

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 329**

51 Int. Cl.:

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/197 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2008** **E 13000915 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016** **EP 2596784**

54 Título: **Composiciones de tapentadol**

30 Prioridad:

23.11.2007 US 4029 P

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

26.06.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

SESHA, RAMESH

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 619 329 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

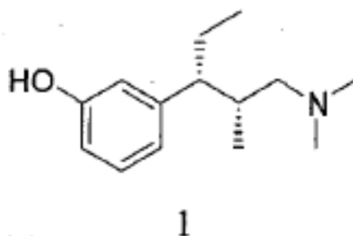
Composiciones de tapentadol

Solicitudes relacionadas

- 5 Esta solicitud reivindica la prioridad de una solicitud de patente provisional de EE.UU. con nº de serie 61/004,029, presentada el 23 de noviembre de 2007, que se incorpora aquí por referencia.

Antecedentes de la invención

- 10 El tapentadol, 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol (compuesto 1) es un analgésico de acción central con un modo de acción doble: agonista del receptor opioide μ e inhibidor de la reabsorción de noradrenalina. Su modo de acción doble proporciona analgesia a niveles similares a los de analgésicos narcóticos más potentes, tales como hidrocodona, oxycodina y morfina, con un perfil de efectos secundarios más tolerable. El tapentadol fue descrito por primera vez en la patente europea nº EP 693.475 y está actualmente bajo revisión de la FDA.



- 15 Las formulaciones tradicionales de tapentadol para la administración oral conducen a una rápida liberación del fármaco en el tracto gastrointestinal y, por tanto, su acción analgésica comienza rápidamente. Sin embargo, se observa una rápida reducción de la actividad analgésica. Así, el tratamiento con tapentadol requiere una repetición de la administración de la composición farmacéutica a intervalos relativamente cortos, con frecuencia hasta cuatro a diez veces al día, para mantener la concentración requerida del ingrediente activo en el plasma sanguíneo del paciente. La necesidad de una dosificación reiterada puede conducir a errores en la
- 20 administración y a una incapacidad para mantener una concentración deseable en el plasma, aspectos que pueden ser perjudiciales para la aceptación del tratamiento por el paciente y los objetivos terapéuticos, en particular si la enfermedad es dolor crónico o en una enfermedad relacionada con dolor. Por consiguiente, existe una necesidad no satisfecha de disponer de composiciones farmacéuticas de liberación lenta o controlada para la administración oral del ingrediente activo tapentadol. Además, existe la necesidad de
- 25 composiciones adecuadas para un tratamiento a largo plazo del dolor y de enfermedades relacionadas con dolor, en particular porque dichas enfermedades persisten entre las poblaciones ancianas de la sociedad.

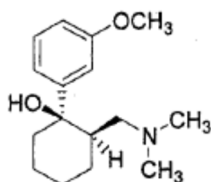
- La pregabalina (compuesto 2), un análogo de ácido gamma-aminobutírico (GABA), es un fármaco anticonvulsivo que se utiliza como terapia adicional para convulsiones parciales, para dolor neuropático y en trastornos de ansiedad generalizada. La pregabalina fue diseñada como un sucesor más potente de la gabapentina y es comercializada por Pfizer bajo el nombre comercial Lyrica®. Estudios recientes han demostrado que la pregabalina es eficaz para el tratamiento de dolor crónico en caso de afecciones tales como
- 30 fibromialgia y lesiones de la médula espinal.

- La gabapentina (compuesto 3) es otro análogo de GABA similar a la pregabalina y fue sintetizada inicialmente para imitar la estructura química del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA), pero se cree que no actúa en los mismos receptores del cerebro. Su mecanismo de acción exacto es desconocido, pero se cree que su acción terapéutica en el dolor neuropático implica los canales de iones de calcio de tipo N dependientes del voltaje.
- 35

- La mayor parte de los fármacos antiinflamatorios, como los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), lleva asociado un alto riesgo de complicaciones gastrointestinales superiores graves. Se cree que el riesgo depende de la dosis y puede aumentar cuando se administra más de un fármaco antiinflamatorio. Por tanto, siempre que sea posible, los fármacos antiinflamatorios se deberían administrar en monoterapia. Dicho riesgo puede ser más pronunciado en caso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos no aspirina (AINE-NA). El consumo de AINE-NA como grupo ha sido asociado sistemáticamente con un aumento en un factor cuatro a cinco en las complicaciones gastrointestinales superiores (*upper gastrointestinal complications* - UGIC). Las
- 40 pruebas indican que el riesgo depende de la dosis. Los Riesgos Relativos (RR) cardiovasculares conjuntos
- 45

estimados en un metaanálisis reciente fueron de 3,0 (95% CI, 2,6-3,4) en caso de dosis bajas, 4,1 (95% CI, 3,6-4,5) en caso de dosis medias, y 6,9 (95% CI, 5,8-8,1) en caso de dosis altas. Una investigación reciente indica que los AINE-NA como clase terapéutica tienen unos RR de 4,1 (95% CI, 3,6-4,8).

- 5 El meloxicam (compuesto 4), un derivado del oxicam, es un miembro del grupo del ácido enólico de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Según los informes es un inhibidor de COX-2 selectivo. El meloxicam es conocido químicamente como 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida-1,1-dióxido. Está comercialmente disponible bajo el nombre comercial de MOBIC®. El meloxicam está indicado para el alivio los signos y síntomas de la osteoartritis y la artritis reumatoide, la artritis reumatoide juvenil de curso pauciarticular o poliarticular en pacientes de 2 años de edad y mayores.
- 10 El naproxeno (compuesto 5) es otro fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) utilizado comúnmente para la reducir el dolor leve a moderado, fiebre, inflamación y rigidez causada por enfermedades tales como osteoartritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, gota, espondilitis anquilosante, lesiones (como fracturas), calambres menstruales, tendinitis, bursitis, y para el tratamiento de la dismenorrea primaria. El naproxeno, conocido químicamente como ácido (+)-(S)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoico, y el naproxeno sódico se comercializan bajo diversos nombres comerciales, incluyendo: Aleve, Anaprox, Naprogesic, Naprosyn, Naprelan y Synflex. También existen informes que indican que el naproxeno produce trastornos del tracto gastrointestinal, como otros AINE. Otros AINE adicionales incluyen, pero no se limitan a, el compuesto 6, diclofenaco; compuesto 7, celecoxib; compuesto 8, diflunisal; compuesto 9, etodolac; compuesto 10, fenoprofeno; compuesto 11, ibuprofeno; compuesto 12, indometacina; compuesto 13, ketoprofeno, y
- 20 compuesto 14, ketorolaco.



15

- El tramadol (compuesto 15) es un analgésico opioide sintético de acción central. Químicamente es clorhidrato de (±) cis-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)-ciclohexanol. Una forma comercialmente disponible es la sal de clorhidrato en forma de pastillas Ultram. El tramadol se utiliza para la gestión de dolor de moderado a moderadamente fuerte en adultos. El tramadol es un analgésico no AINE y se cree que no produce un aumento del riesgo de ulceración estomacal y hemorragia interna asociados con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). No obstante, sigue teniendo algunos efectos secundarios comúnmente notificados, incluyendo náuseas, estreñimiento, mareo, dolor de cabeza, somnolencia y vómitos. Otros efectos secundarios notificados incluyen picores, transpiración, boca seca, diarrea, sarpullidos, alteraciones visuales y vértigo. Por tanto, sería deseable prevenir o reducir estos efectos secundarios prescribiendo dosis más bajas de tramadol sin comprometer el alivio del dolor.
- 25
- 30

- Ciertos informes bibliográficos indican que los AINE como el naproxeno pueden inhibir la excreción de sodio y litio. Por tanto, es deseable controlar su dosificación para aliviar los efectos secundarios en pacientes sin comprometer el grado de alivio del dolor. De modo similar, los sujetos tratados con análogos de GABA como la pregabalina han notificado comúnmente mareos, somnolencia, boca seca, edemas, visión borrosa, aumento de peso y "pensamiento anómalo" (principalmente dificultad de concentración/atención).
- 35

