonista opioide donde el dicho tapentadol está en una cantidad óptima o subóptima y el dicho antagonista, y una cantidad terapéuticamente efectiva de un segundo fármaco donde dicho antagonista mejora la eficacia y/o reduce los efectos secundarios del tapentadol. El segundo analgésico se selecciona de entre un grupo que consiste en un AINE, Acetaminophen, un análogo de GABA, un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), un donador de óxido nítrico inhibidor de la ciclooxigenasa (COX), un agonista HT y un inhibidor de la bomba de protones tramadol, hidromorfona, faxeladol, axomadol, oxicodona, hidrocodona, fentanilo, morfina, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos.

Breve descripción de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

Los objetos de la presente invención están dirigidos a proporcionar formas de dosificación que comprenden al menos una forma de tapentadol y al menos un antagonista opioide para mejorar la eficacia del tapentadol y/o minimizar sus efectos adversos en un ser humano. Las composiciones de la presente invención incluyen formas de dosificación de liberación lenta de al menos una forma de tapentadol y al menos un antagonista opioide donde el dicho tapentadol está en una cantidad óptima o subóptima. Las formas de dosificación incluyen aquellas que comprenden al menos una forma de tapentadol, al menos un agonista opioide y una cantidad terapéuticamente efectiva de un segundo analgésico donde el dicho antagonista mejora la eficacia y/o reduce los efectos secundarios del tapentadol.

Un objeto de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación que comprende al menos una forma de tapentadol y al menos un antagonista opioide,donde el dicho tapentadol está en una cantidad óptima o subóptima y el dicho antagonista está presente en una cantidad para mejorar la eficacia y/o reducir los efectos secundarios del tapentadol.

Un objeto de la presente descripción es proporcionar un procedimiento para tratar el dolor mediante la administración de una forma de dosificación que comprende al menos una forma de tapentadol y al menos un antagonista opioide donde el dicho tapentadol está en una cantidad óptima o subóptima y el dicho antagonista está presente en una cantidad para mejorar la eficacia y/o reducir los efectos secundarios del tapentadol.

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

Un objeto de la presente descripción es proporcionar un procedimiento para tratar el dolor mediante la administración de una forma de dosificación que comprende al menos una forma de tapentadol y al menos un antagonista opioide donde la dicha forma de dosificación proporciona un alivio efectivo del dolor durante al menos 12 horas, cuando se administra a un paciente humano.

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

Un objeto de la presente descripción es proporcionar un procedimiento para tratar el dolor mediante la administración de una forma de dosificación que comprende al menos una forma de tapentadol y al menos un antagonista opioide donde la dicha forma de dosificación proporciona un alivio efectivo del dolor durante aproximadamente 24 horas, cuando se administra a un paciente humano.

Aún más, la presente descripción proporciona un procedimiento para mejorar la eficacia de al menos una forma de tapentadol en un sujeto humano mediante la administración al sujeto humano de al menos una forma de tapentadol y al menos un antagonista opioide eficaz para mejorar la eficacia de al menos una forma de tapentadol, donde dicho tapentadol está en una cantidad óptima o subóptima. Los antagonistas opioides son naltrexona o naloxona.

La eficacia de al menos una forma de tapentadol puede mantenerse mientras se minimizan uno o más efectos secundarios sin aumentar o disminuir la dosis diaria acumulada de tapentadol.

Otro objeto más de la presente descripción es proporcionar un procedimiento para minimizar un efecto secundario adverso asociado con la administración de al menos una forma de tapentadol a un sujeto humano mediante la administración al sujeto humano de al menos una forma de tapentadol y al menos un antagonista opioide donde el dicho tapentadol está en una cantidad óptima o subóptima y el dicho antagonista está en una cantidad efectiva para

minimizar un efecto secundario adverso. Los efectos secundarios adversos incluyen, pero no se limitan a, náuseas, vómitos, mareos, dolor de cabeza, somnolencia o prurito.

La presente descripción proporciona además un procedimiento para tratar el dolor en un sujeto humano administrando al sujeto humano al menos una forma de tapentadol, un segundo analgésico, al menos un antagonista opioide eficaz para mejorar la eficacia del tapentadol, así como un procedimiento para tratar el dolor con al menos una forma de tapentadol y minimizando un efecto secundario adverso de tapentadol en un sujeto humano administrando al sujeto humano al menos una forma de tapentadol, un segundo analgésico y al menos un antagonista opioide donde el dicho tapentadol está en una cantidad óptima o subóptima y el dicho antagonista está presente en una cantidad efectiva para minimizar un efecto secundario adverso.

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

Un objeto de la presente descripción es proporcionar un procedimiento para tratar el dolor mediante la administración de una forma de dosificación que comprende al menos una forma de tapentadol, al menos un antagonista opioide y un segundo analgésico donde el dicho tapentadol está en una cantidad óptima o subóptima y dicho antagonista mejora la eficacia y reduce los efectos secundarios del tapentadol.

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

Un objeto de la presente descripción es proporcionar un procedimiento para tratar el dolor mediante la administración de una forma de dosificación que comprende al menos una forma de tapentadol, al menos un antagonista opioide y un segundo analgésico, donde la dicha forma de dosificación proporciona un alivio efectivo del dolor durante al menos 12 horas, cuando se administra a un paciente humano.

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

Un objeto de la presente descripción es proporcionar un procedimiento para tratar el dolor mediante la administración de una forma de dosificación que comprende al menos una forma de tapentadol, al menos un antagonista opioide y un segundo analgésico, donde la dicha forma de dosificación proporciona un alivio efectivo del dolor durante aproximadamente 24 horas, cuando se administra a un paciente humano.

Aún más, la presente descripción proporciona un procedimiento para mejorar la eficacia de al menos una forma de tapentadol en un sujeto humano mediante la administración al sujeto humano de una forma de dosificación que comprende al menos una forma de tapentadol, al menos un antagonista opioide y un segundo analgésico donde el dicho tapentadol está en una cantidad óptima o subóptima. Los antagonistas opioides son naltrexona o naloxona. La eficacia de al menos una forma de tapentadol puede mantenerse mientras se minimizan uno o más efectos secundarios sin aumentar o disminuir la dosis diaria acumulada de tapentadol.

Otro objeto más de la presente descripción es proporcionar un procedimiento para minimizar un efecto secundario adverso asociado con la administración de al menos una forma de tapentadol a un sujeto humano mediante la administración al sujeto humano de una forma de dosificación que comprende al menos una forma de tapentadol, al menos un antagonista opioide y un segundo analgésico, donde el dicho tapentadol está en una cantidad óptima o subóptima y el dicho antagonista está en una cantidad efectiva para minimizar un efecto secundario adverso. Los efectos secundarios adversos incluyen, pero no se limitan a, náuseas, vómitos, mareos, dolor de cabeza, somnolencia o prurito.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación que comprende al menos una forma de tapentadol, al menos un antagonista opioide y un segundo analgésico, donde la forma de dosificación, tras la administración por vía oral, da como resultado un perfil de eventos adversos que es mejor que el perfil de eventos adversos resultante de la administración de una forma de dosificación sin un antagonista opioide.

Aún más, la presente invención proporciona una forma de dosificación para mejorar la potencia analgésica de tapentadol en combinación con un antagonista opioide y al menos un fármaco adicional, y/o minimizar sus efectos adversos, particularmente sus efectos secundarios adversos en seres humanos, donde uno de los activos agentes

está en forma de liberación lenta. Los principales efectos secundarios adversos del tapentadol en seres humanos incluyen mareos, náuseas, estreñimiento, dolor de cabeza, somnolencia, vómitos, prurito, estimulación del SNC, convulsiones, astenia, dispepsia, diarrea, boca seca y/o sudoración.

En ciertas realizaciones preferidas, el segundo fármaco se selecciona de entre el grupo que consiste en AINE, Acetaminophen, un análogo de GABA, un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), un donador de óxido nítrico inhibidor de la ciclooxigenasa (COX), un agonista HT y un inhibidor de la bomba de protones, tramadol, hidromorfona, faxeladol, axomadol, oxicodona, hidrocodona, fentanilo, morfina, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos. El antagonista opioide se selecciona de entre naltrexona, naloxona, sal farmacéuticamente aceptable de las mismas o una combinación de las mismas.

En ciertas realizaciones de la presente invención, la forma de dosificación comprende al menos una forma de tapentadol y al menos un antagonista opioide donde la forma de dosificación es 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, una forma de dosificación inyectable y una forma de dosificación por vía oral sólida.

En otra realización de esta invención, las formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, gránulos, esferoides, pastillas, multipartículas, aerosoles, cápsulas, parches, comprimidos, bolsitas, suspensiones de liberación controlada, o en cualquier otra forma de dosificación adecuada que incorpore tales gránulos, esferoides, pastillas o multiparticulados.

Ilustración de las figuras

La invención se ilustra mediante las siguientes figuras. Las figuras mostradas son para fines ilustrativos y no limitan el alcance de la invención.

La figura 1 representa las puntuaciones de alivio total del dolor de 4 horas (TOTPAR) para Tapentadol 50 mg con Naloxone (0,1 mg), con Naltrexone (0,1 mg) y con Nalmefene (0,1 mg).

La figura 2 representa las puntuaciones de alivio del dolor por hora de 0-12, 0-8 y 0-4 horas para Tapentadol 50 mg con Naloxone (0,1 mg), con Naltrexone (0,1 mg) y con Nalmefene (0,1 mg).

La figura 3 representa los cambios en el Δ de las puntuaciones medias de alivio del dolor a las cuatro horas, a las ocho horas y doce horas para Tapentadol 50 mg con Naloxone (0,1 mg), con Naltrexone (0,1 mg) y con Nalmefene (0,1 mg).

La figura 4 muestra la comparación de los efectos secundarios clave asociados con Tapentadol 50 mg con Naloxone (0,1 mg), con Naltrexone (0,1 mg) y con Nalmefene (0,1 mg).

La figura 5 representa las puntuaciones de alivio total del dolor de 4 horas (TOTPAR) para tapentadol 100 mg de liberación lenta con Naloxone (0,1 mg), con Naltrexone (0,1 mg) y con Nalmefene (0,1 mg) y una combinación de dosis fija de tapentadol de liberación lenta 100 mg y Naltrexone 1 mg.

La figura 6 representa las puntuaciones de alivio del dolor por hora de 0-12, 0-8 y 0-4 horas para tapentadol de liberación lenta de 100 mg con Naloxone (0,1 mg), con Naltrexone (0,1 mg) y con Nalmefene (0.1 mg) y unacombinación de dosis fija de tapentadol de liberación lenta 100 mg y Naltrexone 1 mg.

La figura 7 representa los cambios en el Δ de las puntuaciones medias de alivio del dolor a las cuatro horas y a las ocho horas y doce horas para tapentadol de liberación lenta 100 mg con Naloxone (0,1 mg), con Naltrexone (0,1 mg) y con Nalmefene (0,1 mg) y una combinación de dosis fija de tapentadol de liberación lenta 100 mg y Naltrexone 1 mg.

La figura 8 muestra la comparación de los efectos secundarios clave asociados con tapentadol de liberación lenta 100 mg con Naloxone (0,1 mg), con Naltrexone (0,1 mg) y con Nalmefene (0,1 mg) y una combinación de dosis fija de tapentadol de liberación lenta 100 mg y Naltrexone 1 mg.

La figura 9 representa las puntuaciones de alivio total del dolor de 4 horas (TOTPAR) para Tapentadol 100 mg + Naproxen 250 mg con Naltrexone.

La figura 10 representa las puntuaciones de alivio del dolor por hora de 0-12, 0-8 y 0-4 horas para Tapentadol 100 mg + Naproxen 250 mg con Naltrexone.

La figura 11 representa los cambios en el Δ de las puntuaciones medias de alivio del dolor a las cuatro horas y a las ocho y doce para Tapentadol 100 mg + Naproxen 250 mg con Naltrexone.

La figura 12 muestra los cambios en la puntuación media de dolor VAS para Tapentadol 100 mg + Pregabalin 250 mg con Naltrexone.

La figura 13 muestra los cambios en el Δ de la puntuación media de dolor VASen el dolor VAS para Tapentadol 100 mg + Pregabalin 250 mg con Naltrexone.

La figura 14 representa las puntuaciones de alivio del dolor total de 4 horas (TOTPAR) para Tapentadol (50 mg) con metilnaltrexona (0,01 mg), con metilnaltrexona (0,1 mg) y con metilnaltrexona (1 mg).

La figura 15 representa las puntuaciones 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 Methylnaltrexone (0,1 mg) y con Methylnaltrexone (1 mg).

La figura 16 representa los cambios en el Δ de las puntuaciones medias de alivio del dolor a las cuatro horas, a las ocho y doce horas para Tapentadol (50 mg) con Methylnaltrexone (0,01 mg), con (0,1 mg) y con Methylnaltrexone (1 mg).

La figura 17 muestra la comparación del grado de estreñimiento asociado con Tapentadol (50 mg) con Methylnaltrexone (0,01 mg), con Methylnaltrexone (0,1 mg) y con Methylnaltrexone (1 mg).

Descripción detallada de la invención

Los términos "segundo fármaco" o "segundo analgésico", tal como se usan en esta invención, significa que cualquier fármaco utilizado para aliviar el dolor se selecciona de entre el grupo que consiste en AINE, Acetaminophen, un análogo de GABA, un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), un donador de óxido nítrico inhibidor de la ciclooxigenasa (COX), un agonista de HT y un inhibidor de la bomba de protones, tramadol, hidromorfona, faxeladol, axomadol, oxocodona, hidrocodona, fentanilo, morfina, dales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos y clases diversas de fármacos que normalmente no se consideran analgésicos se usan para tratar los síndromes de dolor neuropático; estos incluyen antidepresivos tricíclicos y anticonvulsivos.

El término "intervalo de bandas" para los fines de la presente invención se define como la diferencia en las mediciones de disolución in vitro de las formulaciones de liberación controlada cuando se compara el perfil de disolución (curva) obtenido por la formulación al finalizar la fabricación del producto recubierto (antes de almacenamiento) y el perfil de disolución obtenido después de que el producto recubierto se expone a condiciones de almacenamiento acelerado, expresado como el cambio en porcentaje del agente activo liberado del producto recubierto en cualquier punto de tiempo de disolución a lo largo de las curvas de disolución.

El término "antianalgesia", como se usa en esta invención, significa la capacidad de alguna respuesta endógena para contrarrestar los efectos del fármaco analgésico exógeno.

El término "hiperexcitabilidad", como se usa en esta invención, significa el estado o condición de ser los efectos inusualmente o excesivamente excitables de un fármaco

El término "dependencia física", como se usa en esta invención, se refiere a un estado resultante del uso crónico de un fármaco.

El término "tolerancia" como se usa en esta invención significa tolerancia fisiológica o tolerancia a fármacos que se encuentra comúnmente cuando un sujeto es tratado con un fármaco.

El término "mejorar" como se usa en esta invención significa mejorar, apoyar, avanzar y promover, por ejemplo, la eficacia.

El término "reducir" como se usa en esta invención significa atenuar, bloquear, inhibir e impedir, por ejemplo, un efecto secundario.

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

El término "agonista opioide o agonistas opioides", como se usa en esta invención, significa cualquier entidad que saca respuesta biológica actuando sobre un receptor opioide. Estos incluyen, pero no se limitan a agonistas opioides útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, axomadol, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida,diamorfona,dihidrocodeína,dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetil butirato, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanilo, heroía, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tapentadol, axamadol y tramadol, mezclas o sales de cualquiera de los anteriores.

La expresión "agonistas opioides de acción bimodal" se usa para los agonistas opioides que se unen y activan los receptores opioides inhibidores y excitadores en las neuronas nociceptivas que median el dolor. La activación de los receptores inhibitorios por dichos agonistas provoca analgesia. La activación de los receptores excitadores por dichos agonistas da como resultado antianalgesia, hiperexcitabilidad, hiperalgesia, así como el desarrollo de dependencia física, tolerancia y otros efectos secundarios indeseables.

La expresión "antagonistas del receptor opioide excitador" se usa para los opioides que se unen y actúan como antagonistas de los receptores opioides excitadores pero no inhibidores en las neuronas nociceptivas que median el dolor. Es decir, los antagonistas del receptor opioide excitador son compuestos que se unen a los receptores opioides excitadores y bloquean selectivamente las funciones del receptor opioide excitador de los tipos nociceptivos de neuronas DRG en concentraciones de 1.000 a 10.000 veces más bajas que las necesarias para bloquear las funciones inhibidoras del receptor opioide en estas neuronas.

El término "forma de dosificación" como se usa en esta invención se define como una preparación o sistema farmacéutico en el que se incluyen dosis de medicamento o fármaco activo. Deseablemente, una forma de dosificación comprenderá, por ejemplo, una forma de dosificación de liberación inmediata o una forma de dosificación de liberación lenta que incluye diversas formas de liberación lenta tales como, 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 retardada, cápsulas, minicomprimidos, comprimidos oblongos, micropartículas no recubiertas, micropartículas recubiertas con una capa de liberación lenta, micropartículas recubiertas con una capa de liberación retardada o cualquier combinación de las mismas. Dentro del contexto de esta solicitud, las formas de dosificación descritas en esta invención significan una forma de dosificación como se definió anteriormente que comprende una cantidad efectiva de tapentadol para tratar a un paciente que lo necesita.

El término "dosificación subóptima" como se usa en esta invención significa una dosificación que está por debajo de la dosificación óptima para ese compuesto cuando se usa en terapia de un solo compuesto.

La expresión "tratamiento de una enfermedad" como se usa en esta invención significa el tratamiento y cuidado de un paciente que ha desarrollado la enfermedad, afección o trastorno. La finalidad del tratamiento es combatir la enfermedad, afección o trastorno. El tratamiento incluye la administración de los compuestos activos para eliminar o controlar la enfermedad, afección o trastorno, así como para aliviar los síntomas o complicaciones asociados con la enfermedad, afección o trastorno.

El término "forma de dosificación osmótica", "dispositivo de administración osmótica", "forma de dosificación osmótica de liberación controlada" o "sistemas de liberación prolongada controlada por osmosis" como se usa en esta invención se define como formas de dosificación que dispensan a la fuerza tapentadol total o parcialmente por presión creada por ósmosis o difusión de fluido en un núcleo que obliga a dispensar tapentadol desde la forma de dosificación osmótica. El término "forma de dosificación osmótica", "dispositivo de administración osmótica" o "forma de dosificación osmótica de liberación controlada" también abarca tales formas que deseablemente se recubrirán con al menos un "recubrimiento de liberación lenta".

La expresión "prevención de una enfermedad" como se usa en esta invención se define como el tratamiento y cuidado de un individuo en riesgo de desarrollar la enfermedad antes del inicio clínico de la enfermedad. La finalidad de la prevención es combatir el desarrollo de la enfermedad, afección o trastorno, e incluye la administración de los compuestos activos para impedir o retrasar la aparición de los síntomas o complicaciones e impedir o retrasar el desarrollo de enfermedades, afecciones o trastornos relacionados.

La expresión "afecciones relacionadas con el dolor y el dolor", como se usa en esta invención, se define como cualquier dolor debido a afecciones médicas que incluyen dolor neuropático, osteoartritis, artritis reumatoide, fibromialgia y dolor de espalda, dolor musculoesquelético, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide juvenil, migrañas, dolor dental, dolores abdominales, dolor isquémico, dolor postoperatorio o debido a una afección anestésica o quirúrgica

El término "material de liberación prolongada" como está presente en la fase de partículas sólidas internas y la fase continua sólida externa se refiere a uno o más polímeros hidrófilos y/o uno o más polímeros hidrófobos y/o uno o más materiales hidrófobos de otro tipo, tales como, por ejemplo, una o más ceras, alcoholes grasos y/o ésteres de ácidos grasos. El "material de liberación prolongada" presente en la fase de partículas sólidas internas puede ser igual o diferente del "material de liberación prolongada" presente en la fase continua sólida externa.

El término "inhibidor de la bomba de protones", como se usa en esta invención, significa cualquier agente activo que bloquea el sistema de la enzima adenosina trifosfatasa de hidrógeno/potasio (la ATPasa H+/K+) de la célula parietal gástrica incluyendo Omeprazole, Lansoprazole, Esomeprazole, Pantoprazole y Rabeprazole.

El término "agonistas de 5-HT", como se usa en esta invención, significa fármacos que actúan sobre el receptor de 5-HT, incluyendo sumatriptán, rizatriptán, zolmitriptán, almotriptán y frovatriptán.