- Existe una gran necesidad médica no satisfecha de fármacos libres de los efectos secundarios asociados al tramadol, la pregabalina y los AINE. Teniendo en cuenta que estos fármacos con frecuencia se emplean durante tiempos prolongados por pacientes mayores para tratar el dolor, que frecuentemente es crónico, composiciones que pudieran ayudar a reducir la dosificación o la frecuencia de cualquiera de los dos tipos de fármaco o de ambos, sin comprometer los beneficios terapéuticos, satisfaría esta necesidad médica no satisfecha.
- 40

- Los opioides se han combinado con otros fármacos, incluyendo agentes analgésicos no opioides, para intentar reducir la cantidad de opioide necesaria para producir un grado equivalente de analgesia y reducir los efectos secundarios de los opioides. Se ha notificado que algunos de estos productos combinados tienen también un efecto analgésico sinérgico. Véase, por ejemplo, A. Takemori, *Annals New York Acad. Sci.*, 281,262 (1976), donde se notifica que composiciones que incluyen combinaciones de analgésicos opioides con fármacos no analgésicos presentan diversos efectos, por ejemplo subaditivos (inhibidores), aditivos o superaditivos. Además, R. Taber et al., *J. Pharm. Expt. Thera.*, 169(1), 29 (1969) describen una combinación de morfina y metadona, otro opioide analgésico. La Patente U.S. nº 4.571.400 describe una combinación de dihidrocodeína,
- 45
- 50

un analgésico opioide e ibuprofeno, un analgésico no opioide. Véanse también las Patentes U.S. n° 4.587.252 y 4.569.937, que describen otras combinaciones de ibuprofeno-opioide. A. Pircio et al., Arch. Int. Pharmacodyn., 235, 116 (1978) notifican que una mezcla 1:125 de butorfanol, otro analgésico opioide, y acetaminofeno, un analgésico no opioide, tiene mayor efecto que una mezcla 1:10.

- 5 También se han preparado combinaciones de analgésicos no opioides para evitar los efectos secundarios asociados a los opioides, señalándose que las combinaciones tienen la ventaja de requerir menos cantidad de cada ingrediente y de proporcionar efectos aditivos. Véase, por ejemplo, G. Stacher et al., Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharmacy, 17, 250 (1979), Patente U.S. n° 4.260.629, Patente U.S. n° 4.132.788. Sin embargo, se ha advertido contra el consumo diario de mezclas de analgésicos no opioides y el consumo de un analgésico no opioide individual en grandes cantidades durante períodos prolongados (véase D. Woodbury y E. Fingl en la página 349). Además, el ibuprofeno, la aspirina y algunos otros AINE pueden producir efectos secundarios gastrointestinales, en especial si se utilizan de forma reiterada. Véase, por ejemplo, M. J. S. Langman, Am. J. Med. 84 (Suppl. 2A): 15-19, 1988); P. A. Insel en "Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics." Gilman AG, Rall TW, Nies AS, et al. (editores). Pergamon Press, 8ª edición, 1990, capítulo 26, pp. 664-668.

Giron et al., Journal of Pain, Saunders, Philadelphia, PA, US, vol. 6, n° 3, página S41, XP004796276, se refiere a los resultados de un ensayo controlado aleatorizado de una combinación de morfina-gabapentina en el dolor neuropático. Tiippana et al., Anesthesia & Analgesia, vol. 104, n° 6, páginas 1545-1556, XP055059462 se refieren a un análisis de la Eficacia y Seguridad de la Gabapentina y la Pregabalina perioperatorias.

- 20 Se cree que el dolor neuropático está causado por una lesión primaria o disfunción del sistema nervioso. Los dolores neuropáticos se categorizan como dolor neuropático periférico, debido a una lesión del sistema nervioso periférico, y dolor central, después de una lesión del sistema nervioso central. La prevalencia del dolor neuropático se estima en aproximadamente un 1%. El dolor neuropático ha demostrado ser resistente a la terapia. No obstante, ya se ha utilizado una serie de agentes para tratar el dolor neuropático, incluyendo AINE, opioides, antidepressivos, anticonvulsivos, antagonistas de aminoácidos excitatorios, agonistas GABAérgicos, antagonistas de sustancia P, etc. Para el dolor neuropático en general se recomiendan dosis bajas de carbamazepina y amitriptilina. Los efectos secundarios de agonistas de GABA tales como gabapentina, pregabalina, etc. han sido documentados en la bibliografía. Por tanto, es deseable reducir su dosificación para mitigar sus efectos secundarios en los pacientes sin comprometer el grado de alivio del dolor.

- 30 Actualmente, para el alivio del dolor se recomienda una serie de tratamientos que implican la administración de fármacos individuales. Se ha demostrado que la administración individual de analgésicos narcóticos y no narcóticos y AINE proporciona propiedades de mitigación del dolor. También se ha notificado que algunos antiepilépticos, como la gabapentina y la pregabalina, tienen propiedades de mitigación del dolor en caso de neuropatía diabética.

- 35 A pesar de los beneficios derivados de los regímenes de alivio del dolor con fármacos individuales, dichos regímenes tienen desventajas. Existe una gran necesidad médica no satisfecha de fármacos que estén libres de los efectos secundarios asociados al tapentadol, tramadol, análogos de GABA o AINE. Un área de preocupación se refiere a la incidencia de efectos secundarios no deseados causados por muchos de los regímenes de tratamiento del dolor actualmente disponibles. Los opioides analgésicos, como la morfina, se prescriben con moderación para el dolor debido a los efectos adictivos conocidos y los efectos secundarios significativos en el sistema nervioso central (SNC) y los efectos secundarios gastrointestinales. Además, se sabe que el tapentadol provoca efectos adversos, incluyendo náuseas, vómitos, somnolencia, mareos, picores, sedación, boca seca, transpiración y estreñimiento.

- 45 No obstante, una composición farmacéutica comprende un tapentadol de liberación lenta y un segundo analgésico, siendo el segundo analgésico tramadol, un análogo de ácido gamma-aminobutírico (GABA) o un AINE para tratar a un paciente que lo requiera. Además, la técnica anterior no da a conocer ningún método para tratar el dolor o enfermedades relacionadas con dolor, que incluya un método de administración, a un mamífero que lo requiera, de una composición farmacéutica que comprende un tapentadol de liberación lenta y un segundo analgésico, siendo el segundo analgésico tramadol, un análogo de ácido gamma-aminobutírico (GABA) o un AINE. Existe una necesidad continua de medicaciones analgésicas que proporcionen un alivio del dolor altamente eficaz y una reducción de efectos no deseados.

Sumario

- La presente invención proporciona una combinación farmacéutica que comprende un tapentadol de liberación lenta y un segundo agente analgésico. El segundo agente analgésico puede ser un análogo de ácido gamma-aminobutírico (GABA), siendo dicho análogo de GABA pregabalina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La invención proporciona además un método para tratar el dolor y enfermedades relacionadas con

el dolor en un mamífero, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad eficaz de una composición que comprende un tapentadol de liberación lenta y un segundo agente analgésico.

5 En otra realización, la invención proporciona una combinación tapentadol/analgésico para tratar estados de dolor de moderado a fuerte asociados a neuropatía diabética, artritis reumatoide, osteoartritis y similares, mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una combinación farmacéutica analgésica que comprende entre aproximadamente 25 y aproximadamente 400 mg de tapentadol de liberación lenta (controlada) y un segundo agente analgésico, siendo el segundo agente analgésico entre aproximadamente 5 y aproximadamente 500 mg de agonista de GABA, con un vehículo farmacéuticamente aceptable, para proporcionar una mejor gestión del dolor. En la composición farmacéutica, el tapentadol está una forma de liberación controlada y un análogo de GABA está presente en una forma de liberación inmediata, una forma de liberación prolongada (controlada) o una forma de liberación retardada, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Una ventaja de las composiciones descritas es una disminución de la dosis de los ingredientes activos, como el análogo de GABA, para el paciente, lo que puede promover una mejor aceptación del tratamiento por el paciente. Además, las composiciones comprenden entre aproximadamente 25 y aproximadamente 400 mg de tapentadol de liberación lenta y un segundo agente analgésico, siendo el segundo analgésico un agonista de GABA, con un vehículo farmacéuticamente aceptable, para proporcionar una mejor gestión del dolor.