El término "liberación lenta" se aplica aquí a cualquier liberación de una formulación que no sea una liberación inmediata donde la liberación del ingrediente activo sea de naturaleza lenta. Esto incluye varios términos usados indistintamente en el contexto farmacéutico como liberación prolongada, liberación retardada, liberación sostenida, liberación controlada, liberación programada, liberación específica, liberación prolongada y liberación dirigida, etc.

Un recubrimiento de "liberación inmediata", como se usa en esta invención, se define como un recubrimiento que no tiene influencia sustancial o apreciable en la velocidad de liberación de tapentadol de la forma de dosificación in vitro o in vivo. Los excipientes que comprenden el recubrimiento de liberación inmediata no tienen propiedades de liberación controlada, hinchamiento, erosión, disolución o erosión e hinchamiento sustanciales, lo que significa que la composición del recubrimiento no tiene influencia sustancial sobre la velocidad de liberación del tapentadol.

El término "liberación controlada", como se usa en esta invención, se define como una velocidad de liberación sustancialmente gradual del fármaco en la primera forma de dosificación de liberación controlada una vez al día o el al menos un medio para liberar de forma controlada de manera sustancialmente controlada por unidad de tiempo in vivo. La velocidad de liberación del fármaco está controlada por las características de la forma de dosificación y/o en combinación con condiciones fisiológicas o ambientales en lugar de solo por condiciones fisiológicas o ambientales.

El término "formas de dosificación de liberación controlada" o formas de dosificación que muestran una "liberación controlada" de tapentadol como se usa en esta invención se define como formas de dosificación administradas una vez al día que liberan el fármaco a una velocidad relativamente constante y proporcionan concentraciones plasmáticas del fármaco activo que permanecen sustancialmente invariables con el tiempo dentro del intervalo terapéutico del fármaco activo durante un período de aproximadamente 24 horas.

El término "formas de dosificación de liberación sostenida" o formas de dosificación que muestran una "liberación sostenida" del fármaco como se usa en esta invención se define como 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 luego una liberación gradual durante un período de tiempo prolongado de manera que la forma de dosificación de liberación sostenida proporcione beneficios terapéuticos durante un período de 24 horas.

El término "formas de dosificación de liberación prolongada" o formas de dosificación que muestran una "liberación prolongada" del fármaco como se usa en esta invención se define como formas de dosificación administradas una vez al día que liberan el fármaco lentamente, de modo que las concentraciones plasmáticas del fármaco se mantienen a un nivel terapéutico durante un período prolongado de tiempo tal que la forma de dosificación de liberación sostenida proporcione un beneficio terapéutico durante un período de 24 horas.

El término "multipartículas" o "micropartículas", como se usa en esta invención, se define como una pluralidad de unidades que contienen fármacos, tales como, por ejemplo, microesferas, partículas esféricas, microcápsulas, partículas, micropartículas, gránulos, esferoides, perlas, pastillas o esférulas.

El término "formas de dosificación de liberación prolongada" o formas de dosificación que muestran una "liberación prolongada" del fármaco como se usa en esta invención se define como formas de dosificación administradas una vez al día que proporcionan la absorción del fármaco durante un período de tiempo más prolongado que el de una forma de dosificación de liberación inmediata y que proporcionan un beneficio terapéutico durante un período de 24 horas.

El término "bioequivalencia" se define como que hay una probabilidad de aproximadamente un 90 % o más de que la biodisponibilidad (AUC) de tapentadol según lo determinado por los procedimientos estándar sea de aproximadamente 80 a aproximadamente 125 % de la segunda forma de dosificación administrable por vía oral que comprende la misma dosis de tapentadol y que hay una probabilidad de aproximadamente un 90 % o más de que la concentración máxima de plasma sanguíneo ($C_{máx}$) de tapentadol medido por procedimientos estándar es de aproximadamente 80 a aproximadamente 125 % de la segunda forma de dosificación administrable por vía oral.

El término "pautas de la FDA" se refiere a la guía, la Guía para la biodisponibilidad de la industria y los estudios de bioequivalencia aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos en el momento de presentar esta solicitud de patente.

El término "candidato para la liberación sostenida" abarca todas las características de un fármaco que lo hacen candidato para formularlo en forma de liberación prolongada, como una semivida de eliminación corta y la consiguiente dosis de más de una vez al día, un producto de dosis única administrado en una manera extendida para lograr mejores resultados clínicos y evitar los efectos secundarios asociados con una liberación inmediata, etc.

El término "formas de dosificación de liberación retardada" o formas de dosificación que muestran una "liberación retardada" del fármaco como se usa en esta invención se define como formas de dosificación administradas una vez al día que no liberan sustancialmente el fármaco inmediatamente después de la administración sino en un momento posterior. Las formas de dosificación de liberación retardada proporcionan un retraso de tiempo antes del comienzo de la absorción del fármaco. Dichas formas de dosificación se recubrirán deseablemente con un recubrimiento de liberación retardada. Este retraso de tiempo se conoce como "tiempo de retraso" es diferente del término "tiempo de inicio" que representa la latencia, es decir, el tiempo requerido para que el fármaco alcance una concentración efectiva mínima.

El término "descarga de dosis", como se usa en esta invención, se define como la fluctuación involuntaria de la liberación del fármaco, por ejemplo, la liberación rápida del fármaco en un corto período de tiempo independientemente de la causa.

"formas de dosificación de absorción mejorada" o formas de dosificación que muestran una "absorción mejorada" del fármaco como se usa en esta invención se definen como formas de dosificación medias que, cuando se exponen a condiciones similares, mostrarán una mayor liberación y/o mayor absorción del fármaco en comparación con otras formas de dosificación con la misma o mayor cantidad de fármaco.

El término "agente aglutinante", como se usa en esta memoria descriptiva, se refiere a cualquier aglutinante farmacéuticamente aceptable convencionalmente conocido tal como polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, polimetacrilato, polivinilalcohol, ceras y similares. También se pueden usar mezclas de los agentes aglutinantes mencionados anteriormente. Los agentes aglutinantes preferidos son materiales solubles en agua tales como polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular promedio en peso de 25.000 a 3.000.000. El agente aglutinante puede comprender aproximadamente aproximadamente de 0 a aproximadamente 40 % del peso total del núcleo y preferentemente aproximadamente 3 % a aproximadamente 15 % del peso total del núcleo. En una realización, el uso de un agente aglutinante en el núcleo es opcional.

El término "derivado farmacéuticamente aceptable" significa varios isómeros, enantiómeros, sales, hidratos, polimorfos, ésteres, etc., equivalentes farmacéuticos del tapentadol.

El término "formas de dosificación de liberación modificada" o formas de dosificación que muestran una "liberación modificada" del fármaco como se usa en esta invención se define como formas de dosificación medias cuyas características de liberación del fármaco en el transcurso del tiempo y/o ubicación están diseñadas para lograr los objetivos de conveniencia terapéutica no ofrecidos por las formas de dosificación de liberación inmediata. Las formas de dosificación de liberación modificada o las formas de dosificación están típicamente diseñadas para proporcionar un aumento rápido en la concentración plasmática del fármaco que permanece sustancialmente constante dentro del intervalo terapéutico del fármaco durante al menos un período de 24 horas. Alternativamente, las formas de dosificación de liberación modificada se diseñarán deseablemente para proporcionar un aumento rápido en la concentración plasmática del fármaco, que aunque puede no permanecer constante, disminuye a una velocidad tal que la concentración plasmática permanezca dentro del intervalo terapéutico durante al menos un período de 24 horas.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad que provoca una respuesta biológica en un mamífero, incluida la cantidad subóptima.

El término "polímeros hidrófilos" como se usa en esta memoria descriptiva incluye, pero no se limita a

hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa, 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.

El término "polímeros hidrófobos" como se usa en esta memoria descriptiva incluye, pero no se limita a, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, 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 éster etílico de ácido metacrílico-ácido acrílico (Eudragit L 100-5.TM.), copolímero neutro de ésteres de ácido metacrílico (Eudragit NE 30D.TM.), copolímero de ésteres de ácido metacrilato de dimetilaminoetilmetacrilato (Eudragit E 100.TM.), copolímeros de vinil metil éter/anhídrido maléfico, sus sales y ésteres (Gantrez.TM.) etc.

"Tapentadol", como se usa en esta invención, se define como al menos una forma de tapentadol elegida de entre la base de tapentadol, los enantiómeros ópticamente activos individualmente de tapentadol, tales como, por ejemplo, formas (+) o (-) de tapentadol, mezclas racémicas de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tales como por ejemplo, sales de adición de ácido o de base de tapentadol. Los ácidos empleados comúnmente para formar sales de adición de ácido son ácidos inorgánicos, como por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos como p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido p-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético y similares. Ejemplos de tales sales farmacéuticamente aceptables son sulfato, pirosulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutilato, caproato heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutilato, citrato, lactato, g-hidroxibutilato, glicolato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y similares. Las sales de adición de bases incluyen las derivadas de bases inorgánicas, tales como, por ejemplo, hidróxidos de amonio o metales alcalinos o alcalinotérreos, carbonatos, bicarbonatos y similares. Dichas bases útiles en la preparación de las sales de esta invención incluyen, por lo tanto, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de calcio, carbonato de calcio y similares.

Un "recubrimiento de liberación inmediata", como se usa en esta invención, se define como un recubrimiento que no tiene influencia sustancial o apreciable sobre la velocidad de liberación del fármaco desde la forma de dosificación in vitro o in vivo. Los excipientes que comprenden el recubrimiento de liberación inmediata no tienen propiedades de liberación controlada, hinchazón, erosión, disolución o erosión e hinchazón sustanciales, lo que significa que la composición del recubrimiento no tiene influencia sustancial sobre la velocidad de liberación del fármaco.

El término "forma de dosificación osmótica", "dispositivo de administración osmótica", "forma de dosificación osmótica de liberación controlada" o "sistemas de liberación prolongada controlados por osmosis", como se usa en esta invención, se define como formas de dosificación que dispensan el fármaco por la fuerza total o parcialmente por presión creada por ósmosis o difusión de líquido en un núcleo que obliga a dispensar el fármaco desde la forma de dosificación osmótica. El término "forma de dosificación osmótica", "dispositivo de administración osmótica" o "forma de dosificación osmótica de liberación controlada" también abarca tales formas que deseablemente se recubrirán con al menos un "recubrimiento de liberación lenta".

Otros materiales hidrófobos que pueden emplearse en la fase de partículas sólidas internas y/o en la fase continua sólida externa incluyen, pero sin limitación, ceras tales como cera de abejas, cera de carnauba, cera microcristalina y ozokerita; alcoholes grasos tales como alcohol cetoestearílico, alcohol estearílico; alcohol cetílico alcohol miristílico, etc. y ésteres de ácidos grasos tales como monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerol, monoglicéridos acetilados, tristearina, tripalmitina, cera de ésteres cetílicos, palmitostearato de glicerilo, behenato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, etc.

La presente invención proporciona una forma de dosificación oral que comprende al menos una forma de tapentadol, y al menos un antagonista, donde dicho antagonista mejora la eficacia de el dicho agonista opioide y reduce los efectos secundarios adversos de el dicho agonista opioide. Esto se logra colocando uno o más antagonistas del tapentadol dentro de la formulación de dosificación del producto farmacéutico del agente activo de modo que el dicho antagonista esté biodisponible lo suficiente como para mejorar la eficacia del tapentadol.

Las formas de dosificación oral instantánea comprenden una cantidad óptima o subóptima de al menos una forma de tapentadol y al menos un antagonista, donde el dicho antagonista mejora la eficacia del tapentadol y reduce los efectos secundarios adversos del tapentadol, y la dicha forma de dosificación proporciona alivio clínico efectivo durante al menos aproximadamente 12 horas cuando se administra a un paciente humano.

Las formas de dosificación oral instantánea comprenden una cantidad óptima o subóptima de al menos una forma de tapentadol y al menos un antagonista, donde el dicho antagonista mejora la eficacia del tapentadol y reduce los efectos secundarios adversos del tapentadol, y la dicha forma de dosificación proporciona alivio clínico efectivo de hasta aproximadamente 24 horas cuando se administra a un paciente humano.

La presente descripción proporciona un procedimiento para administrar una forma de dosificación oral que comprende una cantidad óptima o subóptima de al menos una forma de tapentadol y al menos un antagonista, donde el dicho antagonista mejora la eficacia del tapentadol y reduce los efectos secundarios adversos del tapentadol. Esto se logra colocando uno o más antagonistas de tapentadol dentro de la formulación de dosificación o administrados conjuntamente con tapentadol y/o un segundo analgésico para que el dicho antagonista esté biodisponible lo suficiente como para mejorar la eficacia del tapentadol.

La presente descripción proporciona un procedimiento para administrar una forma de dosificación oral que comprende una cantidad óptima o subóptima de al menos una forma de tapentadol y al menos un antagonista, donde el dicho antagonista mejora la eficacia del tapentadol y reduce los efectos secundarios adversos del tapentadol, y la dicha forma de dosificación proporciona un alivio clínico efectivo durante al menos 12 horas cuando se administra a un paciente humano.

La presente descripción proporciona un procedimiento para administrar una forma de dosificación oral que comprende una cantidad óptima o subóptima de al menos una forma de tapentadol, y al menos un antagonista, donde el dicho antagonista mejora la eficacia del tapentadol y reduce los efectos secundarios adversos del tapentadol, y la dicha forma de dosificación proporciona un alivio clínico efectivo de hasta aproximadamente 24 horas cuando se administra a un paciente humano.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación que comprende al menos una forma de tapentadol, y al menos un antagonista opioide, donde la forma de dosificación, tras la administración por vía oral, da como resultado un perfil de eventos adversos que es mejor que el perfil de eventos adversos resultante de la administración de una forma de dosificación sin un antagonista opioide.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación que comprende al menos una forma de tapentadol, y al menos un antagonista opioide, donde la forma de dosificación, tras la administración por vía oral, da como resultado menos casos de mareos o vértigo que los que resultarían de la administración de una forma de dosificación sin un antagonista opioide.

En una realización, la presente invención proporciona una forma de dosificación que comprende al menos una forma de tapentadol, y al menos un antagonista opioide, donde la forma de dosificación, tras la administración por vía oral, da como resultado menos casos de náuseas que los que resultarían de la administración de una forma de dosificación sin un antagonista opioide.

En una realización, la presente invención proporciona una forma de dosificación que comprende al menos una forma de tapentadol, y al menos un antagonista opioide, donde la forma de dosificación, tras la administración por vía oral, da como resultado menos casos de vómitos que los que resultarían de la administración de una forma de dosificación sin un antagonista opioide.

En una realización, la presente invención proporciona una forma de dosificación que comprende al menos una forma de tapentadol y al menos un antagonista opioide, donde la forma de dosificación, tras la administración por vía oral, da como resultado menos casos de dolor de cabeza que el que resultaría de la administración de una forma de dosificación sin un antagonista opioide.

En una realización, la presente invención proporciona una forma de dosificación que comprende al menos una forma de tapentadol y un antagonista opioide donde la forma de dosificación comprende de aproximadamente 25 a aproximadamente 800 mg de una forma de tapentadol.

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

La presente invención es única porque el tapentadol está presente a un nivel tal que el antagonista opioide tiene acción antagonista selectiva en los excitadores, pero no inhibidores de los receptores opioides. Sin embargo, dado que la forma de dosificación de la presente invención tiene un antagonista opioide que desempeña el doble papel de mejorar la eficacia y reducir los efectos secundarios adversos del tapentadol, el agonista opioide se vuelve efectivo cuando se

administra a dosis reducidas que de otro modo serían subanalgésicas. Puede ser posible lograr un efecto analgésico con dosis 10-100 veces más bajas de al menos un tapentadol de acción bimodal con los antagonistas excitadores del receptor de opioides de la invención que cuando tapentadol se administra solo. Esto se debe a que los antagonistas del receptor opioide excitador pueden mejorar la eficacia al reducir los efectos secundarios excitadores antianalgésicos del tapentadol. Por lo tanto, en ciertas realizaciones preferidas de la invención, el tapentadol incluido en la forma de dosificación se administra en una cantidad que es menor que la que se ha administrado típicamente para afectar el efecto analgésico. En ciertas realizaciones de la invención, el tapentadol se administra de tal manera que la cantidad de tapentadol incluida en la forma de dosificación es, por ejemplo, de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 veces menor que la cantidad de tapentadol típicamente dosificada durante el intervalo de dosificación.

El antagonista opioide es naloxona o naltrexona o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización preferida de la invención, la relación de agonista opioide tal como tapentadol a antagonista opioide es 1:3. Es decir, el antagonista opioide está presente tres veces la cantidad de un agonista opioide. Se llega a esta relación para acomodar que el antagonista opioide desempeña funciones duales de mejorar la potencia analgésica del agonista opioide como tapentadol y atenuar los efectos secundarios y también impedir su abuso cada vez que se modera la forma de dosificación.

En otras realizaciones preferidas de la invención, la forma de dosificación oral de liberación lenta proporciona una formulación que comprende un tapentadol y un antagonista opioide liberado durante un período de tiempo, de modo que cuando la forma de dosificación se administra a un ser humano, los niveles sanguíneos de tapentadol se mantienen durante toda el período de dosificación a un nivel terapéuticamente efectivo, y el antagonista a un nivel suficiente para disminuir los efectos secundarios asociados con tapentadol pero no suficiente para negar el efecto analgésico de tapentadol. La relación de tapentadol con el antagonista es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5000:1 en peso, más preferentemente de aproximadamente 50:1 a 1000:1 y aún más preferentemente de aproximadamente 50:1 a aproximadamente 500:1 En otras realizaciones preferidas de la invención, la cantidad del antagonista del receptor de opioide administrado es de aproximadamente 100 a aproximadamente 10.000 veces menos que la cantidad del agonista de opioide administrado.

Las formas de dosificación oral de liberación lenta según la presente invención pueden formularse usando los procedimientos estándar disponibles para un experto en la materia. Por ejemplo: Los comprimidos de liberación lenta comprenden tapentadol y antagonista en una matriz de liberación lenta. La matriz de liberación lenta de esta invención puede incluir materiales hidrófilos e/o hidrófobos, tales como gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas, materiales derivados de proteínas; la lista no pretende ser exclusiva, y se puede desplegar cualquier material hidrófobo o material hidrófilo farmacéuticamente aceptable que sea capaz de transmitir una liberación lenta de tapentadol. En una realización preferida de la invención, el material hidrófoboo incluye polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, que incluye, pero no se limita a, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamida de ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido metacrílico anhídrido) y copolímeros de metacrilato de glicidilo. Para lograr el perfil de liberación deseado, puede ser necesario usar una combinación de dos copolímeros.

La presente invención usa alquilcelulosas para lograr el perfil de liberación deseado. En una realización, la formulación usa etilcelulosa aunque los expertos en la materia sustituirían fácilmente un material alternativo y dichos sustitutos están incluidos en la presente invención. Las dispersiones acuosas comercialmente disponibles de etilcelulosa son Aquacoat.R® o Surelease.R® preparadas según técnicas estándar. Estas pueden mezclarse opcionalmente con un plastificante antes de su uso en un recubrimiento. Los ejemplos de plastificantes adecuados para los polímeros acrílicos de la presente invención incluye, de forma no taxativa, ésteres de ácido cítrico tal como citrato de trietilo NF XVI, citrato de tributilo, ftalato de dibutilo y posiblemente 1,2-propilenglicol. Otros plastificantes que mostraron ser adecuados para el potenciamiento de la elasticidad de las películas formadas a partir de películas acrílicas tales como soluciones de laca Eudragit.R® RL/RS incluyen polietilenglicoles, propilenglicol, ftalato de dietilo, aceite de ricino y triacetina. Un plastificante preferido de esta invención en dispersiones acuosas es el citrato de trietilo.

La presente invención contempla el uso de una capa de película, en combinación con las otras, para lograr una velocidad de liberación in vitro deseada. Las formulaciones de recubrimiento de liberación lenta de la presente invención también pueden incluir ingredientes tales como aditivos de recubrimiento que no son tóxicos, inertes y libres de pegajosidad.