Breve descripción de las figuras

20 FIGURA 1: ilustra una comparación de los perfiles de disolución *in vitro* de tapentadol HCl en pastillas de 100 mg de tapentadol HCl de liberación lenta y naproxeno 250 mg.
 FIGURA 2: ilustra una comparación del cambio medio de LS de la línea base en la puntuación EVA para el fármaco combinado que comprende tapentadol de liberación lenta 100 mg y naproxeno 250 mg con los de monoterapias de tapentadol y naproxeno como promedio en las semanas 1-6.
 25 FIGURA 3: ilustra cambios medios de LS de la línea base semanal de los cuatro grupos de tratamiento.
 FIGURA 4: ilustra cambios de puntuación medios de dolor EVA de cuatro formulaciones; tapentadol 100 mg, pregabalina 250 mg y combinación de dosis fija de tapentadol de liberación lenta 100 mg + pregabalina 250 mg.
 30 FIGURA 5: ilustra cambios de puntuación medios de dolor EVA de tres formulaciones; tramadol 50 mg, tapentadol 100 mg, placebo y combinación de dosis fija de tapentadol de liberación lenta 100 mg + tramadol 50 mg.
 FIGURA 6: ilustra cambios de puntuación medios de dolor EVA de cuatro formulaciones; tapentadol 100 mg, gabapentina 250 mg, y combinación de dosis fija de tapentadol de liberación lenta 100 mg más gabapentina 250 mg.

35 Descripción detallada

Un objeto de la presente invención es proporcionar métodos que puedan ser utilizados en el tratamiento del dolor y enfermedades relacionadas con el dolor, comprendiendo dichos métodos la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un tapentadol de liberación lenta y un segundo agente analgésico, siendo el segundo agente analgésico un análogo de ácido gamma-aminobutírico (GABA), a un paciente que lo necesite.

Los dos agentes analgésicos, por ejemplo un tapentadol de liberación lenta y un segundo agente analgésico, se pueden coadministrar en un solo medicamento o se pueden administrar por separado como dos medicamentos. Además, el primer fármaco (tapentadol) se puede administrar en un régimen que además comprende la administración del segundo fármaco por separado o en una composición con el primer fármaco.

45 En otra realización, la invención proporciona un tapentadol de liberación lenta y un segundo agente analgésico que se administran en dosis subóptimas.

En otra realización, la invención proporciona un tapentadol de liberación lenta y un segundo agente analgésico que se administran en cantidades y durante un tiempo suficiente para producir un efecto sinérgico.

50 En otra realización, la invención proporciona una composición en la que el segundo agente activo está incluido en un revestimiento de liberación inmediata.

En otra realización, la invención proporciona una composición bicapa en la que una capa incluye el tapentadol y otra capa comprende el segundo principio activo.

En otra realización se proporciona un método para tratar dolor de moderado a fuerte mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una composición farmacéutica que comprende 5-500 mg de tapentadol o un segundo analgésico, siendo el segundo analgésico entre aproximadamente 5 y aproximadamente 500 mg de agonista de GABA mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 Además, se proporciona un régimen de dosificación de titulación para la administración de tapentadol de liberación lenta a pacientes. El régimen de dosificación de titulación proporciona una reducción significativa de la aparición de efectos adversos de la introducción de dosificación de tapentadol de liberación lenta, aumentando así la aceptación del tratamiento por el paciente y la tolerancia de la medicación.

- 10 En otra realización, la invención proporciona una composición de tapentadol y un segundo agente analgésico, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en tratamientos médicos (por ejemplo tratamiento del dolor, por ejemplo dolor neuropático).

En otra realización, la invención proporciona un método para el uso de tapentadol y un segundo agente analgésico, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para preparar un medicamento para el tratamiento del dolor en una especie mamífera (por ejemplo un humano).

15 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

- 20 El término "analgésico", tal como se utiliza en esta invención, incluye cualquier fármaco utilizado para aliviar el dolor, incluyendo paracetamol (acetaminofeno), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como salicilatos, fármacos narcóticos como morfina, fármacos sintéticos con propiedades narcóticas como tramadol, análogos de GABA como pregabalina, gabapentina y otras clases diversas de fármacos normalmente no considerados analgésicos y utilizados para tratar síndromes de dolor neuropático; éstos incluyen antidepresivos tricíclicos y anticonvulsivos.

- 25 Para los fines de la presente invención, el concepto "intervalo de banda" se define como la diferencia en las mediciones de disolución *in vitro* de las formulaciones de liberación controlada al comparar el perfil de disolución (curva) obtenido mediante la formulación después de completar la fabricación del producto revestido (antes del almacenamiento) y el perfil de disolución obtenido después de exponer el producto revestido a condiciones de almacenamiento acelerado, expresada como el cambio en porcentaje del agente activo liberado desde el producto revestido en cualquier momento de la disolución a lo largo de las curvas de disolución.

- 30 El término "coadministración", tal como se utiliza aquí, significa la administración de los dos fármacos (agentes) juntos (por ejemplo simultáneamente en forma de una mezcla) o la administración puede ser secuencial. La administración secuencial del tapentadol puede tener lugar antes o después de la administración del segundo agente analgésico, con una separación de minutos entre sí o de hasta aproximadamente 48 horas después de la administración del otro agente. Preferentemente, la administración del tapentadol tendrá lugar dentro de un plazo de aproximadamente 24 horas con respecto a la administración del segundo agente analgésico y de forma especialmente preferente dentro de un plazo de aproximadamente 12 horas con respecto a la
35 administración del segundo agente analgésico.

El concepto "cantidad eficaz", tal como se utiliza aquí, significa una dosis para producir un efecto seleccionado. Por ejemplo, una cantidad eficaz de un analgésico es una cantidad suficiente para reducir el dolor del paciente en comparación con la ausencia de tratamiento.

- 40 El concepto "análogo de GABA", tal como se utiliza en esta invención, significa pregabalina, sus sales, isómeros, polimorfos, hidratos, complejos o clatratos y similares farmacéuticamente equivalentes.

- 45 El término "AINE", tal como se utiliza en esta especificación, significa cualquier fármaco antiinflamatorio no esteroideo. Ejemplos no limitativos incluyen celecoxib, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, sulindaco y tolmetina, y sus sales, isómeros, polimorfos, hidratos, complejos o clatratos y similares farmacéuticamente equivalentes.

- 50 En otra realización, la invención proporciona una composición en la que el segundo agente activo está incluido en un revestimiento de liberación inmediata. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, presentando la composición un perfil de disolución *in vitro* tal que después de 2 horas se ha liberado entre aproximadamente un 0% y aproximadamente un 30% en peso de tapentadol, después de 4 horas se ha liberado entre aproximadamente un 5% y aproximadamente un 22% en peso de tapentadol, después de 6 horas se ha liberado entre aproximadamente un 15% y aproximadamente un 30% en peso de tapentadol y después de 8 horas se ha liberado más de aproximadamente un 40% de tapentadol; medido utilizando el método de cesta USP a 75 rpm en 900 ml de HCl 0,1 N a 37°C.

El término "medicamento", tal como se utiliza aquí, significa una composición farmacéutica adecuada para la administración del compuesto farmacéuticamente activo a un paciente.

5 El concepto "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de los compuestos descritos y que no son biológicamente o de otro modo no deseables. En muchos casos, los compuestos descritos pueden formar sales de ácido o de base en virtud de la presencia de grupos amino o carboxilo o grupos similares a éstos. La preparación de las sales y de ácidos o bases adecuados es conocida en la técnica.

El concepto "dosis subóptima", tal como se utiliza aquí, significa una dosis que está por debajo de la dosis óptima para dicho compuesto cuando se utiliza en monoterapia.

10 El concepto "efecto aditivo", tal como se utiliza aquí, significa el efecto resultante de la suma de los efectos obtenidos de los compuestos individuales.

El concepto "efecto sinérgico", tal como se utiliza aquí, significa un efecto que es mayor que el efecto aditivo resultante de la suma de los efectos de los dos compuestos individuales.

15 El concepto "tratamiento de una enfermedad", tal como se utiliza aquí, significa la gestión y el cuidado de un paciente que ha desarrollado la enfermedad, afección o trastorno. El objetivo 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 a la enfermedad, afección o trastorno.

20 El concepto "prevención de una enfermedad", tal como se utiliza aquí, se define como la gestión y el cuidado de un individuo con riesgo de desarrollar la enfermedad antes de su aparición clínica. El objetivo de la prevención es combatir el desarrollo de la enfermedad, afección o trastorno, e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir o retrasar la aparición de los síntomas o complicaciones y para prevenir o retrasar el desarrollo de enfermedades, afecciones o trastornos relacionados.

25 El concepto "dolor y enfermedades relacionadas con dolor", tal como se utiliza aquí, se define como cualquier dolor debido a una afección médica, incluyendo dolor neuropático, osteoartritis, artritis reumatoide, fibromialgia y dolor musculoesquelético dorsal, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide juvenil, migrañas, dolor dental, dolores abdominales, dolor isquémico, dolor posoperatorio o debido a una contusión anestésica o quirúrgica.

30 El concepto "material de liberación prolongada" presente en la fase interior en partículas sólidas o en la fase exterior sólida continua 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 ácido graso. El "material de liberación prolongada" presente en la fase interior en partículas sólidas puede ser igual o diferente al "material de liberación prolongada" presente en la fase exterior sólida continua.

35 El concepto "liberación lenta" o "liberación controlada", tal como se utiliza aquí, es aplicable a cualquier liberación de una formulación diferente a una liberación inmediata en la que la liberación del ingrediente activo es lenta por naturaleza. Esto incluye diversos términos utilizados indistintamente en el contexto farmacéutico, como liberación prolongada, liberación retardada, liberación continuada, liberación controlada, liberación programada, liberación específica y liberación selectiva, etc.

40 El concepto "candidato para liberación continuada" incluye todas las características de un fármaco que hacen que éste sea candidato para formularlo en una forma de liberación prolongada, como una semivida de eliminación corta y una dosificación consiguiente más de una vez al día, un producto monodosis administrado de forma ampliada para lograr mejores resultados clínicos y evitar efectos secundarios asociados a una liberación inmediata, etc.

45 El concepto "agente aglutinante", tal como se utiliza en esta especificación, se refiere a cualquier aglutinante farmacéuticamente aceptable convencional conocido, tal como polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, polimetacrilato, alcohol polivinílico, ceras y similares. También es posible utilizar mezclas de los agentes aglutinantes arriba indicados. Los agentes aglutinantes preferentes son materiales solubles en agua, tales como polivinilpirrolidona con un peso molecular promedio en peso de 25.000 a 3.000.000. El agente aglutinante puede representar entre aproximadamente el 0 y aproximadamente el 40% del peso total del núcleo, preferiblemente entre aproximadamente el 3% y aproximadamente el 15% del peso total del núcleo. En una realización, el uso de un agente aglutinante en el núcleo es opcional.

50

El concepto "derivado farmacéuticamente aceptable" significa diversos isómeros, enantiómeros, complejos, sales hidratados, polimorfos, ésteres, etc. equivalentes farmacéuticos de tapentadol o tramadol o un análogo de GABA o un AINE.

5 El concepto "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad que provoca una respuesta biológica en un mamífero, incluyendo la cantidad subóptima.

El concepto "polímeros hidrófilos", tal como se utiliza en esta especificación, incluye, pero no se limita a hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, alginato de amonio, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de calcio, alginato de propilenglicol, ácido alginico, alcohol polivinílico, povidona, carbómero, pectato de potasio, pectinato de potasio, etc.

10 El concepto "polímeros hidrófobos" tal como se utiliza en esta especificación incluye, pero no se limita a etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, copolímero de metacrilato de amonio (Eudragit™ RL o Eudragit™ RS), copolímeros de ácido metacrílico (Eudragit™ L o Eudragit™ S), copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (Eudragit™ L 100-5), copolímero neutro de ésteres de ácido metacrílico (Eudragit™ NE 30D), copolímero de dimetilaminoetilmetacrilato-ésteres de ácido metacrílico (Eudragit™ E 100), copolímeros de metil vinil éter/anhídrido maleico, sus sales y ésteres (Gantrez™) etc.

20 Otros materiales hidrófobos que se pueden utilizar en la fase interior en partículas sólidas y/o en la fase exterior sólida continua incluyen, pero no se limitan a, ceras como cera de abeja, cera carnauba, cera microcristalina y ozoquerita; alcoholes grasos como alcohol cetosteárico, alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol mirístico, etc.; y ésteres de ácido graso como monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerol, monoglicéridos acetilados, triestearina, tripalmitina, cera de ésteres cetílicos, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, etc.

25 Ejemplos no limitativos de AINE para las composiciones incluyen celecoxib, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, sulindaco y tolmetina y sus sales, isómeros, polimorfos, hidratados, complejos o clatrados y similares farmacéuticamente equivalentes.

30 Las composiciones farmacéuticas descritas pueden presentar un perfil de disolución *in vitro* tal que después de 2 horas se ha liberado entre aproximadamente un 0% y aproximadamente un 30% en peso de tapentadol, después de 4 horas se ha liberado entre aproximadamente un 5% y aproximadamente un 22% en peso de tapentadol, después de 6 horas se ha liberado entre aproximadamente un 15% y aproximadamente un 30% en peso de tapentadol y después de 8 horas se ha liberado más de aproximadamente un 40% de tapentadol; medido utilizando el método de cesta USP a 75 rpm en 900 ml de HCl 0,1 N a 37°C.

35 El material de tramadol es cualquiera de los siguientes: (1R,2R o 1S,2S)-(dimetil- aminometil)-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol (tramadol), su derivado N-óxido ("N-óxido de tramadol") y su derivado O-desmetilado ("O-desmetil tramadol") o mezclas de los mismos. También incluye estereoisómeros individuales, mezclas de estereoisómeros, incluyendo racematos, sales farmacéuticamente aceptables de las aminas tales como sal clorhidrato, solvatos y polimorfos del material de tramadol. El tramadol está comercialmente disponible en Gnmenthal o se puede preparar mediante el proceso descrito en la Patente U.S. nº 3.652.589, que se incorpora aquí por referencia.

40 Una combinación comprende un tapentadol de liberación lenta y un segundo agente analgésico, siendo el segundo agente analgésico un análogo de ácido gamma-aminobutírico (GABA). Las composiciones descritas contienen preferiblemente una cantidad terapéuticamente eficaz de tapentadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, estando el tapentadol presente en una cantidad en el intervalo entre aproximadamente 5 y aproximadamente 800 mg, preferiblemente entre aproximadamente 50 y aproximadamente 600 mg, de forma especialmente preferente entre aproximadamente 100 y aproximadamente 400 mg, y más preferiblemente entre aproximadamente 200 y aproximadamente 300 mg (calculado como clorhidrato de tapentadol) por unidad de dosis, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo agente analgésico, siendo el segundo analgésico entre aproximadamente 5 y aproximadamente 500 mg de análogo de ácido gamma-aminobutírico (GABA).

50 La composición descrita puede estar, por ejemplo, en forma de gránulos, esferoides, píldoras, multipartículas, cápsulas, parches, pastillas, sobres, suspensiones de liberación controlada o cualquier otra forma de dosificación adecuada que incorpora dichos gránulos, esferoides, píldoras o multipartículas.

55 Las composiciones pueden ser, por ejemplo, pastillas revestidas donde el revestimiento incluye al menos un polímero filmógeno insoluble en agua y permeable al agua, al menos un plastificante y al menos un polímero soluble en agua, y el segundo agente activo. En una forma preferente, el revestimiento puede tener al menos un polímero filmógeno insoluble en agua y permeable al agua en una cantidad que varía entre

aproximadamente el 20% y aproximadamente el 90% del peso seco del revestimiento, la proporción del o de los plastificantes varía entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 30% del peso seco del revestimiento, y la proporción del o de los polímeros solubles en agua varía entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 75% del peso seco del revestimiento.