Las formas de dosificación, de la presente invención, que comprenden tapentadol y antagonista opioide pueden recubrirse opcionalmente con uno o más materiales para controlar la liberación del agonista opioide para proteger la formulación. En una realización de esta invención, las formulaciones son recubrimientos que se proporcionan para

permitir una liberación dependiente o independiente del pH, tras la exposición a fluidos estomacales. El uso de un recubrimiento sensible al pH sirve para liberar tapentadol en las áreas seleccionadas del tracto gastrointestinal, de modo que el perfil de absorción es capaz de proporcionar al menos desde aproximadamente ocho horas hasta aproximadamente veinticuatro horas de efecto clínico para un paciente. Sin embargo, cuando se usa un recubrimiento insensible al pH, el recubrimiento se prepara de manera que se facilite una liberación óptima del tapentadol independientemente de los cambios de pH en el tracto gastrointestinal. También es posible formular invenciones instantáneas de modo que una parte de la dosis se libere en un área específica del tracto gastrointestinal y el recordatorio de la dosis se libere en otra área específica del tracto gastrointestinal, como el intestino delgado.

Las formulaciones según la presente invención que utilizan recubrimientos sensibles al pH pueden usarse entre otras cosas ingredientes tales como goma laca, 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. Hay una familia de copolímeros sintetizados a partir de metacrilato de dietilaminoetilo y otros ésteres metacrílicos neutros que están disponibles comercialmente como Eudragit R® de Rohm Tech, Inc. Hay varios tipos diferentes de Eudragit R® que se hinchan a diferentes pH y hay otros como Eudragit R® RL y Eudragit RS® que, aunque son hinchables en agua, son insensibles al pH en una forma de dosificación.

En ciertas realizaciones preferidas de la invención, el sustrato en una perla de núcleo de comprimido o una partícula de matriz que contiene el tapentadol y la combinación de antagonista opioide se recubre con un material hidrófobo tal como alquilcelulosa o un polímero acrílico o una combinación de los mismos. El recubrimiento según esta invención puede ser una solución o dispersión orgánica o acuosa y en un grado de aproximadamente 2 a aproximadamente 25 % del peso del sustrato para lograr un perfil de liberación sostenida deseado.

La composición según la invención puede presentarse, por ejemplo, como gránulos, esferoides, pastillas, multipartículas, cápsulas, parches, comprimidos, sobres, suspensiones de liberación controlada, o en cualquier otra forma de dosificación adecuada que incorpore tales gránulos, esferoides, pastillas o multipartículas.

El uno o más de los ingredientes activos en la combinación según la presente invención pueden incorporarse adecuadamente en una matriz. Esta puede ser cualquier matriz, conocida por un experto en la materia, que proporcione tapentadol de liberación lenta durante al menos un período de doce horas y preferentemente que proporcione tasas de disolución in vitro y tasas de absorción in vivo de tapentadol dentro de los intervalos terapéuticamente efectivos. La combinación según la presente invención puede usar preferentemente una matriz de liberación lenta. Alternativamente, se pueden usar matrices de liberación normal que tienen un recubrimiento que proporciona la liberación lenta del tapentadol.

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, tales como diluyentes, lubricantes, aglutinantes, coadyuvantes de granulación, colorantes, saborizantes, tensioactivos, ajustadores de pH, antiadherentes y deslizantes, por ejemplo, dibutil sebacato, hidróxido de amonio, ácido oleico y sílice coloidal. Se puede usar cualquier diluyente conocido, por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa y fosfato dicálcico, para preparar esta combinación. Los lubricantes adecuados son, por ejemplo, estearato de magnesio y estearilfumarato de sodio. Los agentes aglutinantes adecuados son, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, polividona y metilcelulosa. Los agentes desintegrantes adecuados son almidón, almidón glicolato de sodio, crospovidona y croscarmelosa de sodio.

Los activos de superficie que son adecuados para esta invención son Poloxamer 188.RTM, polisorbato 80 y laurilsulfato de sodio. Los coadyuvantes de flujo adecuados para esta invención son sílice coloidal anhidra talco. De manera similar, los polímeros solubles en agua adecuados que pueden usarse para preparar la matriz son polietilenglicoles con pesos moleculares en el intervalo de 1000 a 6000. La combinación que comprende el tapentadol de liberación lenta según la invención puede recubrirse con película convenientemente usando cualquier material de recubrimiento de película convencional en la técnica farmacéutica pero preferentemente se usa un recubrimiento de película acuoso.

La forma de dosificación oral de la presente invención puede incluir además, además de tapentadol y el antagonista opioide, un segundo analgésico que puede o no ser sinérgico con tapentadol. El segundo analgésico se selecciona de entre el grupo que consiste en AINE, Acetaminophen, un análogo de GABA, un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI), un donador de óxido nítrico inhibidor de la ciclooxigenasa (COX), un agonista HT y un inhibidor de la bomba de protones, tramadol, hidromorfona, faxeladol, axomadol, oxicodona, hidrocodona, fentanilo, morfina, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos. Incluyen cualquier fármaco utilizado para aliviar el dolor, incluido paracetamol (acetaminofeno), ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno,muroprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, tiopinaco, zidometacina, acemetacina, fentiazaco, clidanaco, oxpinaco,

ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam o isoxicam, y similares. Las dosis útiles de estos fármacos son bien conocidas por los expertos en la materia. Otras clases de fármacos que normalmente no se consideran analgésicos se usan para tratar los síndromes de dolor neuropático; estos incluyen antidepresivos tricíclicos y anticonvulsivos. Aún más, los fármacos adicionales incluyen antitusivos, expectorantes, descongestionantes, fármacos antihistamínicos, anestésicos locales y tipos similares.

En ciertas realizaciones preferidas de la invención, la forma de dosificación oral de liberación lenta comprende tapentadol y un antagonista opioide en combinación con acetaminofeno. Es posible que las formulaciones de liberación lenta preparadas conforme a la presente invención incluyan una amplia gama de dosis de acetaminofén, fácilmente conocidas por un experto en la materia, tales como dosis de la dosis de 50-650 mg, pero esa dosis será liberada de manera lenta durante un intervalo de dosificación más largo durante 8 horas o más.

Las combinaciones según esta invención pueden comprender una matriz de liberación normal que tiene un recubrimiento de liberación lenta. Preferentemente, la combinación comprende esferoides recubiertos con película que contienen el ingrediente activo y un agente esferonizante. El agente esferonizante puede ser cualquier material farmacéuticamente aceptable adecuado que pueda esferonizarse junto con el ingrediente activo para formar esferoides. Un agente esferonizante preferido según esta invención es la celulosa microcristalina. La celulosa microcristalina utilizada puede ser adecuadamente, por ejemplo, Avicel PH 101 o Avicel PH 102 (Trade Marks, FMC Corporation). Los esferoides pueden contener opcionalmente otros ingredientes farmacéuticamente aceptables convencionales en la técnica farmacéutica, tales como aglutinantes, agentes de carga y colorantes. Los aglutinantes adecuados pueden incluir polímeros solubles en agua, hidroxialquilcelulosas solubles en agua tales como hidroxipropilcelulosa o polímeros insolubles en agua (que también pueden contribuir con propiedades de liberación controlada) tales como polímeros o copolímeros acrílicos, por ejemplo, etilcelulosa. Los agentes de carga adecuados incluyen lactosa.

Los esferoides están recubiertos con un material que permite la liberación del ingrediente activo a una velocidad lenta en un medio acuoso. Los materiales de recubrimiento de liberación lenta adecuados que pueden usarse en esta invención incluyen ceras y polímeros insolubles en agua tales como polimetilacrilatos (por ejemplo, polímeros Eudragit) o celulosas insolubles en agua, particularmente etilcelulosa. Opcionalmente, se pueden incluir polímeros solubles en agua tales como polivinilpirrolidona o celulosas solubles en agua tales como hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa. Opcionalmente, se pueden agregar otros agentes solubles en agua como el polisorbato 80.

Además, en una realización alternativa, también se puede incluir un agente potenciador del flujo en la membrana o el recubrimiento de liberación lenta puede incluir uno de los polímeros descritos anteriormente. El agente potenciador del flujo puede aumentar el volumen de fluido embebido en el núcleo para permitir que la forma de dosificación dispense sustancialmente todo el tapentadol a través del paso y/o la membrana porosa. El agente potenciador del flujo puede ser un material soluble en agua o un material entérico. Los ejemplos de los materiales preferidos que son útiles como potenciadores del flujo incluyen, pero no se limitan a, cloruro de sodio, cloruro de potasio, sacarosa, sorbitol, manitol, polietilenglicoles (PEG), propilenglicol, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, alcoholes polivinílicos, copolímeros de ácido metacrílico, poloxámeros (tales como LUTROL F68, LUTROL F127, LUTROL F108 que están disponibles comercialmente de BASF) y mezclas de los mismos. Un potenciador de flujo preferido usado en esta invención es PEG 400.

El potenciador de flujo también puede ser un fármaco miscible/soluble en agua, como Tapentadol o sus sales farmacéuticamente aceptables, o el potenciador de flujo puede ser un fármaco soluble en condiciones intestinales. Si el potenciador de flujo es un fármaco, la presente composición farmacéutica tiene una ventaja adicional de proporcionar una liberación inmediata del fármaco que se ha seleccionado como potenciador de flujo. El agente potenciador del flujo se disuelve o lixivia de la membrana o el recubrimiento de liberación sostenida para formar canales en la membrana o recubrimiento de liberación sostenida que permite que el fluido ingrese al núcleo y disuelva el ingrediente activo. En la realización preferida de la invención, el agente potenciador del flujo comprende aproximadamente 0 a aproximadamente 40 % del peso total del recubrimiento, lo más preferentemente aproximadamente 2 % a aproximadamente 20 % del peso total del recubrimiento.

Un excipiente conocido comúnmente, como un plastificante, también puede usarse para preparar la membrana o el recubrimiento de liberación lenta. Algunos plastificantes comúnmente conocidos incluyen, pero no se limitan a, adipato, azelato, enzoato, citrato, estearato, isoebucado, sebacato, citrato de trietilo, citrato de tri-n-butilo, citrato de acetil tri-n-butilo, ésteres de ácido cítrico y todos los descritos en la Enciclopedia de Ciencia y Tecnología de Polímeros, 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 sésamo, acetiltributilcitrato, acetiltritrietilcitrato, glicerina sorbitol, dietiloxalato, dietilmalato, dietilfumarato, dibutilsuccinato, dietilmalonato, dioctilftalato, dibutilsebacato, trietilcitrato, tributilcitrato, gliceroltributirato y similares. Aunque la cantidad exacta utilizada depende del tipo de plastificante usado,

típicamente se usan cantidades de aproximadamente 0 a aproximadamente 25 %, y preferentemente se puede usar aproximadamente 2 % a aproximadamente 15 % del plastificante en función del peso total de la membrana o recubrimiento de liberación sostenida.

Generalmente, la membrana o el recubrimiento de liberación lenta alrededor del núcleo comprenderá de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 % y preferentemente de aproximadamente 2 % a aproximadamente 10 % en función del peso total del núcleo y el recubrimiento.

La membrana o el recubrimiento de liberación sostenida que rodea el núcleo puede comprender además un paso que permitirá la liberación controlada del fármaco desde el núcleo en una realización preferida de la invención. Como se usa en esta invención, el término paso incluye una abertura, orificio, agujero cilíndrico, agujero, área debilitada o un elemento creíble como un tapón de gelatina que se erosiona para formar un paso osmótico para la liberación del tapentadol de la forma de dosificación. Los pasos utilizados según la presente invención son bien conocidos y se describen en las patentes de EE.UU. n.º 3.845.770; 3.916.899; 4.034.758; 4.077.407; 4.783.337 y 5.071.607.

Los siguientes ejemplos se muestran para ilustrar la invención relacionados con 1) una forma de dosificación que comprende una cantidad óptima o 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. Todas las formulaciones están destinadas a mejorar la potencia analgésica y/o reducir uno o más efectos adversos. Los ejemplos 2, 3 y 4 tienen fines de referencia.

Los ejemplos ilustran además un procedimiento para tratar el dolor y afecciones relacionadas con el dolor mediante la administración a un paciente que lo necesite, 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 procedimiento para tratar el dolor y afecciones relacionadas con el dolor mediante la administración a un paciente que lo necesite, un tapentadol de liberación lenta y un segundo analgésico. El experto en la materia sabrá cómo se pueden modificar las formas de dosificación y los procedimientos de administración utilizando otras técnicas conocidas en la técnica.

EJEMPLO 1

TABLA 1	
Tapentadol de liberación lenta 50 mg	
HCl de tapentadol	50
Eudragit RSPO	88
Etilcelulosa	4,5
Alcohol estearílico	35
Total	177,5
Pastillas de naltrexona	
HCl de naltrexona	1
Eudragit RSPO + Eudragit RLPO (6:1)	80
Ácido esteárico	50
Total	131
Dosis de Tapentadol de liberación lenta y dosis lenta de Naltrexone de liberación lenta	
Pastillas de tapentadol	177,5
Pastillas de naltrexona	131
Total	308,5

Procedimiento de obtención

El clorhidrato de tapentadol, Eudragit y ETHOCEL se mezclan en una licuadora. A la mezcla bien mezclada, se agrega alcohol estearílico molido y el contenido se mezcló completamente y se alimentó a una extrusora y luego a una granuladora. Lpastillas se tamizan y criban para obtener las pastillas de tapentadol necesarias. Paralelamente, se prepararon pastillas de Naltrexone siguiendo un procedimiento similar. Las cápsulas finales que comprenden tapentadol y Naltrexone se prepararon llenando la cantidad requerida de pastillas de tapentadol y pastillas de naltrexona.

EJEMPLO 2

TABLA 2	
Tapentadol de liberación lenta 100 mg	
Núcleo	**Cantidad mg**
HCl de tapentadol	100,0
Alcohol polivinílico	2,0
Dióxido de silicio coloidal (Abrosil® 200)	1,0
Estearil fumarato de sodio	1,0
Agua*	C.S.
Peso del núcleo	104,0
Recubrimiento	
Etilcelulosa (Ethocel® PR 100)	9,20
Polivinilpirrolidona (Kollidon® 90F)	4,14
Sebacato de dibutilo	2,66
Alcohol desnaturalizado*	C.S.

* Eliminado durante el procedimiento

Procedimiento de obtención

Preparación del núcleo; HCl de tapentadol y dióxido de silicio coloidal se mezclaron y se pasaron a través de un tamiz de 1,0 mm. El alcohol polivinílico se disolvió en agua purificada. El polvo mezclado de HCl de tapentadol y dióxido de silicio coloidal se granuló con la solución acuosa de alcohol polivinílico en un granulador de lecho fluidizado, Glatt GPCGl y luego se secó. Después de la granulación, los gránulos se mezclaron con estearil fumarato de sodio y luego se pasaron a través de un tamiz de 1,0 mm. La mezcla se comprimió luego en núcleos de comprimidos usando un Manesty Betapress.

Preparación de recubrimiento; El alcohol etílico y el isopropanol en cantidad apropiada se pesaron y se mezclaron. Se añadieron sebacato de dibutilo y etilcelulosa y se disolvieron en el alcohol etílico y el alcohol isopropílico en medio de agitación constante con un agitador de hélice, se añadió Coframo RZR1 y polivinilpirrolidona. La solución se agitó hasta que todos los componentes se disolvieron. La solución se pasó a través de un homogeneizador de alta presión.

Los núcleos de los comprimidos se recubrieron usando la solución de recubrimiento en una bandeja de recubrimiento perforada, O'Hara Labcoat I11 36" Pan, Vector LCDS. Los parámetros de recubrimiento se enumeran 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
Tasa de pulverización:	300 g/minuto

TABLA 3	
Parámetros de recubrimiento	
Aire atomizador/patrón:	25/25 psi
Distancia pistola/lecho:	6"
Distancia entre pistolas:	6"
Velocidad de bandeja:	12rpm
Diámetro de la cantidad de recubrimiento:	
Grosor	6 mm
Altura de la copa:	4,65 mm
Superficie:	1,02 mm
Porcentaje	112 mm^2
Cantidad:	16 mg

ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN

Los comprimidos que comprenden tapentadol de liberación lenta y al menos un excipiente farmacéutico, formulado según los ejemplos 1, se evaluaron para perfiles de disolución con una cesta USP de aparato de malla 10 según las siguientes condiciones en la tabla 4;

TABLA 4	
Condiciones del estudio de disolución	
Aparato: Medio de disolución	Cesta USP de malla 10 Clorhidrato 0,1 N
Volumen del vaso	900 ml
Temperatura	37'-38"C
Longitud de onda	271 nm
Medición de celda de flujo	1 cm
Velocidad	75 RPM
Tiempo de ejecución	900 minutos
Intervalo de muestreo	30 minutos

La composición de la presente invención muestra un perfil de disolución in vitro (medido usando el procedimiento de cesta USP a 75 rpm en 900 ml de HCl 0,1 N a 37 ºC. C.) tal que después de 2 horas, se libera de aproximadamente 0 % a aproximadamente 30 % (en peso) de tapentadol, después de 4 horas, se libera de aproximadamente 5 % a aproximadamente 55 % (en peso) de tapentadol, después de 12 horas, se libera más de aproximadamente 50 % (en peso) de tapentadol, y después de 24 horas, se libera más de aproximadamente 80% (en peso) de tapentadol.

Aún más, la composición de la presente invención muestra un perfil de disolución in vitro (medido usando el procedimiento de cesta USP a 75 rpm en 900 ml de HCl 0,1 N a 37 ° C) de modo que después de 2 horas, se libera de aproximadamente 0 % a aproximadamente 30 % (en peso) de tapentadol, después de 4 horas, se libera de aproximadamente 5 % a aproximadamente 22 % (en peso) de tapentadol, después de 6 horas, se libera de aproximadamente 15 % a aproximadamente 38 % (en peso) de tapentadol después de 8 horas, se libera más de aproximadamente 40 % (en peso) de tapentadol.

Además, la composición de la presente invención muestra un perfil de disolución in vitro (medido usando el procedimiento de cesta USP a 75 rpm en 900 ml de HCl 0,1 N a 37 °C) de modo que después de 2 horas, se libera de aproximadamente 2 % a aproximadamente 10 % de tapentadol, después de 4 horas, se libera de aproximadamente 12 % a aproximadamente 20 % de tapentadol, después de 6 horas, se libera de aproximadamente 30 % a aproximadamente 38 % de tapentadol, después de 8 horas, se libera de aproximadamente 48 % a aproximadamente 56 % de tapentadol, después de 10 horas, se libera de aproximadamente 64 % a aproximadamente 72 % de

tapentadol, y después de 12 horas, se libera más de aproximadamente 76 % de tapentadol.

EJEMPLO 3: COMBINACIÓN de PREGABALIN

Tabla 5

Combinación de Pregabalin	
Primer ingrediente activo mg/comprimido	
Clorhidrato de tapentadol	100
Lactosa	65
Etilcelulosa	16
Alcohol cetoestearílico	43
Estearato de magnesio	2
Talco	4
Hidroxietilcelulosa	
Agua	CS
Recubrimiento	
Hidropropilmetilcelulosa	0,75
Hidroximetilcelulosa	3,75
Opaspray	2,6
PEG 400	0,6
Talco	0,3
Agua	CS
Segundo ingrediente activo	
Pregabalina	250
Povidona K 30 USP	1
Lactosa	25
Glicolato sódico de almidón	7,5
Poloxámero 188	3
HPMC	1,5
PEG 8000	0,4
Dióxido de titanio	0,4
Cera	0,2

EJEMPLO 4: COMBINACIÓN DE NAPAROXEN

Tabla 6

Combinación de Naproxen	
Primer ingrediente activo mg/comprimido	
Clorhidrato de tapentadol	100
Lactosa	65
Etilcelulosa	16
Alcohol cetoestearílico	43

Combinación de Naproxen	
Primer ingrediente activo mg/comprimido	
Estearato de magnesio	2
Talco	4
Hidroxietilcelulosa	
Agua	CS
Recubrimiento	
Hidropropilmetilcelulosa	0,75
Hidroximetilcelulosa	3,75
Opaspray	2,6
PEG 400	0,6
Talco	0,3
Agua	CS
Segundo ingrediente activo	
Naproxeno	250
Povidona K 30 USP	1
Lactosa	25
Glicolato sódico de almidón	7,5
Poloxámero 188	3
HPMC	1,5
PEG 8000	0,4
Dióxido de titanio	0,4
Cera	0,2

Procedimiento de fabricación, 1: Clorhidrato de tapentadol de liberación lenta y naproxeno

La combinación que comprende un clorhidrato de tapentadol de liberación lenta y naproxeno se fabricó en dos fases usando granulación estándar y procedimientos de recubrimiento. En la fase I, el clorhidrato de Tapentadol se formuló en un núcleo que se recubrió adicionalmente con una capa de liberación lenta para obtener un núcleo de tapentadol de liberación lenta. En la Fase II, el núcleo de clorhidrato de Tapentadol de liberación lenta recubierto preparado anteriormente se recubrió con una capa de liberación inmediata que comprende Naproxen. Los detalles se dan a continuación;

Fase I; Preparación del núcleo: HCL de Tapentadoll se mezcla con celulosa microcristalina y dióxido de silicona coloidal y uno o una mezcla de carga y se granula usando un procedimiento adecuado conocido en la técnica usando una solución aglutinante que comprende polivinilpirrolidona o alcohol polivinílico. El clorhidrato de tapentadol granulado se secó y se tamizó. Esto se lubrica aún más con aceite vegetal hidrogenado con o sin deslizante. La mezcla lubricada se comprime en comprimidos usando una máquina de compresión.