- 5 Un polímero filmógeno insoluble en agua y permeable al agua preferente es etilcelulosa. Un polímero insoluble en agua preferente es polivinilpirrolidona. Un plastificante preferente es sebacato de dibutilo.

10 El o los ingredientes activos en la combinación de acuerdo con la presente invención se pueden incorporar adecuadamente en una matriz. Se puede tratar de cualquier matriz conocida por los expertos en la técnica que proporcione tapentadol de liberación lenta a lo largo de un período de al menos doce horas y preferiblemente que proporcione tasas de disolución *in vitro* y tasas de absorción *in vivo* de tapentadol dentro de los intervalos terapéuticamente eficaces. Preferentemente, la combinación de acuerdo con la invención puede utilizar una matriz de liberación lenta. Alternativamente se pueden utilizar matrices de liberación normal con un revestimiento que proporciona una liberación lenta del tapentadol.

15 La matriz de liberación lenta empleada en la combinación de esta invención también puede contener otros ingredientes farmacéuticamente aceptables convencionales en la técnica farmacéutica, como diluyentes, lubricantes, aglutinantes, adyuvantes de granulación, colorantes, aromatizantes, agentes tensioactivos, reguladores del pH, antiadherentes y agentes deslizantes, por ejemplo sebacato de dibutilo, hidróxido de amonio, ácido oleico y sílice coloidal. Para preparar esta combinación se puede utilizar cualquier diluyente conocido, por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa y fosfato dicálcico. Lubricantes adecuados son, por ejemplo, estearato de magnesio y estearilfumarato de sodio. Aglutinantes adecuados son, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, polividona y metilcelulosa. Disgregantes adecuados son almidón, glicolato de sodio-almidón, croscovidona y croscarmelosa de sodio.

25 Agentes tensioactivos que son adecuados para esta invención son Poloxamer 188.RTM, polisorbato 80 y laurilsulfato de sodio. Adyuvantes de flujo adecuados para esta invención son talco y sílice coloidal anhidra. Polímeros solubles en agua no limitativos que pueden ser utilizados para preparar la matriz incluyen PEG con pesos moleculares promedios en peso dentro del intervalo de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 6.000. La combinación que comprende el tapentadol de liberación lenta de acuerdo con la invención se puede revestir convenientemente con una película utilizando cualquier material de película de revestimiento convencional en la técnica farmacéutica, pero preferiblemente se utiliza un revestimiento de película acuosa.

30 Alternativamente, la combinación que comprende un tapentadol de liberación lenta y un segundo analgésico, siendo el segundo analgésico un análogo de ácido gamma-aminobutírico (GABA) de acuerdo con esta invención, puede comprender una matriz de liberación normal con un revestimiento de liberación lenta. Preferentemente, la combinación comprende esferoides revestidos con una película que contienen el ingrediente activo y un agente de esferonización. El agente de esferonización puede ser cualquier material adecuado farmacéuticamente aceptable que pueda ser esferonizado junto con el ingrediente activo para formar esferoides. Un agente de esferonización preferente de acuerdo con la invención es celulosa microcristalina. La celulosa microcristalina utilizada puede ser, por ejemplo, Avicel™ PH 101 o Avicel™ PH 102 (FMC Corporation). Los esferoides pueden contener opcionalmente otros ingredientes farmacéuticamente aceptables convencionales en la técnica farmacéutica, 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 a unas propiedades de liberación controlada) tales como polímeros acrílicos o copolímeros, por ejemplo etilcelulosa. Los agentes de carga adecuados incluyen lactosa.

45 Los esferoides se revisten con un material que permite una liberación del ingrediente activo a una velocidad lenta en un medio acuoso. Los materiales de revestimiento de liberación lenta adecuados que pueden ser utilizados en esta invención incluyen ceras y polímeros insolubles en agua tales como polimetilacrilatos (por ejemplo polímeros Eudragit™) o celulosas insolubles en agua, en particular 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 añadir otros agentes solubles en agua tales como polisorbato 80.

55 Además, en una realización alternativa, en la membrana también se puede incluir un agente de aumento de flujo, o el revestimiento de liberación lenta puede incluir uno de los polímeros arriba descritos. El agente de aumento de flujo puede aumentar el volumen de fluido embebido en el núcleo para permitir que la forma de dosificación suministre esencialmente todo el tapentadol a través del paso y/o de la membrana porosa. El agente de aumento de flujo puede ser un material soluble en agua o un material entérico. Ejemplos de los materiales preferentes que son útiles como agentes de aumento de flujo incluyen, pero no se limitan a, cloruro de sodio, cloruro de potasio, sacarosa, sorbitol, manitol, polietilenglicoles (PEG), propilenglicol,

hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, alcoholes polivinílicos, copolímeros de ácido metacrílico, poloxámeros (como LUTROL™ F68, LUTROL F127, LUTROL F108, que están comercialmente disponibles en BASF), y mezclas de los mismos. Un agente de aumento de flujo preferente utilizado en esta invención es PEG 400.

5 El agente de aumento de flujo también puede ser un fármaco miscible con agua/soluble en agua tal como tapentadol o sus sales farmacéuticamente aceptables, o el agente de aumento de flujo puede ser un fármaco soluble bajo las condiciones intestinales. Si el agente de aumento de flujo es un fármaco, la presente composición farmacéutica tiene la ventaja añadida de proporcionar una liberación inmediata del fármaco que ha sido seleccionado como agente de aumento de flujo. El agente de aumento de flujo se disuelve o lixivia desde la membrana o desde el revestimiento de liberación continuada formando canales en la membrana o en el revestimiento de liberación continuada que permiten que entre fluido en el núcleo y disuelva el ingrediente activo. En la realización preferente, el agente de aumento de flujo comprende entre aproximadamente el 0 y aproximadamente el 40% del peso total del revestimiento, de forma totalmente preferente entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 20% del peso total del revestimiento.

15 Para la preparación de la membrana o del revestimiento de liberación lenta también se puede utilizar un excipiente comúnmente conocido, tal como un plastificante. Plastificantes comúnmente conocidos incluyen, pero no se limitan a, adipato, azelato, enzoato, citrato, estearato, isoebucato, sebacato, trietil citrato, tri-n-butil citrato, acetil tri-n-butil citrato, ésteres de ácido cítrico, y todos aquellos descritos en la Enciclopedia of Polymer Science and Technology, vol. 10 (1969), publicada por John Wiley & Sons. Plastificantes preferentes son triacetina, monoglicérido acetilado, aceite de granilla de uva, aceite de oliva, aceite de sésamo, acetilbutil citrato, acetiltrietil citrato, glicerina sorbitol, dietiloxalato, dietilmalato, dietilfumarato, dibutilsuccinato, dietilmalonato, dioctilftalato, dibutilsebacato, trietilcitrato, tributilcitrato, gliceroltributirato y similares. Aunque la cantidad exacta utilizada depende del tipo de plastificante utilizado, en general se utilizan cantidades entre el 0 y aproximadamente el 25%, y preferentemente se puede utilizar entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 15% del plastificante, basado en el peso total de la membrana o del revestimiento de liberación continuada.

En general, la membrana o el revestimiento de liberación lenta alrededor del núcleo representará entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 20%, y preferiblemente entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 10%, basado en el peso total del núcleo y el revestimiento.

30 La membrana o el revestimiento de liberación continuada que rodea el núcleo pueden comprender además un paso que permitirá la liberación controlada del fármaco desde el núcleo en una realización preferente. Tal como se utiliza aquí, el término "paso" incluye una abertura, orificio, perforación, agujero, área debilitada o elemento previsible tal como un tapón de gelatina que se erosiona para formar un paso osmótico para la liberación del tapentadol desde la forma de dosificación. El paso utilizado de acuerdo con la presente invención es bien conocido y se describe en las Patentes U.S. nº 3.845.770; 3.916.899; 4.034.758; 4.077.407; 4.783.337 y 5.071.607.

Los siguientes ejemplos 1-13 se muestran para ilustrar la invención en relación con una combinación que comprende un tapentadol de liberación lenta y un segundo analgésico, siendo el segundo analgésico un análogo de ácido gamma-aminobutírico (GABA).