Solución de recubrimiento y recubrimiento: La solución de recubrimiento se prepara usando una dispersión acuosa de polímero de etilcelulosa permeable al agua insoluble en agua con polímero soluble en agua de polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa. Mezcla de polietilenglicol preparada con agitador de hélice y la misma se homogeneiza con un homogeneizador adecuado. Los comprimidos de núcleo se recubren con una solución de recubrimiento que utiliza un recubrimiento estándar como la punta de la bandeja de recubrimiento O 'Hara fijada a 4" a una tasa de pulverización de 25 ml/pistola/min, temperatura de escape de aproximadamente 45‘C, una presión de atomización de 10-35 psi a una velocidad de bandeja de 5-8 rpm, usando flujo de aire 350 CFM.

Fase II: En la fase II, la formulación de Naproxen se preparó utilizando una técnica de granulación conocida en la técnica y luego se mezcló con desintegrante y lubricante.

Formulación final: Los comprimidos de liberación lenta de Tapentadol preparados en la Fase I están recubiertos con una mezcla lubricada de formulación de Naproxen usando una máquina de recubrimiento por compresión donde los comprimidos de liberación lenta de Tapentadol se usan como núcleo y una capa inmediata de formulación de Naproxen forma una capa externa.

El recubrimiento de naproxeno se aplicó a comprimidos recubiertos de clorhidrato de tapentadol de 100 mg usando el recubridor mencionado anteriormente. Sobre este sello recubierto con naproxeno recubierto con comprimidos de clorhidrato de tapentadol de 100 mg, el recubrimiento de color se realizó usando un recubrimiento similar. La pulverización se realizó a una temperatura de 46-47 'C, presión de atomización de 40-60 psi a una tasa de pulverización de 180 gramos por minuto/tres pistolas. La velocidad de la bandeja era de 4 a 8 rpm y un volumen de aire de 1000 ± 100.

Finalmente, los comprimidos opcionalmente recubiertos de color se secaron y pulieron usando cera Cindrella y los comprimidos finales terminados se empacaron en una botella de HDPE con un desecante adecuado y se sometieron a estudios clínicos y de estabilidad apropiados. En esta invención se realizaron estudios de disolución in vitro para determinar el perfil de disolución in vitro del clorhidrato de tapentadol en la combinación según las condiciones enumeradas en la Tabla 6. En el Ejemplo 1, utilizamos una combinación que comprende 100 mg de tapentadol de liberación lenta y 250 mg de naproxeno.

EJEMPLO 5

En otro ejemplo más, la invención describe una composición farmacéutica que puede usarse eficazmente en el tratamiento del dolor y enfermedades relacionadas con el dolor donde las composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un tapentadol de liberación lenta y el clorhidrato de naltrexona para un paciente que lo necesita se puede formular de otras maneras. Por ejemplo, la combinación que comprende un tapentadol de liberación lenta y un antagonista opioide como el clorhidrato de naltrexona se preparó como un comprimido bicapa como se ejemplifica a continuación:

Capa 1:

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

Capa 2:

Clorhidrato de naltrexona	1 mg
Celulosa microcristalina	5-20 %
Povidona	10-15 %
Croscarmelosa de sodio	5-10 %
Estearato de magnesio	0,5-2 %

Preparación de la capa 1: El clorhidrato de tapentadol, la celulosa microcristalina y el dióxido de silicio coloidal se granularon con alcohol polivinílico y se secaron. Los gránulos secos se mezclan con etilcelulosa e hidroxietilcelulosa y se lubrican con estearil fumarato de sodio.

Preparación de la capa 2: El clorhidrato de naltrexona mezclado con celulosa microcristalina se granuló con povidona. Los gránulos se secan y se mezclan con croscarmelosa de sodio y finalmente se lubrican con estearato de magnesio.

Compresión: La capa 1 y la capa 2 se cargan en la tolva de la máquina de compresión rotativa bicapa y se comprimen con la dureza deseada.

EJEMPLO 6

Se preparó una forma de dosificación que comprende tapentadol y clorhidrato de naltrexona según lo formal en la tabla 7.

Tabla 7

TABLA 6	
Formulación micelar de morfina	
Ingrediente	**cantidad gramos**
Tapentadol	50
Clorhidrato de naltrexona	1
Polioxietilen-9-lauril éter	9
Glicerina	12
Fenol	10
Laurilsulfato de sodio	8
Glicocolato de sodio	6
Alcohol absoluto	40
Agua*	200
Peso total	136
*** Eliminado durante el procedimiento**	

Procedimiento de fabricación: Clorhidrato de tapentadol, clorhidrato de naltrexona, polioxietilen-9-lauril éter, glicerina, fenol, laurilsulfato de sodio, glicocolato de sodio se mezclaron en alcohol absoluto con agitación en agitador automático y se diluyeron con agua para preparar 200 ml de solución micelar.

EJEMPLO 7

TABLA 8	
Capa de Tapentadol-Naltrexone	
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 del sello	
Opadry White Y-5-7068	2,5
Agua	15
Peso final del comprimido	**167,5**

Procedimiento de fabricación; Eudragit y triacetina se mezclaron para preparar una solución en la que se disolvió clorhidrato de naltrexona. La solución se aplicó sobre una mezcla de HCl de oxicodona, lactosa y povidona en un granulador de lecho fluido, se molió en un molino y se aplicó alcohol fundido estearílico a esta granulación. La granulación se enfrió y se mezcló con estearato de magnesio y talco y se comprimió. Los comprimidos comprimidos que comprenden HCl de tapentadol y clorhidrato de naltrexona se recubrieron opcionalmente con una capa de sellado.

EJEMPLO 8

TABLA 9	
Perlas de tapentadol	
Perlas de tapentadol	**Cantidad de unidad mg**
HCl de tapentadol	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 las perlas de tapentadol	125,4
Perlas de naltrexona	
HCl de naltrexona	1
Esferas de azúcar NF (Paulaur (Cranbury, NJ)	75
Talco	10
Polivinilpirrolidona (Plasdone 28-32)	0,95
Agua	25
Opadry II (Colorcon)	5
Recubrimiento de liberación lenta	
Eudragit RS30D	14,1
Polisorbato 20	0,05
Citrato de acetil tributilo (ATBC)	3,38
Talco	12,5
Opadry II (Colorcon)	5
Agua	45
Peso de las perlas de naltrexona	
Perlas de HCl de tapentadol	125,4
Perlas de HCl de naltrexona	127,98

Peso de las perlas de naltrexona	
Peso total	**252,38**
* Eliminado durante el procesamiento	

Procedimiento de fabricación: Se prepararon perlas de HCl de tapentadol y perlas de clorhidrato de naltrexona mejoradas según la fórmula de la tabla 1. Específicamente, el tapentadol y la polivinilpirrolidina se disolvieron en agua y se mezclaron con otros antes de aplicarlos a perlas de azúcar a 60 °C utilizando procedimientos estándar. Las perlas de tapentadol se recubrieron con una solución de recubrimiento que comprende Eudragit, citrato de etilo y dispersión de talco. Las perlas de naltrexona se prepararon mezclando todos los constituyentes en un mezclador. La fina mezcla se granuló con agua, se extruyó en una extrusora al tamaño deseado y se clasificó por un tamiz. Las perlas de clorhidrato de naltrexona seleccionadas se recubrieron con una solución de recubrimiento preparada disolviendo Eudragit RS30D, Polysorbate 20, Acetil Tributil Citrato (ATBC) y dispersando talco. Las perlas se secaron e incorporaron en cápsulas junto con perlas de HCl de tapentadol y perlas de naltrexona mejoradas para preparar una forma de dosificación que comprende tapentadol y una cantidad de un antagonista opioide efectiva para mejorar la potencia analgésica de tapentadol y una cantidad de clorhidrato de naltrexona efectiva para reducir el abuso de tapentadol. Las perlas de mejora y las perlas anti abuso del clorhidrato de naltrexona pueden estar opcionalmente recubiertas de color para hacer que se vean indistinguibles de otras.

EJEMPLO 9: PROCEDIMIENTO DE ADMINISTRACIÓN

Los objetos de la presente invención se establecieron utilizando cinco ensayos clínicos humanos bien controlados. Los ensayos establecieron 1) un método para tratar el dolor en un sujeto coadministrando al sujeto humano al menos una forma de tapentadol y al menos un antagonista opioide, 2) un procedimiento para tratar el dolor en un sujeto humano mediante la administración al sujeto humano de una combinación de dosis fija que comprende al menos una forma de tapentadol de liberación lenta y al menos un antagonista opioide y, 3) un procedimiento para tratar el dolor en un sujeto humano mediante la administración al sujeto humano de una forma de dosificación fija que comprende tapentadol de liberación lenta y al menos un fármaco adicional como naproxeno o pregabalina y un antagonista opioide, 4) un procedimiento para administrar una combinación que comprende tapentadol y naltrexona a tres concentraciones de dosificación diferentes para identificar una concentración óptima de naltrexona. Todos los estudios se realizaron para evaluar la efectividad de las combinaciones para mejorar la potencia analgésica del tapentadol y atenuar aún más los efectos secundarios adversos.

Estudio 1; Tratamiento de seres humanos con tapentadol en combinación con Naltrexone, Naloxone y Nalmefene;

Para establecer la invención, Nectid realizó un estudio clínico en seres humanos con más de 250 pacientes con dolor. Los pacientes fueron administrados con tapentadol solo o en combinación con tres antagonistas opioides diferentes; naltrexona, naloxona y nalmefeno. Se midió la eficacia analgésica de la combinación coadministrada de tapentadol y un antagonista opioide, en comparación con los controles positivos y negativos. También se midieron los efectos de dicha combinación sobre los efectos secundarios como mareos, náuseas, sedación, etc.

En este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado de forma activa y controlado con placebo, de grupos paralelos, un objetivo fue determinar si un antagonista opioide como la naloxona (en lo sucesivo denominado N1), clorhidrato de naltrexona (en lo sucesivo denominado N2) y el nalmefeno (en lo sucesivo denominado N3) mejoran las propiedades analgésicas del clorhidrato de tapentadol (en lo sucesivo denominado Tap) en sujetos/pacientes humanos con dolor después de una cirugía dental. Otro objetivo fue evaluar si un antagonista opioide como la naltrexona redujo los efectos secundarios adversos inducidos por tapentadol en seres humanos.

Trescientos cuatro (304) sujetos ingresaron realmente en el estudio y entre ellos 254 completaron el estudio. Se utilizó un control positivo Tapentadol y un control negativo (placebo) y los sujetos humanos fueron asignados al azar a uno de los siguientes cinco grupos de tratamiento: Los números de sujetos asignados a los cinco grupos de tratamiento son los siguientes:

GRUPO	FÁRMACOS	N.º de sujetos (N)
Grupo 1	Placebo con Placebo	51
Grupo 2	Tap (50 mg) con Placebo	50
Grupo 3	Tap (50 mg) con Naloxone (0,1 mg)	51
Grupo 4	Tap (50 mg) con Naltrexone (0,1 mg)	52

GRUPO	FÁRMACOS	N.º de sujetos (N)
Grupo 5	Tap (50 mg) con Nalmefe (0,1 mg)	50

Se usó un control positivo (Tap, Grupo 2) para determinar la sensibilidad de los criterios de valoración clínicos. Se usó un control negativo (placebo, grupo 1) para establecer la frecuencia y magnitud de los cambios en los criterios de valoración clínicos que pueden ocurrir en ausencia de un tratamiento activo. Se administró una dosis por vía oral única de medicación del estudio cuando el sujeto experimentó dolor moderado a intenso después de la extracción quirúrgica de tres o cuatro terceros molares.

Estudio 2: Tratamiento de seres humanos con Tapentadol de liberación lenta en combinación con Naltrexone, Naloxone y Nalmefene;

En este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado de forma activa y controlado con placebo, de grupos paralelos, un objetivo fue determinar si un antagonista opioide como la naloxona (en lo sucesivo denominado N1), el clorhidrato de naltrexona (en lo sucesivo denominado N2), y el nalmefeno (en lo sucesivo denominado N3) mejora las propiedades analgésicas del clorhidrato de tapentadol de liberación controlada en sujetos/pacientes humanos. Se midieron los efectos de la combinación de tapentadol de liberación lenta (en lo sucesivo denominado tapentadol de liberación lenta o SRT) y un antagonista opioide sobre la potencia analgésica. También se midieron los efectos de dicha combinación sobre los efectos secundarios como mareos, náuseas, vómitos, etc. La forma de dosificación fija de liberación lenta se preparó según el ejemplo 4 y se utilizó en el estudio un tapentadol de liberación lenta preparado según el ejemplo 2, coadministrado en combinación con naltrexona, naloxona y nalmefeno.

Trescientos sesenta y seis (366) sujetos se inscribieron realmente 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 se asignaron al azar a uno de los siguientes seis grupos de tratamiento: Los números de sujetos asignados a los seis grupos de tratamiento son los siguientes:

GRUPO	FÁRMACOS	N.º de sujetos (N)
• Grupo 1	Placebo con Placebo	51
• Grupo 2	SRT (100 mg) con Placebo	49
• Grupo 3	SRT (100 mg) con Naloxone (N1) (0,1 mg)	53
• Grupo 4	SRT (100 mg) con Naltrexone (N2) (0,1 mg)	50
• Grupo 5	SRT (100 mg) con Nalmefeeo (N3) (0,1 mg):	52
• Grupo 6	Ejemplo 7 (SRT (50 mg) con Naltrexone (N2) (1 mg) X 2:	52

Se usó un control positivo (SRT, grupo 2) para determinar la sensibilidad de los criterios de valoración clínicos. Se usó un control negativo (placebo, grupo 1) para establecer la frecuencia y magnitud de los cambios en los criterios de valoración clínicos que pueden ocurrir en ausencia de un tratamiento activo. Se administró una dosis por vía oral única de medicación del estudio cuando el sujeto experimentó dolor moderado a intenso después de la extracción quirúrgica de tres o cuatro terceros molares.

Estudio 3; Tratamiento de seres humanos con Tapentadol + Naproxen en combinación con Naltrexone;

Se usaron procedimientos de ensayo clínico idénticos para establecer un procedimiento para tratar el dolor en un sujeto mediante la administración al sujeto humano de una combinación de dosis fija que comprende tapentadol de liberación lenta y naproxeno (Ejemplo 4) y una cantidad de naltrexona (N2) efectiva para mejorar la potencia analgésica de tapentadol, y atenuar un efecto secundario adverso de tapentadol en un ser humano. 158 pacientes completaron el estudio entre los 182 que inicialmente ingresaron al ensayo. Los cinco grupos de tratamiento utilizados para este ensayo se enumeran a continuación;

Grupo 1 (Placebo + Placebo); N = 31

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

Grupo 3 FDC-Ejemplo 4 (SRT 50mg + N 250 mg) + Naltrexone (N2) (0,01 mg), N = 32

Grupo 4 FDC-Ejemplo 4 (SRT 50mg + N 250 mg) + Naltrexone (N2) (0,1 mg), N = 33

Grupo 5 FDC-Ejemplo 4 (SRT 50mg + N 250 mg Ejemplo 4) + Naltrexone (N2) (1 mg), N = 32

Se usó un control positivo FDC (SRT + Naproxen 250 mg, Grupo 2) para determinar la sensibilidad de los criterios de valoración clínicos. Se usó un control negativo (Placebo, Placebo grupo 1) para establecer la frecuencia y la magnitud de los cambios en los criterios de valoración clínicos que pueden ocurrir en ausencia de un tratamiento activo. Se administró una dosis por vía oral única de medicación del estudio cuando el sujeto experimentó dolor moderado a intenso después de la extracción quirúrgica de tres o cuatro terceros molares.

Criterios de inclusión: (1) sujetos masculinos o femeninos de cualquier raza y al menos dieciséis años de edad (un sujeto menor de dieciocho años participó solo si está emancipado o si un padre (o tutor) dio su consentimiento informado por escrito); (2) capaz de hablar y entender inglés y proporcionar un consentimiento informado por escrito significativo; (3) pacientes ambulatorios en general con buena salud (en particular, el sujeto no debe haber tenido antecedentes de enfermedad hepática o renal); (4) se extraerán tres o cuatro terceros molares (al menos un diente debe tener impacto óseo mandibular) y se consideró que el sujeto había tenido una cirugía lo suficientemente significativa como para justificar un analgésico opioide; (5) una puntuación de intensidad de dolor categórico inicial de al menos moderado en una escala de ninguno, leve, moderado o severo, y el sujeto dispuesto y capaz de completar las evaluaciones del sujeto; (6) capaz de permanecer en el sitio del estudio durante al menos ocho horas después de la dosis del fármaco del estudio; y (7) si es mujer, posmenopáusica o físicamente incapaz de tener hijos, o que practica un método anticonceptivo aceptable (DIU u hormonas o diafragma y espermicida o abstinencia), y si practica un método anticonceptivo aceptable, también debe haber mantenido un patrón menstrual normal durante los tres meses anteriores al ingreso al estudio y se le realizó una prueba de embarazo en orina negativa dentro de los siete días previos a la cirugía.

Criterio de exclusión: (1) embarazadas o en periodo de lactancia; (2) tener antecedentes de enfermedad hepática o renal; (3) tener antecedentes de convulsiones, sin embargo, los sujetos con antecedentes de convulsiones febriles juveniles podrían incluirse si no hubiera antecedentes de convulsiones en los últimos diez años; (4) tener una condición médica o psiquiátrica que compromete la capacidad del sujeto para dar su consentimiento informado o completar adecuadamente las evaluaciones del estudio; (5) tener una alergia conocida o una reacción significativa a los opioides, tapentadol, tramadol o naltrexona o naloxona o nalmefeno; (6) tener antecedentes de uso crónico de opioides o abuso de opioides dentro de los seis meses anteriores al estudio; (7) haber usado un fármaco anticonvulsivo o antidepresivos tricíclicos (incluidos inhibidores de la recaptación de serotonina y dosis de hierba de San Juan que exceden los 1.000 mg por día) dentro de las cuatro semanas previas al ingreso al estudio; (8) actualmente tomar un inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO) o haber tomado un IMAO dentro de las dos semanas anteriores al ingreso al estudio; (9) consumir alcohol doce horas antes de la cirugía y consumir alcohol o productos que contienen cafeína durante el período de observación de ocho horas; (10) haber tomado cualquiera de los siguientes fármacos al menos cuatro horas antes de la administración hasta el final del estudio: analgésicos, que incluyen aspirina, acetaminofeno, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y opioides (o combinaciones de opioides); tranquilizantes menores; relajantes musculares y antihistamínicos, así como analgésicos de acción prolongada (por ejemplo, AINE de acción prolongada) desde doce horas antes de la administración hasta la finalización de las observaciones del estudio; (11) haber participado previamente en este estudio; y (12) haber participado en un estudio de un fármaco o dispositivo en investigación dentro de los treinta días anteriores a este estudio.

Aleatorización: La aleatorización se usó para evitar sesgos en la asignación de sujetos al tratamiento, para aumentar la probabilidad de que los atributos del sujeto conocidos y desconocidos (por ejemplo,características demográficas y de referencia) se equilibraran uniformemente entre los grupos de tratamiento, y para mejorar la validez de las comparaciones estadísticas entre los grupos de tratamiento. El tratamiento ciego se utilizó para reducir el sesgo potencial durante la recopilación de datos y la evaluación de los criterios de valoración clínicos. Antes de la aleatorización, se logró lo siguiente: (1) consentimiento informado; (2) historial médico y demografía; (3) criterios de inclusión y exclusión; y (4) medicación previa y concomitante.