40 Los siguientes ejemplos 1-8, 11 y 13 están fuera del alcance de la presente invención.

Ejemplo 1:

Tabla 1

Pastillas de combinación de tapentadol de liberación lenta 100 mg y naproxeno 250 mg	
Primer ingrediente activo mg/pastilla	Ejemplo 1
Clorhidrato de tapentadol	100,0
Celulosa microcristalina	10,0
Dióxido de silicio coloidal	1,5
Polivinilpirrolidona	4,5
Aceite vegetal hidrogenado	5,0
Agua*	c.s.
Revestimiento	
Dispersión acuosa de etilcelulosa	15,00
Polivinilpirrolidona	5,0
Polietilenglicol	2,0
Agua*	c.s.
Segundo ingrediente activo	

Pastillas de combinación de tapentadol de liberación lenta 100 mg y naproxeno 250 mg	
Naproxeno	250,0
Povidona K 30 USP	12
Celulosa microcristalina	25
Croscarmelosa sódica	15
Estearato de magnesio	3
Agua*	c.s.
* Retirada durante el procesamiento	

Proceso de producción

5 La combinación que comprende pastillas de clorhidrato de tapentadol de liberación lenta y naproxeno se produjo en dos fases utilizando procesos de revestimiento estándar. En la fase I, el clorhidrato de tapentadol se formuló en un núcleo que se revistió después con un revestimiento de liberación lenta para obtener un núcleo de tapentadol de liberación lenta. En la fase II, dicho núcleo de clorhidrato de tapentadol revestido de liberación lenta se revistió con una capa de liberación inmediata que comprendía naproxeno de acuerdo con los detalles indicados más abajo.

10 **Fase I, preparación del núcleo:** El tapentadol HCl se mezcla con celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal y un material de carga o una mezcla de materiales de carga, y se granula utilizando un método adecuado conocido en la técnica empleando una solución aglutinante que comprende polivinilpirrolidona y alcohol polivinílico. El clorhidrato de tapentadol granulado se seca y tamiza. Además, se lubrica utilizando aceite vegetal hidrogenado con o sin agente deslizante. La mezcla lubricada se comprime en pastillas utilizando una máquina de compresión.

15 **Solución de revestimiento y revestimiento:** La solución de revestimiento se prepara utilizando una dispersión acuosa de polímero de etilcelulosa insoluble en agua y permeable al agua con polímero de polivinilpirrolidona soluble en agua o hidroxipropilmetilcelulosa. Se prepara una mezcla de polietilenglicol utilizando un agitador de hélice y ésta se homogeneiza utilizando un homogeneizador adecuado. Las pastillas de núcleo se revisten utilizando una solución de revestimiento empleando una máquina de revestimiento estándar, como una máquina de revestimiento de bandeja O'Hara con la boquilla ajustada a 10 cm (4"), a una velocidad de pulverización de 25 ml/pistola/minuto, una temperatura de salida de alrededor de 45°C, una presión de atomización de 10-35 psi y una velocidad de bandeja de 5-8 rpm, utilizando un caudal de aire de 350 CFM.

20 **Fase II:** En la fase II se prepara una formulación de naproxeno utilizando una técnica de granulación conocida y después se mezcla con un disgregante y un lubricante. Las pastillas de liberación lenta de tapentadol preparadas en la fase I se revisten con la mezcla lubricada de formulación de naproxeno utilizando una máquina de revestimiento por compresión, en la que se emplean pastillas de liberación lenta de tapentadol como núcleo y una capa inmediata de formulación de naproxeno forma una capa exterior.

25 El revestimiento de naproxeno se aplicó sobre pastillas de 100 mg de clorhidrato de tapentadol con revestimiento de liberación lenta utilizando la máquina de revestimiento arriba mencionada. Sobre estas pastillas de 100 mg de clorhidrato de tapentadol con revestimiento de sellado revestidas con naproxeno se aplicó un revestimiento de color utilizando un revestimiento similar. La pulverización se llevó a cabo a una temperatura de 46-47°C, una presión de atomización de 40-60 psi y una velocidad de pulverización de 180 gramos por minuto/tres pistolas. La velocidad de bandeja era de 4-8 rpm y un volumen de aire de 1.000 ± 100.

30 Por último, las pastillas revestidas coloreadas se secaron y opcionalmente se pulieron utilizando cera Cindrella y las pastillas finales acabadas se envasaron en una botella de HDPE con un desecante adecuado y se sometieron a estudios clínicos y de estabilidad adecuados. En el Ejemplo 1 se formuló una composición farmacéutica que comprendía 100 mg de tapentadol de liberación lenta y 250 mg de naproxeno de acuerdo con la Tabla 1.

35 Los procesos de producción aquí ejemplificados solo están concebidos de forma ilustrativa y la composición farmacéutica se puede preparar utilizando diversos métodos bien establecidos en la técnica. Otros ejemplos de formulaciones se enumeran más abajo en las tablas 2-5.

Ejemplo 2:

Tabla 2

Pastillas de combinación de tapentadol de liberación lenta 100 mg y naproxeno 250 mg	
Primer ingrediente activo mg/pastilla	Cantidad mg

Pastillas de combinación de tapentadol de liberación lenta 100 mg y naproxeno 250 mg	
HCl de tapentadol	100,0
Alcohol polivinílico	2,0
Dióxido de silicio coloidal (Abrosil™ 200)	1,0
Estearilfumarato de sodio	1,0
Agua*	c.s.
Peso del núcleo	104,0
Revestimiento	
Etilcelulosa (Ethocel™ PR 100)	9,20
Polivinilpirrolidona (Kollidon™ 90F)	4,14
Sebacato de dibutilo	2,66
Alcohol desnaturalizado*	c.s.
Segundo ingrediente activo mg/pastilla	
Naproxeno	250,0
Povidona K 30 USP	12
Celulosa microcristalina	25
Croscarmelosa sódica	15
Estearato de magnesio	3
Agua*	c.s.

* Retirado durante el procesamiento

Ejemplo 3

Tabla 3

Pastillas de combinación de tapentadol de liberación lenta 100 mg y naproxeno 250 mg	
Primer ingrediente activo mg/pastilla	Cantidad mg
HCl de tapentadol	100,0
Alcohol polivinílico	2,0
Dióxido de silicio coloidal (Abrosil™ 200)	1,0
Estearilfumarato de sodio	1,0
Agua*	c.s.
Peso del núcleo	104,0
Revestimiento	
Etilcelulosa (Ethocel™ PR 100)	9,87
Polivinilpirrolidona (Kollidon™ 90F)	3,47
Sebacato de dibutilo	2,67
Alcohol desnaturalizado*	c.s.
Segundo ingrediente activo mg/pastilla	
Naproxeno	250,0
Povidona K 30 USP	12
Celulosa microcristalina	25
Croscarmelosa sódica	15
Estearato de magnesio	3
Agua*	c.s.

* Retirado durante el procesamiento

Ejemplo 4:

Tabla 4

Pastillas de combinación de tapentadol de liberación lenta 100 mg y naproxeno 250 mg	
Primer ingrediente activo mg/pastilla	Cantidad mg
HCl de tapentadol	100,0
Alcohol polivinílico	2,0
Dióxido de silicio coloidal (Abrosil™ 200)	1,0
Estearilfumarato de sodio	1,0
Agua*	c.s.
Peso del núcleo	104,0
Revestimiento	
Etilcelulosa (Ethocel™ PR 100)	9,87
Polivinilpirrolidona (Kollidon™ 90F)	3,73
Sebacato de dibutilo	2,67
Alcohol desnaturalizado*	c.s.
Segundo ingrediente activo mg/pastilla	

Pastillas de combinación de tapentadol de liberación lenta 100 mg y naproxeno 250 mg	
Naproxeno	250,0
Povidona K 30 USP	12
Celulosa microcristalina	25
Croscarmelosa sódica	15
Estearato de magnesio	3
Agua*	c.s.
* Retirado durante el procesamiento	