Los sujetos fueron asignados a grupos de tratamiento en base a un programa de aleatorización generado por computadora preparado antes del estudio. La aleatorización se equilibró mediante el uso de bloques permutados. El fármaco del estudio para cada sujeto fue empaquetado y etiquetado según este código de aleatorización. Para lograr el equilibrio entre los grupos de tratamiento con respecto al dolor inicial, a los sujetos con dolor inicial moderado se les asignó la medicación con el número más bajo disponible (siguiente número de tratamiento secuencial en orden ascendente). A los sujetos con dolor de inicio intenso se les asignó medicación con el mayor número disponible.

Medicación: Tras el cumplimiento de todos los criterios de inclusión/exclusión, todos los sujetos con dolor moderado a intenso recibieron una dosis de la medicación del estudio. Los sujetos recibieron dos cápsulas para tomar por vía oral, una tapentadol o placebo, la otra naltrexona o placebo. La medicación del estudio fue empaquetada por sujeto en recipientes de fármacos del estudio. La medicación del estudio fue empaquetada en frascos de dosis única identificados por número de sujeto y cada uno contenía 2 cápsulas. La etiqueta identificó el estudio como PROTOCOL TA. Cada frasco tenía una etiqueta de descripción de fármacos bidireccional adjunta que enumeraba la siguiente

información: número de sujeto; declaración de precaución; e instrucciones generales. Las etiquetas llevaban las instrucciones: "Tome el contenido cuando el dolor sea moderado o severo". La parte arrancada de la etiqueta se retiró antes de dispensar el fármaco del estudio y se adjuntó sin abrir al formulario de informe de casos de páginas de etiqueta.

Cualquier medicamento que un sujeto haya tomado en las veinticuatro horas previas a la cirugía (incluyendo vitaminas, tiroides u otro medicamento profiláctico) se debe informar en la visita inicial en el formulario de informe de casos de medicamentos concomitantes. Si la administración de cualquier terapia concomitante se hizo necesaria debido a eventos adversos emergentes del tratamiento, se debe informar en el formulario de informe de casos apropiado. El monitor médico fue notificado con anticipación (o tan pronto como sea posible) de cualquier instancia en la que se administraron terapias prohibidas según los criterios de exclusión.

Procedimiento de evaluación del dolor: Se realizó una evaluación del dolor antes del tratamiento. Después de la cirugía dental y, un observador capacitado evaluó el nivel de dolor del sujeto. El sujeto informó de la intensidad del dolor inicial al (1) verbalizar una categoría de dolor (0 = ninguna, 1 = leve, 2 = moderada o 3 = severa) y (2) usando una escala visual analógica (VAS) de 0-100 mm donde 0 = sin dolor y 100 = peor dolor imaginable, colocando una sola barra en la escala. La decisión de medicarse se basó solo en la respuesta categórica. Cuando el nivel de dolor categórico fue moderado o severo, el sujeto tomó entonces la dosis de medicación del estudio.

También se realizó una evaluación del dolor después del tratamiento. Después de la dosificación, la intensidad del dolor y el alivio del dolor se registraron en los siguientes momentos: 30 minutos, 60 minutos y luego cada hora hasta la hora 12 después de la dosificación. Todas las evaluaciones de eficacia fueron registradas por el sujeto en un diario en respuesta a las preguntas del observador entrenado. El observador preguntó al sujeto por todas las observaciones y proporcionó instrucciones según sea necesario. La intensidad del dolor se midió en respuesta a la pregunta: "¿Cuánto dolor tiene ahora?" con (1) opciones de respuesta del sujeto de ninguna, leve, moderada y severa en una escala categórica, y (2) una marca en un VAS de 100 mm. El alivio del dolor en relación con el valor inicial se evaluó en respuesta a la pregunta: "¿Cuánto alivio del dolor tiene ahora en comparación con cuando tomó el medicamento?" con opciones de respuesta de sujeto de ninguno, un poco, algo, mucho y completo. Para la evaluación del alivio del dolor, se le dio al sujeto un cronómetro y se le pidió que lo detuviera cuando sintió un alivio significativo del dolor.

Los eventos adversos se evaluaron mediante preguntas no dirigidas y se registraron durante las ocho horas posteriores a la dosificación. También se utilizó una lista de verificación de síntomas para los efectos secundarios adversos más comunes del tapentadol en seres humanos (por ejemplo, mareos, somnolencia, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, prurito). Estas evaluaciones fueron autograbadas por el sujeto en un diario a los 30 minutos, 60 minutos y luego cada hora hasta la hora 8 después de la dosificación

Al final de las ocho horas, o al final de las observaciones por hora sino antes de las ocho horas, el sujeto y el observador realizaron una evaluación global en respuesta a la pregunta: "¿Cómo califica el alivio del dolor?" con opciones de respuesta de excelente, muy buena, buena, justa o mala. La evaluación de los eventos adversos continuó durante al menos una hora después de la medicación de rescate. Los sujetos que no completaron al menos el período de observación de la hora 1 se consideraron no evaluables para la eficacia y fueron reemplazados.

El estudio se completó después de doce horas de evaluación o al recibir la medicación de rescate. Los sujetos podrían suspender el estudio en cualquier momento.

Los sujetos que no obtuvieron un alivio adecuado del dolor recibieron un conjunto final de observaciones del dolor. El sujeto recibió luego una medicación de rescate y se suspendió del estudio. Se alentó al sujeto a esperar al menos hasta la hora 2 después de la administración de la medicación del estudio antes de usar la medicación de rescate. Los sujetos que repitieron medicación antes de la hora 1 no se incluyeron en el análisis de eficacia. Los sujetos que no repitieron medicación durante las ocho horas de evaluación recibieron una tarjeta de diario y se les pidió registrar el tiempo de remedicación después de salir de la clínica.

Se requirió que los sujetos permanecieran en la unidad al menos una hora después de recibir la medicación de rescate para la evaluación de eventos adversos. Sin embargo, se recomendó encarecidamente que estos sujetos permanecieran en el sitio durante las ocho horas completas después de recibir el fármaco del estudio.

Las evaluaciones de eficacia se realizaron utilizando parámetros de eficacia primarios y secundarios. Los principales parámetros de eficacia incluyeron: (1) Puntuaciones de alivio total del dolor total de 4 horas (TOTPAR) (descritas a continuación); (2) Suma de 4 horas de diferencias de intensidad del dolor (SPID), (categórica y VAS) (descrita a continuación); (3) tiempo hasta el inicio del alivio significativo del dolor en 8 horas; y (4) porcentaje de los sujetos que repitieron medicación dentro de las 8 horas. Los parámetros de eficacia secundarios incluyeron: (1) Puntuaciones de alivio total del dolor de 6 y 8 horas (TOTPAR); (2) Suma de 6 y 8 horas de diferencia de intensidad del dolor (SPID),

(categórica y VAS); (3) puntuaciones de alivio del dolor por hora; (4) puntuaciones de diferencia de intensidad de dolor por hora (categórico y VAS); (5) tiempo de remedicación dentro de 8 horas; y (6) evaluaciones globales.

Las evaluaciones de seguridad incluyeron: (1) Eventos adversos (AE); y (2) lista de verificación de síntomas. Todos los eventos adversos que ocurrieron durante el estudio tuvieron que registrarse en los formularios de informe de casos. Un evento adverso se definió como cualquier evento médico desagradable relacionado con el sujeto que se estaba tratando durante el estudio, se considerara o no relacionado con el estudio. Todos los eventos adversos graves o inesperados, se consideraran o no relacionados con la medicación del estudio, tuvieron que ser informados por teléfono al monitor médico de inmediato (a más tardar veinticuatro horas después de que el investigador haya recibido la información) según los requisitos éticos y reglamentarios. La lista de verificación de síntomas se utilizó, como se describió anteriormente, para registrar los efectos secundarios adversos más comunes del tapentadol en seres humanos.

En este estudio, se utilizaron mediciones y determinaciones estándar. Por ejemplo, la intensidad del dolor se evaluó utilizando una escala categórica y un VAS, que son instrumentos de medición estándar en estudios analgésicos. Una evaluación global del alivio del dolor utilizando una escala categórica y mediciones de tiempo para la medicación de rescate son ambas mediciones estándar. Las medidas de seguridad (antecedentes, eventos adversos y medicamentos concomitantes) también fueron determinaciones estándar.

Análisis de los datos: Para el análisis de datos, los parámetros calculados fueron los siguientes. La medida en que la intensidad del dolor cambió durante el período de prueba se midió mediante la puntuación de alivio total del dolor (TOTPAR) y la suma de las diferencias de intensidad del dolor (SPID). TOTPAR se definió como la suma de las puntuaciones de alivio del dolor (PAR) (0 = ninguno, 1 = un poco, 2 = algunos, 3 = mucho, 4 = completo) durante el período de observación de 4, 6 y 8 horas. La diferencia de intensidad del dolor (PID) en cada punto de tiempo se calculó como la diferencia entre la puntuación de intensidad del dolor en la hora 0 y esa puntuación en el punto de observación (0 = ninguno, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = severo). SPID se definió como la suma de PID durante el período de observación de 4, 6 y 8 horas. VAS-PID y VAS-SPID se definieron de manera similar para las puntuaciones de VAS. Los valores perdidos y las evaluaciones realizadas después de la medicación de rescate fueron imputados por el procedimiento de última observación efectuada (LOCF).

La población de análisis primaria fue la población de intención de tratar (ITT), que comprendía a todos los sujetos asignados al azar. Todos los análisis de eficacia se realizaron en la población ITT. Además, también se realizaron análisis de eficacia en la población evaluable que comprendía sujetos que fueron asignados al azar, tuvieron evaluaciones de dolor o alivio después de la dosificación, y permanecieron en el estudio durante al menos una hora.

El análisis de varianza unidireccional (ANOVA) se realizó en TOTPAR, SPID y VAS-SPID. Cada tratamiento combinado se comparó con el tratamiento de tapentadol solo con la prueba de diferencia menos significativa (LSD) de Fisher, usando Hochberg (Biometrik 75: 800 (1988)) procedimiento para controlar el error tipo 1 familiar. Para todas las comparaciones por pares, se utilizó el cuadrado medio de error del análisis general de la varianza con todos los tratamientos como la estimación de la varianza del error. Se utilizaron técnicas similares para el alivio del dolor, PID y VAS-PID.

El tiempo hasta la remedicación (o la medicación de rescate) se analizó utilizando la estimación de Kaplan-Meier para calcular la función de distribución de supervivencia. La distribución se comparó entre los grupos mediante la prueba de rangos logarítmicos. Un sujeto se consideró censurado a las ocho horas si no se había producido la remedicación. Las comparaciones por parejas se realizaron utilizando la metodología LIFETEST. El procedimiento de Hochberg se utilizó para controlar el error tipo 1 familiar. Se analizó de manera similar el tiempo para el inicio del alivio significativo (determinado por el cronómetro). Los sujetos que no lograron un alivio significativo o tomaron medicación de rescate fueron considerados fracasos del tratamiento y se les asignó un valor de 8 horas o el momento en que se tomó la medicación de rescate. En todos los análisis anteriores, la intensidad del dolor inicial podría usarse como factor de estratificación. Se mostró la distribución de intensidad de dolor inicial, evaluaciones globales y efectos secundarios adversos. El tamaño de la muestra se estimó a partir del historial y de consideraciones prácticas en lugar de calcular las diferencias medidas esperadas.

Se realizaron análisis de eficacia en 2 poblaciones: la población ITT y la población evaluable (tabla 1). La población ITT comprendía todos los sujetos que fueron asignados al azar, tomaron el fármaco del estudio y tenían datos posteriores a la asignación al azar. La población evaluable estaba compuesta solo por los sujetos de ITT que tuvieron evaluaciones de dolor o alivio después de la dosificación y no tomaron medicación de rescate dentro de la primera hora después de la dosificación.

Estudio 4: Tratamiento de seres humanos con Tapentadol + Pregabalin en combinación con Naltrexone.

El estudio fue de diseño doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y cruzado de dos períodos. Después de 12 horas, 170 pacientes diabéticos (90 hombres, 80 mujeres con diabetes tipo 2, edad [media ± EE] 61,7 ± 1,6 años, duración de la diabetes 8,8 ± 1,5 años, duración de la neuropatía dolorosa 2,2 ± 0,4 años) se asignaron al azar para recibir el grupo 1 (Placebo + Placebo), el grupo 2 (Tap 100 mg + P 250 mg) + Placebo), el grupo 3 (Tap 100mg + P 250 mg) + Naltrexone (N2) (0,01 mg), el grupo 4 (Tap 100 mg + P 250 mg) + Naltrexone (N2) (0,1 mg), grupo 5 (Tap 100 mg + P 250 mg) + Naltrexone (N2) (1 mg). Entre los ingresados, 154 pacientes completaron con éxito el estudio. El dolor por cada dos horas y otros síntomas sensoriales se evaluaron mediante una escala analógica visual (VAS). Las características del paciente se muestran en la tabla 4.

Características del paciente	
Número de pacientes	150
Edad (años)	63,7 ± 1,8 (41-76) *
Sexo	70 hombres, 80 mujeres
IMC (kg/m2)	32,8±1,4
Tipo de diabetes	2 tipo 1, 20 tipo 2
Duración de la diabetes (años)	9,1±1,5
Duración de la neuropatía (años)	3,0±0,5
Duración del dolor neuropático (años)	2,5±0,4
Orden de tratamiento	10 ISDN, 12 placebo
HbA1c (%)†	
Al ingreso al estudio	7,8±0,3
Al finalizar el estudio	8,1±0,4
* Los datos son n o medias, SE. Intervalo de edad; † intervalo de referencia de HbA1c 4,2-5,9 %.	

Todos los pacientes tenían un largo historial de neuropatía dolorosa difícil de tratar y habían probado varios fármacos como acetaminofeno, duloxetina, amitriptilina o gabapentina y lo habían suspendido porque los síntomas no respondían o debido a efectos secundarios inaceptables. Los sujetos elegibles incluían pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2 que no tomaban ningún otro medicamento para su dolor neuropático y con control diabético estable. Los criterios de exclusión incluyeron control glucémico errático, enfermedad vascular periférica (PVD) con pulsos ausentes, presencia de ulceración activa del pie, tratamiento con trinitrato de glicerilo sublingual, pacientes con fármacos para la disfunción eréctil, factores que afectan la evaluación del dolor del paciente y la presencia de otras causas de neuropatías periféricas. No se realizaron cambios importantes para el tratamiento de la diabetes durante la duración del estudio.

Los pacientes fueron evaluados neurológicamente al comienzo del tratamientoen un período después del cual, los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir los tratamientos, ya sea del grupo 1 (Placebo + Placebo), grupo 2 (Tap 100mg + P 250 mg, Ejemplo 3) + Placebo), grupo 3 (Tap 100mg + P 250 mg, Ejemplo 3) + Naltrexone (N2) (0,01 mg), grupo 4 (Tap 100mg + P 250 mg, Ejemplo 3) + Naltrexone (N2) (0,1 mg), grupo 5 (Tap 100mg + P 250 mg, Ejemplo 3) + Naltrexone (N2) (1 mg). Los pacientes registraron una escala analógica visual (VAS) de 10 cm cada dos semanas para el dolor, donde 0 significa que no hay dolor y 10 significa el dolor más severo jamás experimentado. El efecto del tratamiento se definió como la diferencia entre la puntuación final y la puntuación inicial en la escala de Lickert para cada fase de tratamiento.

Los objetivos de las invenciones se cumplen para la combinación de dosis fija que comprende Tapentadol y Pregabalin y Naltrexone produjeron reducciones estadísticamente significativas y clínicamente significativas, en comparación con el tapentadol + pregabalina, para la variable de eficacia primaria en la intensidad del dolor asociada con la neuropatía diabética. Consideramos que un beneficio clínicamente significativo sería una reducción en la puntuación del dolor (VAS) de al menos un 15 % en comparación con los otros tratamientos.

Estudio 5; Tratamiento de seres humanos con Tapentadol con Methylnaltrexone

Para establecer la invención, Nectid realizó un estudio clínico en seres humanos con 304 pacientes con dolor y entre ellos 253 pacientes completaron el ensayo. Los pacientes fueron administrados con tapentadol solo o en combinación con tres dosis diferentes 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 los controles

positivos y negativos. También se midió el efecto de tal combinación sobre el estreñimiento.

En este estudio aleatorizado, doble ciego, con control activo y controlado con placebo, de grupos paralelos, un objetivo fue determinar si el clorhidrato de metilnaltrexona (en lo sucesivo denominado MNTX), mejorar las propiedades analgésicas del clorhidrato de tapentadol (en lo sucesivodenominado Tap) en sujetos/pacientes humanos con dolor después de una cirugía dental. Otro objetivo fue evaluar si la metilnaltrexona redujo el estreñimiento inducido por tapentadol en seres humanos.

Trescientos cuatro (304) sujetos ingresaron realmente en el estudio y entre ellos 254 completaron el estudio. Se utilizó un control positivo Tapentadol y un control negativo (placebo) y los sujetos humanos fueron asignados al azar a uno de los siguientes cinco grupos de tratamiento: Los números de sujetos asignados realmente a los cinco grupos de tratamiento son los siguientes:

Grupo 1: Placebo con Placebo: 51

Grupo 2: T (50 mg) con Placebo: 50

Grupo 3: T (50 mg) con Methylnaltrexone (0,01 mg): 51

Grupo 4: T (50 mg) con Methylnaltrexone (0,1 mg): 52

Grupo 5: T (50 mg) con Methylnaltrexone (1 mg): 50

Se usó un control positivo (Tapentadol 50 mg, grupo 2) para determinar la sensibilidad de los criterios de valoración clínicos. Se usó un control negativo (placebo, grupo 1) para establecer la frecuencia y magnitud de los cambios en los criterios de valoración clínicos que pueden ocurrir en ausencia de un tratamiento activo. Se administró una dosis por vía oral única de medicación del estudio cuando el sujeto experimentó dolor moderado a intenso después de la extracción quirúrgica de tres o cuatro terceros molares.

RESULTADOS

La invención se ilustra mediante los siguientes resultados representativos de estudios clínicos. Los diagramas mostrados son solo para fines ilustrativos y de ninguna manera limitan el alcance de la invención. Un experto en la materia puede modificar fácilmente los estudios utilizando agonistas y antagonistas opioides.

La figura 1 representa las puntuaciones de alivio total del dolor de 4 horas (TOTPAR) para el grupo 1: Placebo con Placebo, grupo 2: Tapentadol (50 mg) con Placebo, grupo 3: Tapentadol (50 mg) con Naloxone (0,1 mg), grupo 4: Tapentadol (50 mg) con Naltrexone (0,1 mg), grupo 5: Tapentadol (50 mg) con Nalmefen (0,1 mg).

La figura 2 representa las puntuaciones 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 Naloxone (0,1 mg), grupo 4: Tapentadol (50 mg) con Naltrexone (0,1 mg), grupo 5: Tapentadol (50 mg) con Nalmefen (0,1 mg).

La figura3 representa los cambios en el Δ de las puntuaciones medias de alivio del dolor a las cuatro horas, a las ocho y doce horas para el grupo 1: Placebo con Placebo, grupo 2: Tapentadol (50 mg) con Placebo, grupo 3: Tapentadol (50 mg) con Naloxone (0,1 mg), grupo 4: Tapentadol (50 mg) con Naltrexone (0,1 mg), grupo 5: Tapentadol (50 mg) con Nalmefen (0,1 mg).

La figura 4 muestra la comparación de los principales efectos secundarios asociados con tapentadol con diferentes antagonistas opioides.

La figura 5 representa las puntuaciones de alivio total del dolor de 4 horas (TOTPAR) para el grupo 1: Placebo con Placebo, grupo 2: (SRT 100 mg, Ejemplo 2) con Placebo, grupo 3: (SRT 100 mg, Ejemplo 2) con Naltrexone N1 (0,1 mg), grupo 4: (SRT 100 mg, Ejemplo 2) con Naloxone N2 (0,1 mg), grupo 5: (SRT 100 mg, Ejemplo 2) con Nalmefene N3 (0,1 mg) y grupo 6: FDC (SRT 100 mg + Naltrexone N1 (1 mg, Ejemplo 7).