Ejemplo 5

Tabla 5

Pastillas de combinación de tapentadol de liberación lenta 200 mg y naproxeno 500 mg	
Primer ingrediente activo mg/pastilla	Cantidad mg
HCl de tapentadol	200,0
Alcohol polivinílico	4,0
Dióxido de silicio coloidal (Abrosil™ 200)	2,0
Estearilfumarato de sodio	2,0
Agua*	c.s.
Peso del núcleo	2,8
Revestimiento	
Etilcelulosa (Ethocel™ PR 100)	12,28
Polivinilpirrolidona (Kollidon™ 90F)	6,50
Sebacato de dibutilo	3,75
Alcohol desnaturalizado*	c.s.
Segundo ingrediente activo mg/pastilla	
Naproxeno	500,0
Povidona K 30 USP	20
Celulosa microcristalina	40
Croscarmelosa sódica	25
Estearato de magnesio	6
Agua*	c.s.
* Retirado durante el procesamiento	

- 5 **Preparación del núcleo:** Se mezclaron tapentadol HCl y dióxido de silicio coloidal y se pasaron a través de un tamiz de 1,0 mm. El alcohol polivinílico se disolvió en agua depurada. El polvo de la mezcla de tapentadol HCl y dióxido de silicio coloidal se granuló con la solución acuosa de alcohol polivinílico en un granulador de lecho fluidizado, Glatt GPCGI y después se secó. Después, la mezcla se comprimió en núcleos de pastilla utilizando una Manesty Betapress.
- 10 **Preparación del revestimiento:** Se pesaron y mezclaron el alcohol etílico e isopropanol. Después se añadieron sebacato de dibutilo y etilcelulosa y se disolvieron en el alcohol etílico y el alcohol isopropílico bajo agitación utilizando un agitador de hélice, Coframo RZR1. Se dejó que la etilcelulosa y el sebacato de dibutilo se disolvieran por completo. Después se añadió la polivinilpirrolidona. La solución se agitó hasta que se disolvieron todos los componentes. La solución se pasó a través de un homogeneizador de alta presión, Mini DeBee 2000 con una boquilla n° 7, Bee International. Los núcleos de pastilla se revistieron utilizando la solución de revestimiento en una bandeja de revestimiento perforada, O'Hara Labcoat I11 36" Pan, Vector LCDS. Los parámetros de revestimiento están enumerados en la Tabla 6.
- 15

Tabla 6

Parámetros de revestimiento	
Temperatura de entrada:	48,5 - 49,5°C
Temperatura de salida:	38,5 - 39,5°C
Temperatura de lecho:	37,5 - 38,5°C
Velocidad de pulverización:	300 g/minuto
Aire/patrón de atomización:	25/25 psi
Distancia pistola/lecho:	6"

Distancia entre pistolas:	6"
Velocidad de bandeja:	12 rpm
Diámetro de cantidad de revestimiento:	
Espesor:	6 mm
Altura de copa:	4,65 mm
Superficie:	1,02 mm
Porcentaje:	112 mm ²
Cantidad:	16 mg

Ejemplo 6

- 5 En otro ejemplo más, la invención describe una composición farmacéutica que se puede utilizar eficazmente en el tratamiento del dolor y enfermedades relacionadas con dolor en un paciente que lo necesite, comprendiendo las composiciones una cantidad terapéuticamente eficaz de un tapentadol de liberación lenta y un AINE, y que se puede formular de otros modos. Por ejemplo, la combinación que comprende un tapentadol de liberación lenta y un AINE tal como naproxeno se preparó como una pastilla bicapa tal como se muestra a continuación:

Capa 1:	
HCl de tapentadol	200 mg
Celulosa microcristalina	10 - 25%
Alcohol polivinílico	3 - 5%
Etilcelulosa (5 - 20 cp)	10 - 20%
Hidroxietil celulosa	5 - 15%
Dióxido de silicio coloidal	2 - 5%
Estearil fumarato de sodio	1 - 2%
Capa 2:	
Naproxeno	250 mg
Celulosa microcristalina	5 - 20%
Povidona	10 - 15%
Croscarmelosa sódica	5 - 10%
Estearato de magnesio	0,5 - 2%

- 10 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 mezclaron con etilcelulosa e hidroxietilcelulosa y se lubricaron con estearil fumarato de sodio.

Preparación de la capa 2: El naproxeno mezclado con celulosa microcristalina se granuló con povidona. Los gránulos se secaron y se mezclaron con croscarmelosa sódica y finalmente se lubricaron con estearato de magnesio.

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

Ejemplo 7

Tabla 7

Combinación de meloxicam	
Primer ingrediente activo mg/pastilla	
Clorhidrato de tapentadol	100,0
Lactosa	65,0
Etilcelulosa	16,0
Alcohol cetosteárico	43,0
Estearato de magnesio	2,0
Talco	4,0
Hidroxietilcelulosa	
Agua*	c.s.
Revestimiento	

Combinación de meloxicam	
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,75
Hidroximetilcelulosa	3,75
Opaspray	2,60
PEG 400	0,60
Talco	0,30
Agua*	c.s.
Segundo ingrediente activo	
Meloxicam	7,5
Povidona K 30 USP	1,0
Lactosa	25,0
Glicolato de almidón sódico	7,5
Poloxámero 188	3,0
HPMC	1,5
PEG 8000	0,4
Dióxido de titanio	0,4
Cera	0,2
* Retirada durante el procesamiento	

Ejemplo 8**Tabla 8**

Combinación de meloxicam	
Primer ingrediente activo mg/pastilla	
Clorhidrato de tapentadol	100,0
Lactosa	66,0
Etilcelulosa	0,0
Alcohol cetosteárico	44,0
Estearato de magnesio	2,0
Talco	4,0
Hidroxietilcelulosa	14,0
Agua*	c.s.
Revestimiento	
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,75
Hidroximetilcelulosa	3,75
Opaspray	2,60
PEG 400	0,60
Talco	0,30
Agua*	c.s.
Segundo ingrediente activo	
Meloxicam	7,5
Povidona K 30 USP	1,0
Lactosa	25,0
Glicolato de almidón sódico	7,5
Poloxámero 188	3,0
HPMC	1,5
PEG 8000	0,4
Dióxido de titanio	0,4
Cera * Retirada durante el procesamiento	0,2

Proceso de producción, clorhidrato de tapentadol de liberación lenta y meloxicam

- 5 La combinación que comprende pastillas de clorhidrato de tapentadol de liberación lenta y meloxicam se produjo utilizando procesos de granulación y revestimiento estándar. El clorhidrato de tapentadol y la lactosa se granularon conjuntamente en un granulador y se pulverizaron con etilcelulosa y agua. El clorhidrato de tapentadol granulado se secó y tamizó. Los gránulos de clorhidrato de tapentadol se mezclaron con alcohol cetosteárico. El talco y el estearato de magnesio se mezclaron con el clorhidrato de tapentadol y los gránulos se comprimieron en pastillas. Las pastillas comprimidas se revistieron utilizando los constituyentes de revestimiento. Las pastillas de tapentadol de liberación lenta revestidas arriba preparadas se sellaron además con un revestimiento con solución Opadry Clear (YS-1-7006) empleando una máquina de revestimiento estándar, como una máquina de revestimiento de bandeja O'Hara con la boquilla ajustada a 4", a una velocidad de pulverización de 25 ml/pistola/minuto, una temperatura de salida de alrededor de 45°C, una presión de atomización de 10-35 psi y una velocidad de bandeja de 5-8 rpm, utilizando un caudal de aire de 350 CFM. El

- 5 revestimiento de meloxicam se aplicó sobre pastillas de clorhidrato de tapentadol 100 mg revestidas, utilizando la máquina de revestimiento arriba mencionada. Sobre estas pastillas de clorhidrato de tapentadol de 100 mg con revestimiento de sellado revestidas con 7,5 mg de meloxicam se aplicó un revestimiento de color utilizando un revestimiento similar. La pulverización se llevó a cabo a una temperatura de 46-47°C, una presión de atomización de 40-60 psi y una velocidad de pulverización de 180 gramos por minuto/tres pistolas. La velocidad de bandeja era de 4-8 rpm y un volumen de aire de 1000 ± 100.

Por último, las pastillas revestidas coloreadas se secaron y se pulieron utilizando cera Cindrella y las pastillas finales acabadas se envasaron en una botella de HDPE con un desecante adecuado y se sometieron a estudios clínicos y de estabilidad adecuados.