La figura 6 representa las puntuaciones de alivio del dolor por hora de 0-12, 0-8 y 0-4 horas para el grupo 1: Placebo con Placebo, grupo 2: (SRT 100 mg, Ejemplo 2) con Placebo, grupo 3: (SRT 100 mg, Ejemplo 2) con Naltrexone N1 (0,1 mg), grupo 4: (SRT 100 mg, Ejemplo 2) con Naloxone N2 (0,1 mg), grupo 5: (SRT 100 mg, Ejemplo 2) con Nalmefene N3 (0,1 mg) y grupo 6: FDC (SRT 100 mg + Naltrexone N1 (1 mg, Ejemplo 7).

La figura 7 representa los cambios en el Δ de las puntuaciones medias de alivio del dolor a las cuatro horas y a las

ocho y doce horas para el grupo 1: Placebo con Placebo, grupo 2: (SRT 100 mg, Ejemplo 2) con Placebo, grupo 3: (SRT 100 mg, Ejemplo 2) con Naltrexone N1 (0,1 mg), grupo 4: (SRT 100 mg, Ejemplo 2) con Naloxone N2 (0,1 mg), grupo 5: (SRT 100 mg, Ejemplo 2) con Nalmefene N3 (0,1 mg) y grupo 6: FDC (SRT 100 mg + Naltrexone N1 (1 mg, Ejemplo 7).

La figura 8 muestra la comparación de los efectos secundarios clave asociados con tapentadol de liberación lenta con diferentes antagonistas.

La figura 9 representa las puntuaciones de alivio total del dolor de 4 horas (TOTPAR) para el grupo 1: Placebo con Placebo, grupo 2: FDC- Ejemplo 4 (Tapentadol (100 mg) + Naproxen 250mg) con Placebo, grupo 3: FDC- Ejemplo 4 (Tapentadol (100 mg) + Naproxen 250mg) con N2 (0,01 mg), grupo 4: FDC- Ejemplo 4 (Tapentadol (100 mg) + Naproxen 250mg) con N2 (0,1 mg), grupo 5: FDC- Ejemplo 4 (Tapentadol (100 mg) + Naproxen 250 mg) con N2 (1 mg).

La figura 10 representa las puntuaciones de alivio del dolor por hora de 0-12, 0-8 y 0-4 horas para el grupo 1: Placebo con Placebo, grupo 2: FDC- Ejemplo 4 (Tapentadol (100 mg) + Naproxen 250mg) con Placebo, grupo 3: FDC- Ejemplo 4 (Tapentadol (100 mg) + Naproxen 250mg) con N2 (0,01 mg), grupo 4: FDC- Ejemplo 4 (Tapentadol (100 mg) + Naproxen 250mg) con N2 (0,1 mg), grupo 5: FDC- Ejemplo 4 (Tapentadol (100 mg) + Naproxen 250 mg) con N2 (1 mg).

La figura 11 representa los cambios en el Δ de las puntuaciones medias de alivio del dolor a las cuatro horas y a las ocho y doce para el grupo 1: Placebo con Placebo, grupo 2: Ejemplo 4 de FDC (Tapentadol (100 mg) + Naproxen 250 mg) con placebo, grupo 3: Ejemplo 4 de FDC (Tapentadol (100 mg) + Naproxen 250 mg) con N2 (0,01 mg), grupo 4: FDC- Ejemplo 4 (Tapentadol (100 mg) + Naproxen 250mg) con N2 (0,1 mg), grupo 5: FDC- Ejemplo 4 (Tapentadol (100 mg) + Naproxen 250 mg) con N2 (1 mg).

La figura 12 muestra los cambios en la puntuación de dolor media VAS en la puntuación de dolor VAS para el grupo 1 (Placebo + Placebo), grupo 2 (FDC- Ejemplo 3, Tapentadol 100 mg + Pregabalin 250 mg) + Placebo), grupo 3 (FDC- Ejemplo 3, Tapentadol 100 mg + Pregabalin 250 mg) + N2 (0,01 mg), grupo 4 (FDC- Ejemplo 3, Tapentadol 100 mg + Pregabalin 250 mg) + N2 (0,1 mg), grupo 5 (FDC- Ejemplo 3, Tapentadol 100 mg + Pregabalin 250 mg) + N2 (1 mg).

La figura 13 muestra los cambios en el Δ de la puntuación de dolor media VAS en el dolor VAS para el grupo 1 (Placebo + Placebo), grupo 2 (FDC- Ejemplo 3, Tapentadol 100 mg + Pregabalin 250 mg) + Placebo), grupo 3 (FDC- Ejemplo 3, Tapentadol 100 mg + Pregabalin 250 mg) + N2 (0,01 mg), grupo 4 (FDC- Ejemplo 3, Tapentadol 100 mg + Pregabalin 250 mg) + N2 (0,1 mg), grupo 5 (FDC- Ejemplo 3, Tapentadol 100 mg + Pregabalin 250 mg) + N2 (1 mg).

La figura 14 representa las puntuaciones de alivio total del dolor de 4 horas (TOTPAR) para el grupo 1: Placebo con Placebo, grupo 2: Tapentadol (50 mg) con Placebo, grupo 3: Tapentadol (50 mg) con Methylnaltrexone (0,01 mg), grupo 4: Tapentadol (50 mg) con Methylnaltrexone (0,1 mg), grupo 5: Tapentadol (50 mg) con Methylnaltrexone (1 mg).

La figura 15 representa las puntuaciones 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 Methylnaltrexone (0,01 mg), grupo 4: Tapentadol (50 mg) con Methylnaltrexone (0,1 mg), grupo 5: Tapentadol (50 mg) con Methylnaltrexone (1 mg).

La figura16 representa los cambios en el Δ de las puntuaciones medias de alivio del dolor a las cuatro horas, a las ocho y doce horas para el grupo 1: Placebo con Placebo, grupo 2: Tapentadol (50 mg) con Placebo, grupo 3: Tapentadol (50 mg) con Methylnaltrexone (0,01 mg), grupo 4: Tapentadol (50 mg) con Methylnaltrexone (0,1 mg), grupo 5: Tapentadol (50 mg) con Methylnaltrexone (1 mg).

La figura 17 muestra la comparación de la extensión del efecto secundario inducido por tapentadol; estreñimiento con diferentes dosis de metilnaltrexona.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación de liberación lenta que comprende al menos una forma de tapentadol seleccionada de entre el grupo que consiste en base de tapentadol, enantiómeros ópticamente activos de tapentadol y sales farmacéuticamente aceptables de tapentadol, y al menos un antagonista opioide seleccionado de entre el grupo que consiste en naloxona y naltrexona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde el antagonista mejora la eficacia y/o reduce los efectos secundarios del tapentadol y donde la dicha forma de dosificación proporciona un alivio efectivo del dolor durante al menos 12 horas, cuando se administra a un paciente humano.

2. Una forma de dosificación de la reivindicación 1, donde la dicha forma de dosificación proporciona un alivio efectivo del dolor durante hasta 24 horas, cuando se administra a un paciente humano.

3. Una forma de dosificación de la reivindicación 1, donde la forma de dosificación muestra un perfil de disolución, cuando se mide en un aparato de paletas USP tipo II a 100 rpm a 37 °C en una combinación de 900 ml de SGF/SIF, de modo que se liberó aproximadamente el 8 % de tapentadol después de dos horas, se liberó aproximadamente el 22 % de tapentadol después de 4 horas, se liberó aproximadamente el 48 % de tapentadol después de 8 horas, se liberó aproximadamente el 70 % de tapentadol después de 12 horas, se liberó aproximadamente el 78 % de tapentadol después de 16 horas, y se liberó no menos del 80 % de tapentadol después de 20 horas.

4. Una forma de dosificación de la reivindicación 1, donde la forma de dosificación, tras la administración, da como resultado un perfil de eventos adversos que es mejor que el perfil de eventos adversos que resulta de la administración de una forma de dosificación que carece de un antagonista.

5. Una forma de dosificación de la reivindicación 1, donde la forma de dosificación, tras la administración, da como resultado menos casos de mareos o vértigo que los que resultarían de la administración de una forma de dosificación que carece de un antagonista.

6. Una forma de dosificación de la reivindicación 1, donde la forma de dosificación, tras la administración, da como resultado menos casos de náuseas que los que resultarían de la administración de una forma de dosificación que carece de un antagonista.

7. Una forma de dosificación de la reivindicación 1, donde la forma de dosificación, tras la administración, da como resultado menos casos de vómitos que los que resultarían de la administración de una forma de dosificación que carece de un antagonista.

8. Una forma de dosificación de la reivindicación 1, donde la forma de dosificación es 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, una forma de dosificación inyectable o una forma de dosificación oral sólida.

FIGURA 1

Puntuación de alivio total del dolor para Tapentadol con Naltrexone, Naloxone y Nalmefene

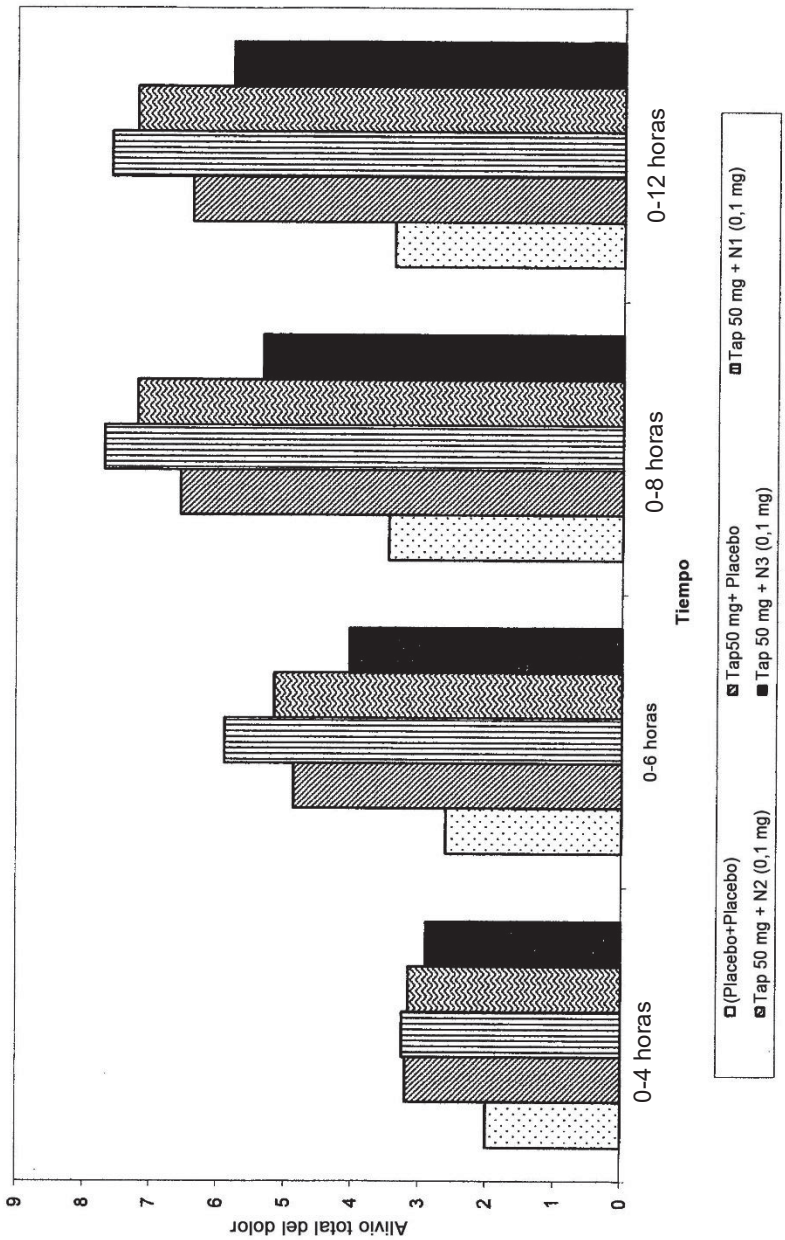


FIGURA 2

Puntuación de alivio del dolor para Tapentadol con Naltrexone, Naloxone y Nalmefene

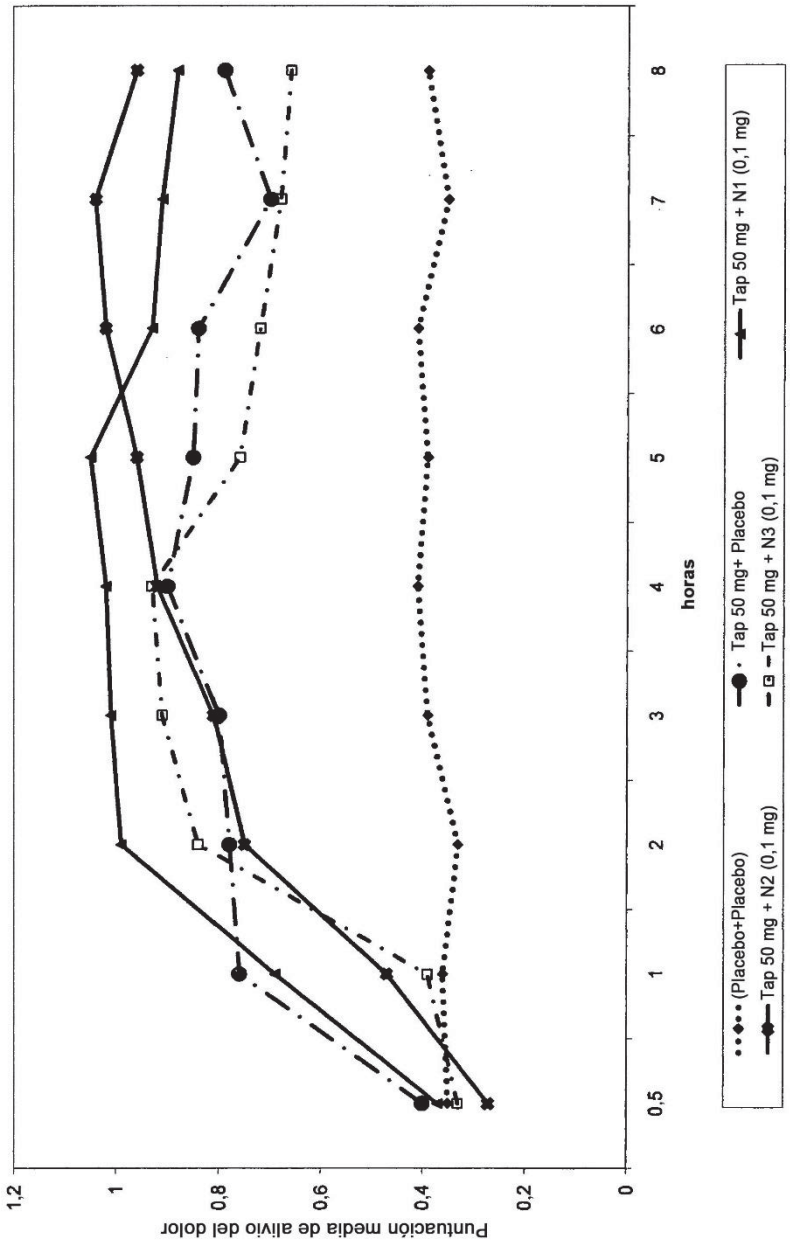


FIGURA 3

Δ de la puntuación media de alivio del dolor para Tapentadol con Naltrexone, Naloxone y Nalmefene

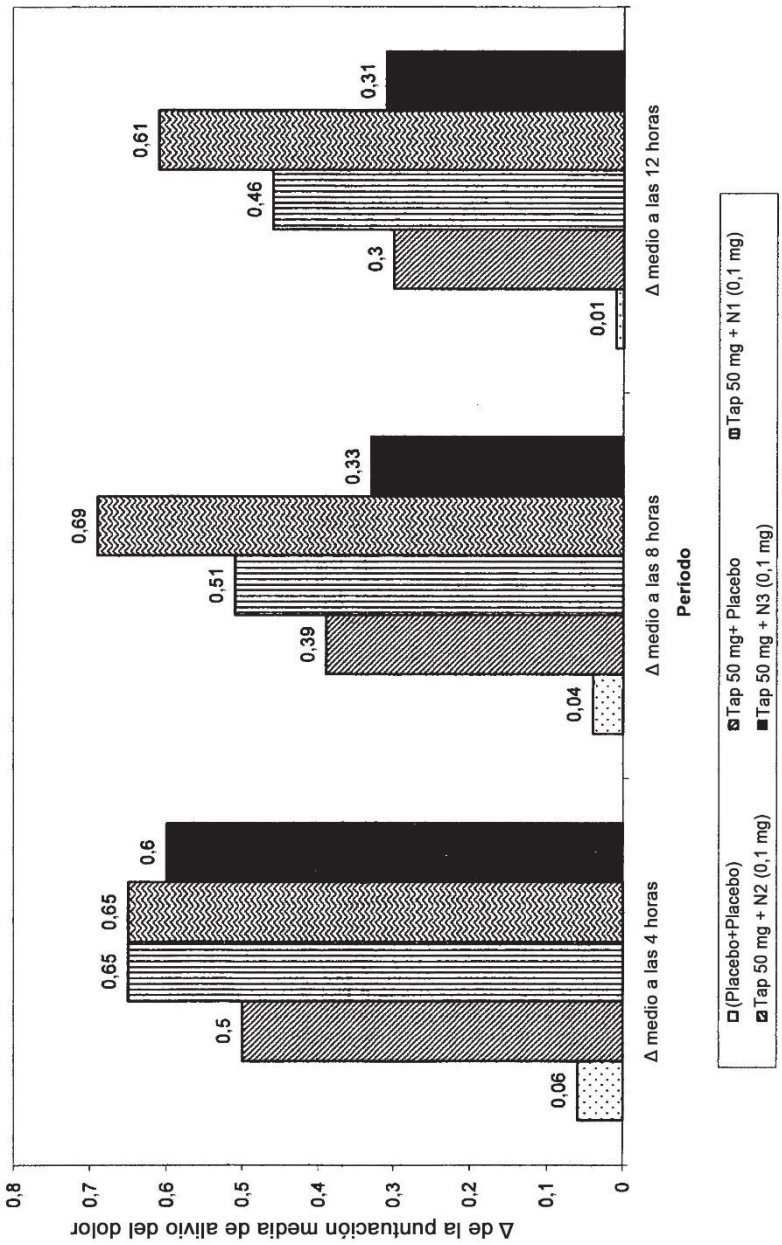


FIGURA 4

Grupo de pacientes Dosificación del fármaco Tipo de dosificación N.º de pacientes	Grupo 1 Placebo+Placebo Coadministración 51	Grupo 2 Tap 50 mg + Placebo Coadministración 50	Grupo 3 Tap 50 mg + N1 (0,1 mg) Coadministración 51	Grupo 4 Tap 50 mg + N2 (0,1 mg) Coadministración 52	Grupo 5 Tap 50 mg + N3 (1 mg) Coadministración 50
Náuseas	18,00 %	35,00 %	21,00 %	30,00 %	40,00 %
Vómitos	4,00 %	16,00 %	12,00 %	14,00 %	15,00 %
Mareos	19,00 %	27,00 %	14,00 %	16,00 %	20,00 %
Dolor de cabeza	51,00 %	55,00 %	48,00 %	51,00 %	53,00 %

Figura 5:
Puntuación de alivio total del dolor para Tapentadol de liberación lenta y antagonistas opioides

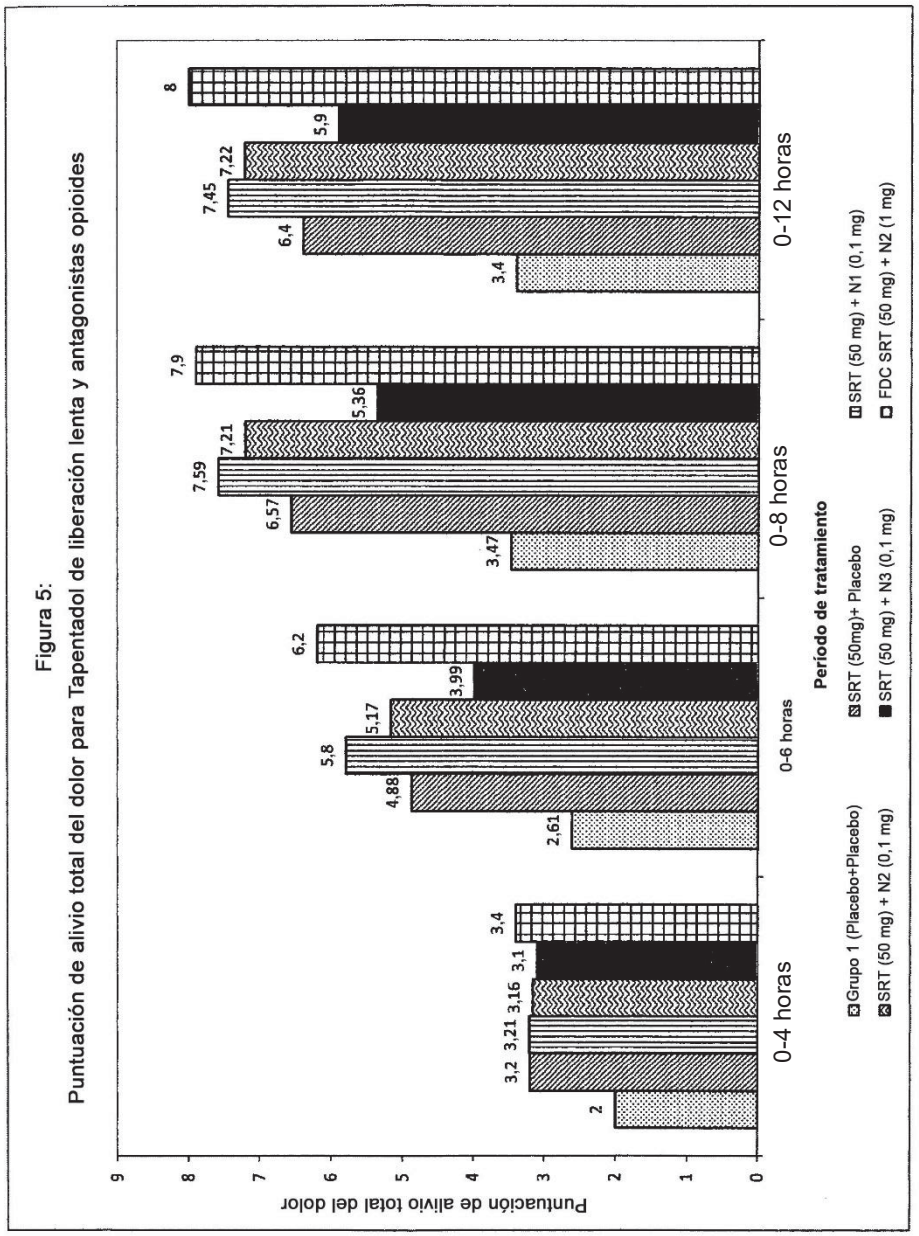
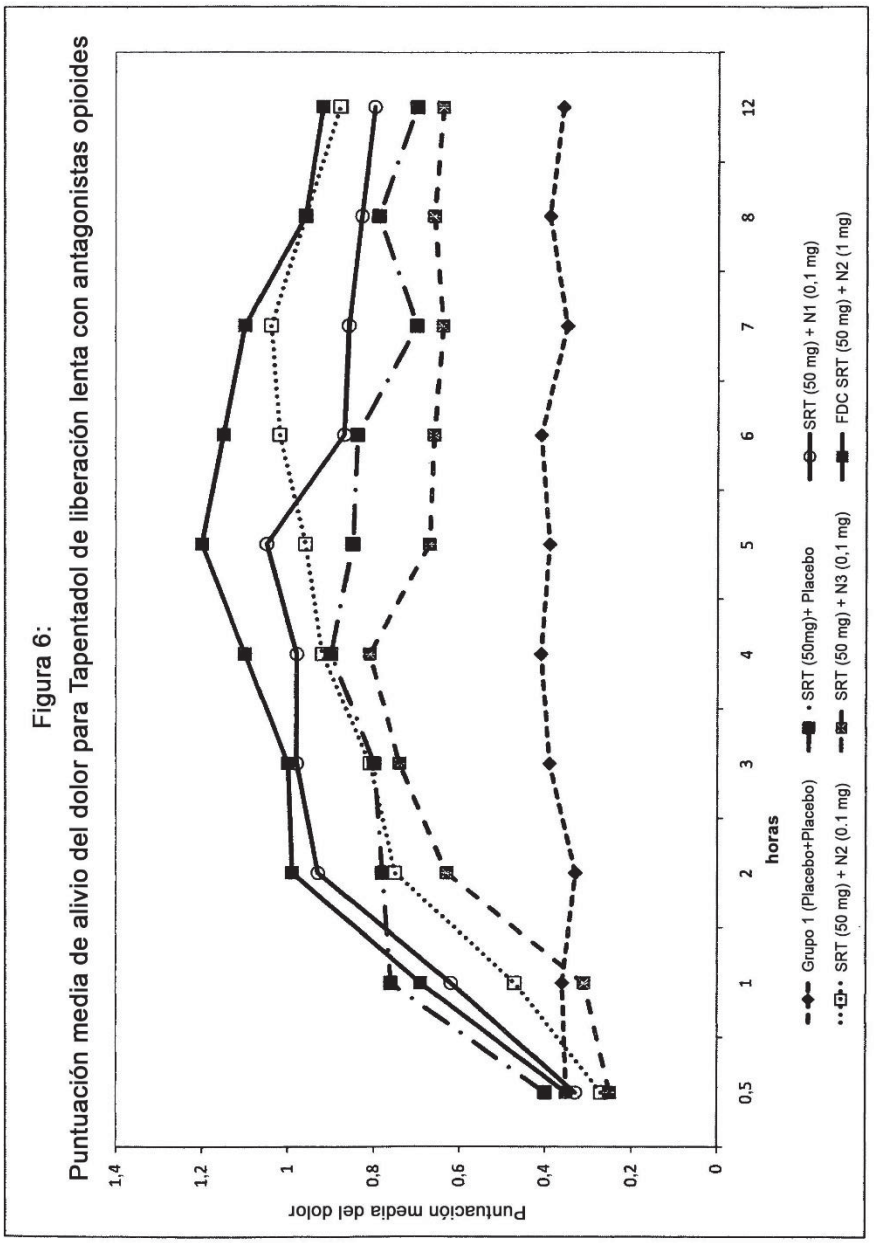


Figura 6:

Puntuación media de alivio del dolor para Tapentadol de liberación lenta con antagonistas opioides



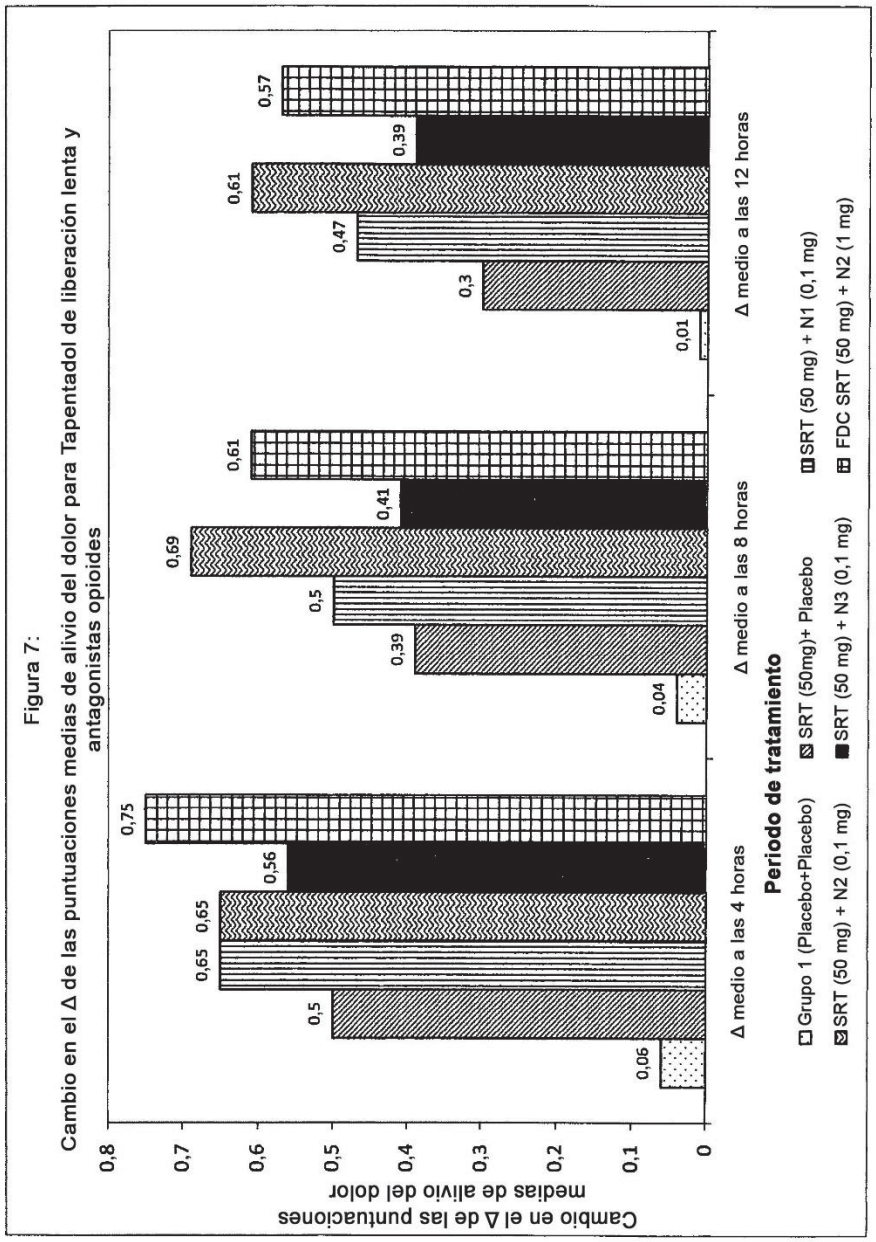


Figura 7:
Cambio en el Δ de las puntuaciones medias de alivio del dolor para Tapentadol de liberación lenta y antagonistas opioides
Cambio en el Δ de las puntuaciones medias de alivio del dolor
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
0,06
0,5
0,65
0,65
0,56
0,75
0,04
0,39
0,5
0,69
0,41
0,61
0,01
0,3
0,47
0,61
0,39
0,57
Δ medio a las 4 horas
Δ medio a las 8 horas
Δ medio a las 12 horas
Periodo de tratamiento
Grupo 1 (Placebo+Placebo)
SRT (50mg)+ Placebo
SRT (50 mg) + N1 (0,1 mg)
SRT (50 mg) + N2 (0,1 mg)
SRT (50 mg) + N3 (0,1 mg)
FDC SRT (50 mg) + N2 (1 mg)

FIGURA 8

Grupo de pacientes	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5	Grupo 6
Ejemplo	Placebo	Ejemplo 2	Ejemplo 2	Ejemplo 2	Ejemplo 2	Example 1 FDC
Dosificación del fármaco	Placebo+Placebo	SRT 50 mg + Placebo	SRT 50 mg+ N1 (0,1 mg)	SRT 50 mg+ N2 (0,1 mg)	SRT 50 mg+N3 (0,1 mg)	SRT 50 mg+ N2 (1 mg)
Tipo de dosificación	Coadministración	Coadministración	Coadministración	Coadministración	Coadministración	Dósis fija
N.º de pacientes	51	49	53	50	52	52
Náuseas	18,00 %	31,00 %	21,00 %	28,00 %	38,00 %	28,00 %
Vómitos	4,00 %	13,00 %	10,00 %	12,00 %	15,00 %	9,00 %
Mareos	19,00 %	22,00 %	11,00 %	17,00 %	19,00 %	18,00 %
Dolor de cabeza	51,00 %	48,00 %	41,00 %	43,00 %	49,00 %	43,00 %

FIGURA 9

Alivio total del dolor para Tapentadol + Naproxen con Naltrexone

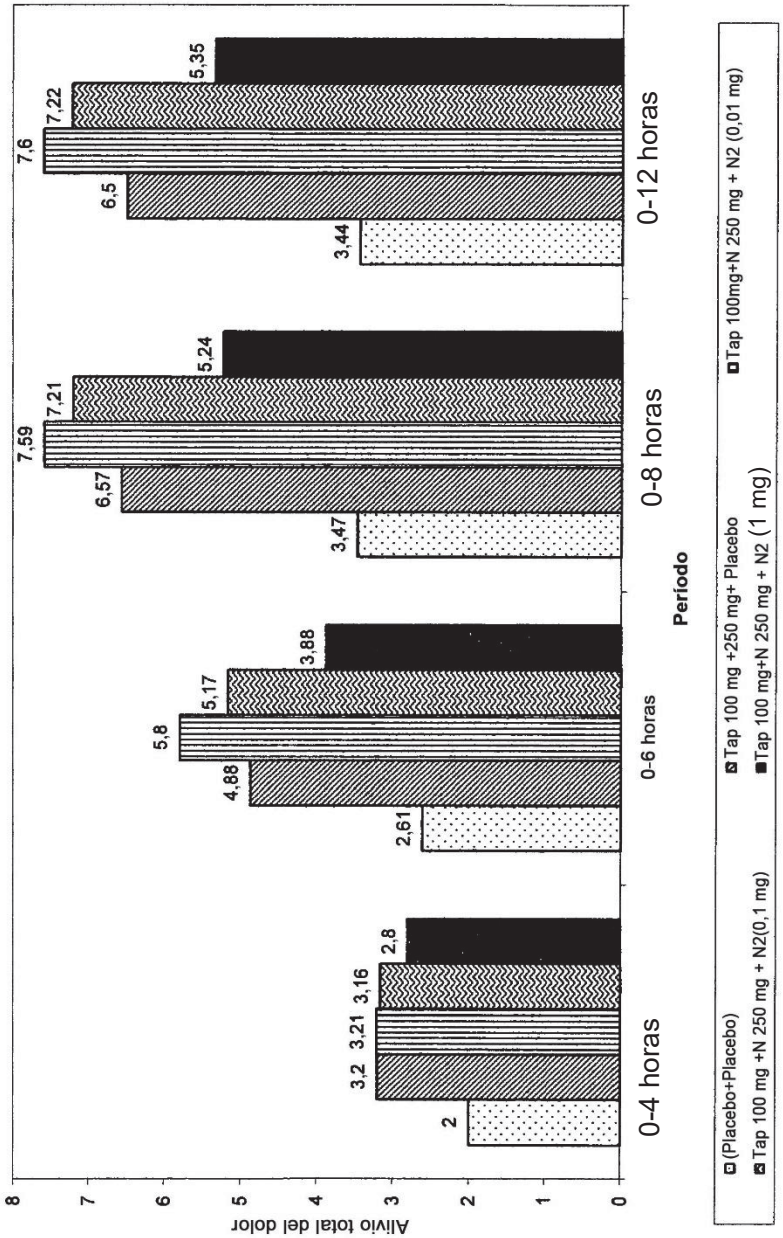


FIGURA 10

Puntuación media de alivio del dolor para Tapentadol + Naproxen con Naltrexone

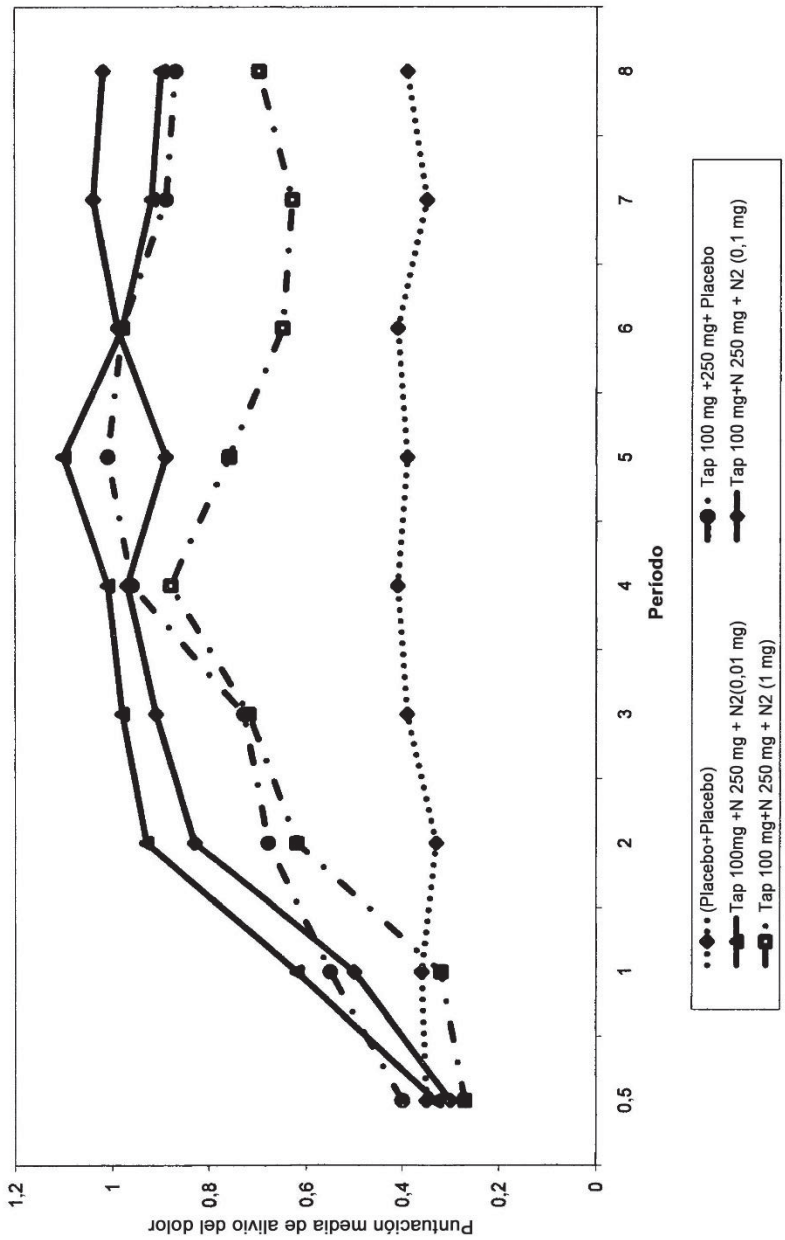


FIGURA 11

Δ de la puntuación media de alivio del dolor para Tapentadol + Naproxen con Naltrexone

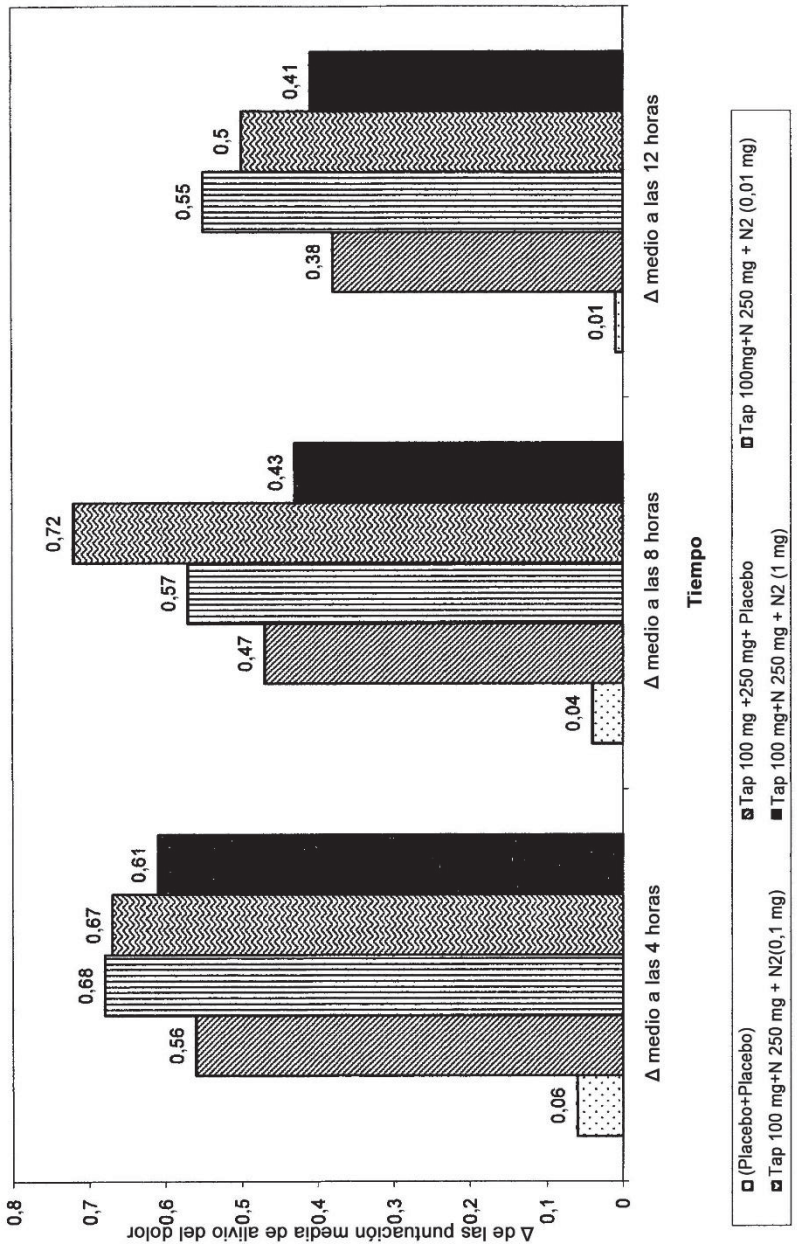
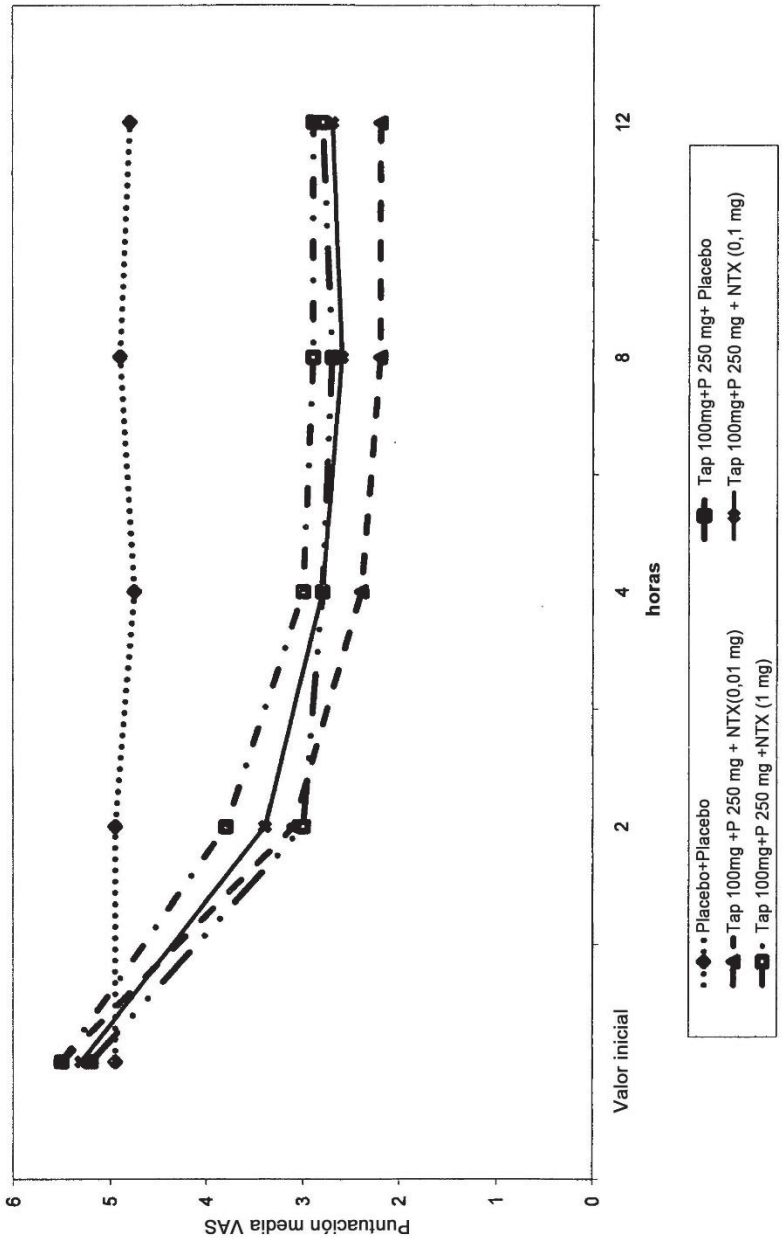


FIGURA 12
Puntuación media VAS para Tapentadol + Pregabalin con Naltrexone



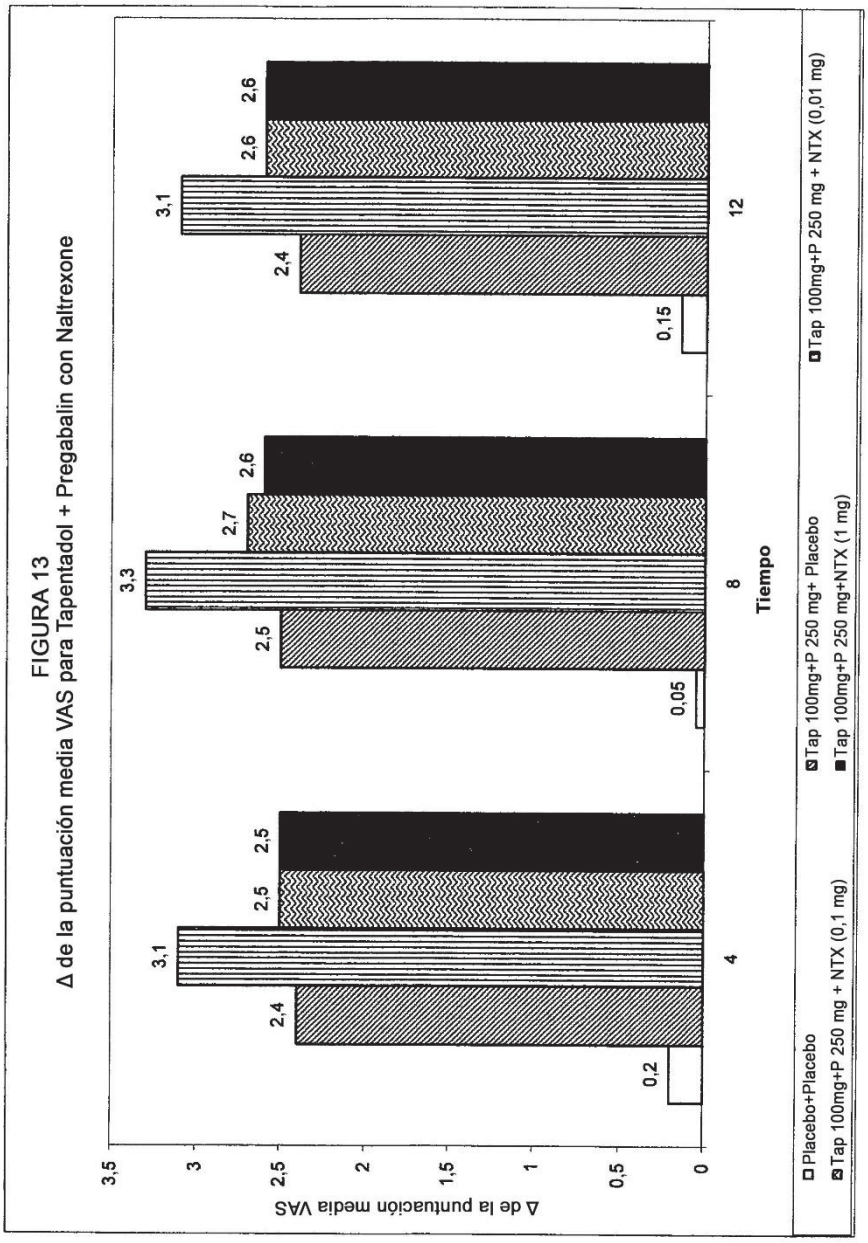


FIGURA 13
Δ de la puntuación media VAS para Tapentadol + Pregabalin con Naltrexone
Δ de la puntuación media VAS
3,5
3
2,5
2
1,5
1
0,5
0
0,2
2,4
3,1
2,5
2,5
2,5
0,05
2,5
3,3
2,7
2,6
0,15
2,4
3,1
2,6
2,6
4
8
12
Tiempo
Placebo+Placebo
Tap 100mg+P 250 mg+ Placebo
Tap 100mg+P 250 mg + NTX (0,01 mg)
Tap 100mg+P 250 mg + NTX (0,1 mg)
Tap 100mg+P 250 mg+NTX (1 mg)

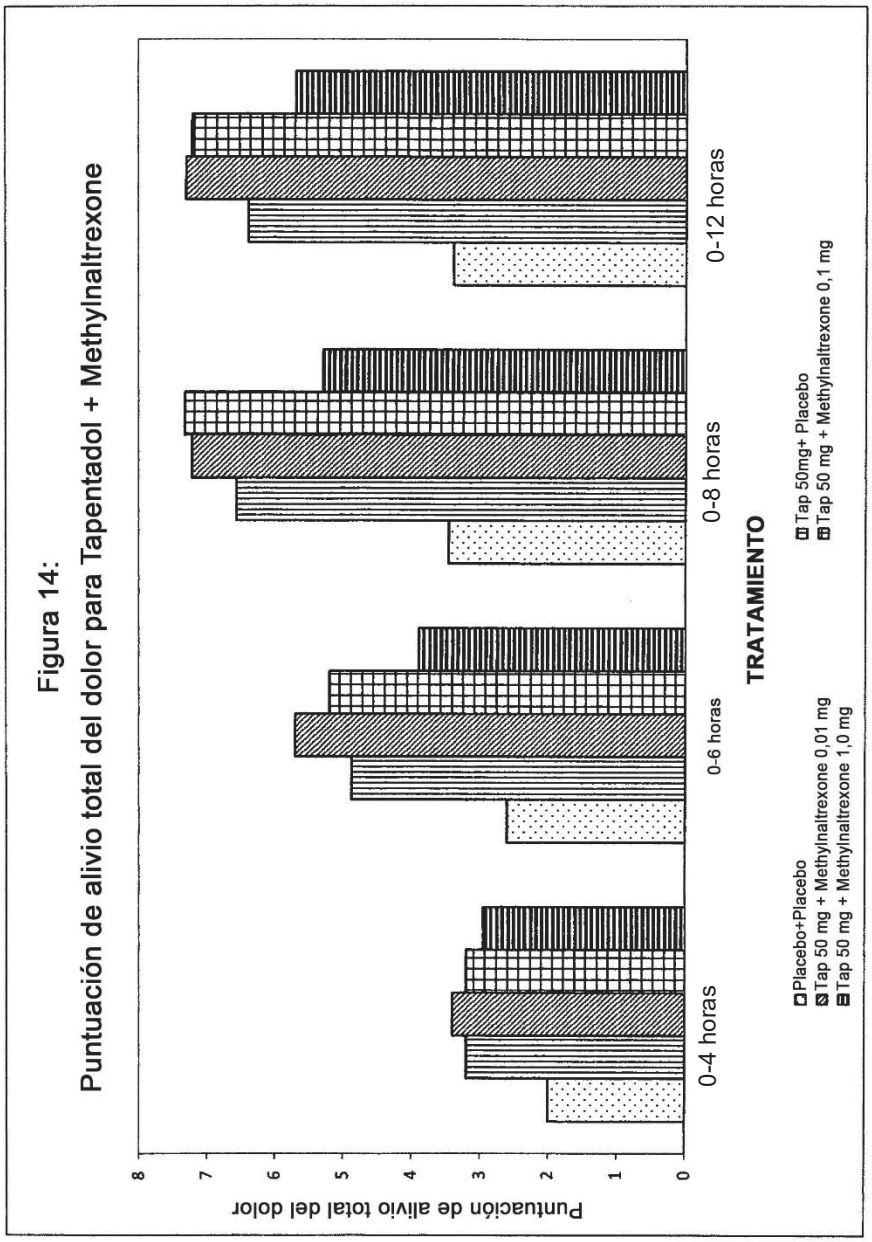


Figura 14:
Puntuación de alivio total del dolor para Tapentadol + Methylnaltrexone
Puntuación de alivio total del dolor
8
7
6
5
4
3
2
1
0
0-4 horas
0-6 horas
0-8 horas
0-12 horas
TRATAMIENTO
Placebo+Placebo
Tap 50 mg + Methylnaltrexone 0,01 mg
Tap 50 mg + Methylnaltrexone 1,0 mg
Tap 50mg+ Placebo
Tap 50 mg + Methylnaltrexone 0,1 mg

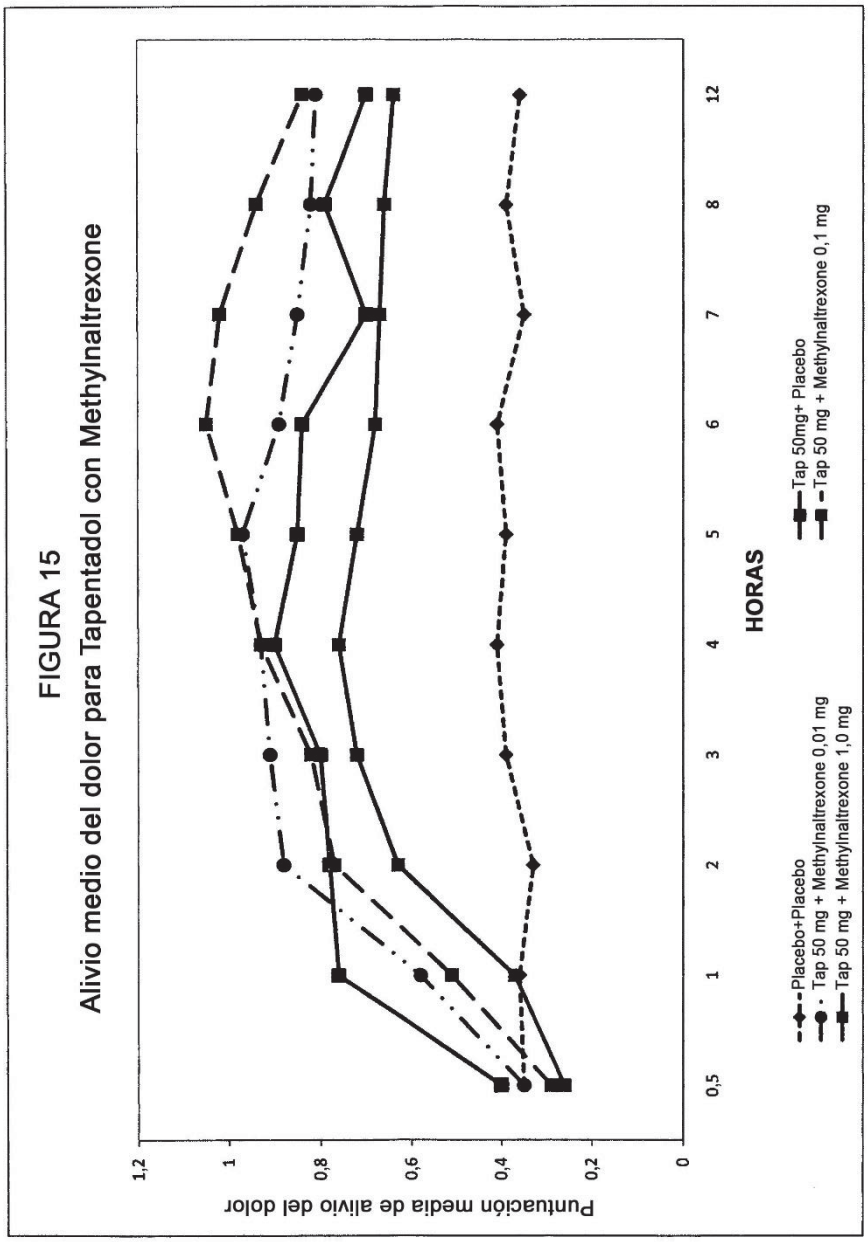


FIGURA 15
Alivio medio del dolor para Tapentadol con Methylnaltrexone
Puntuación media de alivio del dolor
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
0,5
1
2
3
4
5
6
7
8
12
HORAS
Placebo+Placebo
Tap 50 mg + Methylnaltrexone 0,01 mg
Tap 50 mg + Methylnaltrexone 1,0 mg
Tap 50mg+ Placebo
Tap 50 mg + Methylnaltrexone 0,1 mg

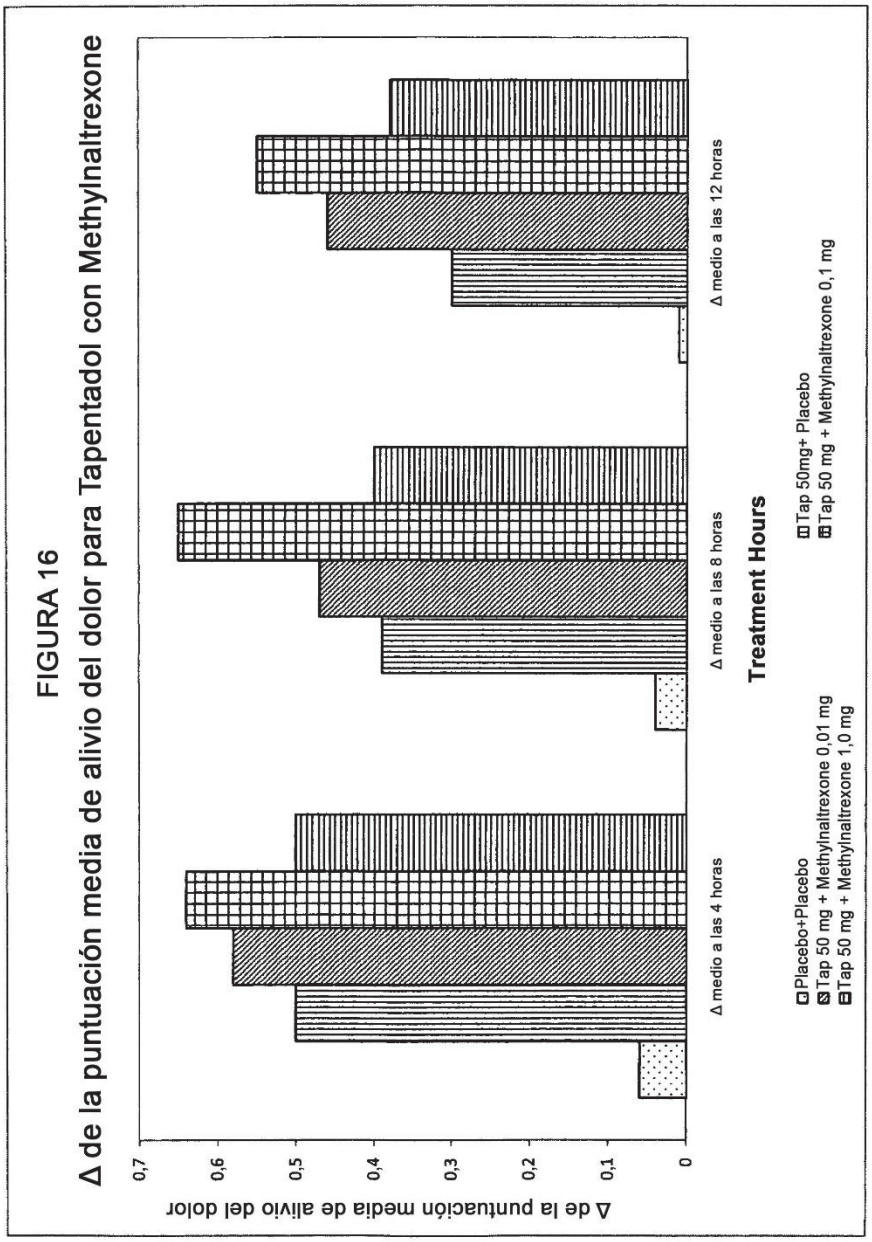


FIGURA 16
Δ de la puntuación media de alivio del dolor para Tapentadol con Methylnaltrexone
Δ de la puntuación media de alivio del dolor
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
Δ medio a las 4 horas
Δ medio a las 8 horas
Δ medio a las 12 horas
Treatment Hours
Placebo+Placebo
Tap 50 mg + Methylnaltrexone 0,01 mg
Tap 50 mg + Methylnaltrexone 1,0 mg
Tap 50mg+ Placebo
Tap 50 mg + Methylnaltrexone 0,1 mg

FIGURA 17

Grupo de pacientes	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
Fármacos	(Placebo+ Placebo)	Tapentadol 50 mg + Placebo	Tapentadol 50 mg + MethylNaltrexone (0,01 mg)	Tapentadol 50 mg + MethylNaltrexone (0,1 mg)	Tapentadol 50 mg + MethylNaltrexone (1 mg))
Tipo de dosificación	Coadministración	Coadministración	Coadministración	Coadministración	Coadministración
N.º de pacientes	51	50	51	52	50
Estreñimiento	18,00 %	35,00 %	45,00 %	21,00 %	43,00 %