10 **Ejemplo 9**

Tabla 9

Combinación de pregabalina	
Primer ingrediente activo mg/pastilla	
Clorhidrato de tapentadol	100,0
Lactosa	65,0
Etilcelulosa	16,0
Alcohol cetosteárico	43,0
Estearato de magnesio	2,0
Talco	4,0
Hidroxietilcelulosa	
Agua*	c.s.
Revestimiento	
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,75
Hidroximetilcelulosa	3,75
Opaspray	2,60
PEG 400	0,60
Talco	0,30
Agua*	c.s.
Segundo ingrediente activo	
Pregabalina	250
Povidona K 30 USP	1,0
Lactosa	25,0
Glicolato de almidón sódico	7,5
Poloxámero 188	3,0
HPMC	1,5
PEG 8000	0,4
Dióxido de titanio	0,4
Cera	0,2
* Retirada durante el procesamiento	

Ejemplo 10

Tabla 10

Combinación de pregabalina	
Primer ingrediente activo mg/pastilla	
HCl de tapentadol	200,0
Alcohol polivinílico	4,0
Dióxido de silicio coloidal (Abrosil™ 200)	2,0
Estearilfumarato de sodio	2,0
Agua*	c.s.
Peso del núcleo	2,8
Revestimiento	
Etilcelulosa (Ethocel™ PR 100)	12,28
Polivinilpirrolidona (Kollidon™ 90F)	6,50
Sebacato de dibutilo	3,75
Alcohol desnaturalizado*	c.s.
Segundo ingrediente activo	

Combinación de pregabalina	
Pregabalina	250 mg
Povidona K 30 USP	12 mg
Celulosa microcristalina	25 mg
Croscarmelosa sódica	15 mg
Estearato de magnesio	3 mg
Agua*	c.s.
* Retirado durante el procesamiento	

Ejemplo 11

Tabla 11

Combinación de gabapentina	
Primer ingrediente activo mg/pastilla	
Clorhidrato de tapentadol	100,0
Lactosa	65,0
Etilcelulosa	16,0
Alcohol cetosteárico	43,0
Estearato de magnesio	2,0
Talco	4,0
Hidroxietilcelulosa	
Agua*	c.s.
Revestimiento	
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,75
Hidroximetilcelulosa	3,75
Opaspray	2,60
PEG 400	0,60
Talco	0,30
Agua*	c.s.
Segundo ingrediente activo	
Gabapentina	250
Povidona K 30 USP	1,0
Lactosa	25,0
Glicolato de almidón sódico	7,5
Poloxámero 188	3,0
HPMC	1,5
PEG 8000	0,4
Dióxido de titanio	0,4
Cera	0,2
* Retirada durante el procesamiento	

Ejemplo 12

Tabla 12

Combinación de pregabalina	
Primer ingrediente activo mg/pastilla	
HCl de tapentadol	200,0
Alcohol polivinílico	4,0
Dióxido de silicio coloidal (Abrosil™ 200)	2,0
Estearilfumarato de sodio	2,0
Agua*	c.s.
Peso del núcleo	2,8
Revestimiento	
Etilcelulosa (Ethocel™ PR 100)	12,28
Polivinilpirrolidona (Kollidon™ 90F)	6,50
Sebacato de dibutilo	3,75
Alcohol desnaturalizado*	c.s.
Segundo ingrediente activo	

Combinación de pregabalina	
Pregabalina	250 mg
Povidona K 30 USP	12 mg
Celulosa microcristalina	25 mg
Croscarmelosa sódica	15 mg
Estearato de magnesio	3 mg
Agua*	c.s.
* Retirado durante el procesamiento	

Ejemplo 13

Tabla 13

Combinación de tramadol	
Primer ingrediente activo mg/pastilla	
Clorhidrato de tapentadol	100
Celulosa microcristalina	10
Dióxido de silicio coloidal	1,5
Polivinilpirrolidona	4,5
Aceite vegetal hidrogenado	5
Agua*	c.s.
Revestimiento	
Dispersión acuosa de etilcelulosa	50
Opaspray YS-1 7006	5
Agua*	c.s.
Segundo ingrediente activo	
Tramadol	100
Povidona K 30 USP	10
Celulosa microcristalina	15
Croscarmelosa sódica	9
Estearato de magnesio	2
Agua*	c.s.
* Retirada durante el procesamiento	

- 5 Las composiciones descritas también se pueden preparar utilizando métodos bien establecidos en la técnica. Se pueden preparar utilizando una preparación general resumida en las tablas 14 y 15.

Tabla 14

Fórmula		
Primer ingrediente activo	Intervalo de porcentaje	Intervalo % preferente
Fármaco	50 - 98%	75 - 95%
Aglutinante	0,1 - 40%	3 - 15%
Intensificador de absorción	0 - 20%	2 - 10%
Lubricante	0 - 5%	0,5 - 1%
Revestimiento		
Polímero	50 - 99%	75 - 95%
Agente de aumento de flujo	0 - 40%	2 - 20%
Plastificante	0 - 25%	2 - 15%
Segundo ingrediente activo		
Fármaco	0,1 - 20%	1 - 10%
Aglutinante	0,1 - 20%	1 - 15%
Agente tensioactivo	0 - 20%	0,1 - 15%
Formador de poros	0 - 25%	0,1 - 15%
Polímero (opcional)	0 - 30%	0,1 - 20%

Tabla 15

Primer ingrediente activo	Porcentaje de núcleo
HCl de tapentadol	90,54%
Povidona K 301 USP	4,38%
Fosfato sódico tribásico	4,58%
Estearato de magnesio	0,50%
Membrana	Porcentaje de membrana

Acetato de celulosa (398-10)' 85% triacetina 5% PEG 400 10%	85,00%
Triacetina	5,00%
PEG 400	10,00%
Segundo ingrediente activo	Porcentaje de segunda capa
Segundo analgésico	43,50%
Tween	2,00%
HPMC	54,50%

MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

La presente invención incluye además un método para tratar el dolor y enfermedades relacionadas con dolor. Éste se estableció utilizando ensayos clínicos humanos bien controlados para cada tipo de combinación. Un estudio típico determinó la eficacia de la combinación que comprende un tapentadol de liberación lenta y pregabalina, una combinación que comprende un tapentadol de liberación lenta y naproxeno (AINE) y una combinación que comprende un tapentadol de liberación lenta y tramadol. Cada una de estas combinaciones se comparó con la monoterapia con los fármacos respectivos para el tratamiento del dolor y enfermedades relacionadas con dolor en pacientes.

10 Ensayos clínicos:

Los siguientes métodos generales se utilizaron en todos los estudios:

15 Aleatorización: La aleatorización se llevó a cabo con números aleatorios generados por ordenador en bloques de 10. Los códigos de aleatorización de los tratamientos por monoterapia o por terapia combinada se guardaron en sobres cerrados opacos, numerados secuencialmente, en el centro de biopsias. Cuando se reclutaba a un paciente y éste daba su consentimiento, el operador, que no tenía ningún conocimiento del código de aleatorización antes del tratamiento, abría el siguiente sobre numerado.

20 Escala y medición: El dolor se evaluó utilizando una escala visual analógica (EVA) graduada de 0 a 100 mm. La puntuación del dolor se realizó en cada visita, Semana 1, Semana 2, Semana 3, Semana 4, Semana 5 y Semana 6. El médico enseñó a los pacientes con un método estándar cómo utilizar una puntuación EVA de 0 a 100 mm para calificar la intensidad del dolor experimentado durante el tratamiento. En esta escala, el extremo izquierdo, 0, se definía como ningún dolor y el extremo derecho, 100, como el peor dolor que el paciente pudiera imaginar. No había más marcas en la línea. La intensidad del dolor se indicaba mediante la distancia en milímetros desde el extremo izquierdo. Se pidió a los pacientes que calificaran la intensidad del dolor después de la administración de fármacos y el paciente evaluó el dolor en su diario de puntuación de dolor semanal.

25 Los doctores que prescribieron las medicinas recibieron todos los formularios EVA de ese paciente específico.

30 Análisis estadísticos: Los datos se expresan como promedio \pm DE. Las diferencias en EVA se analizaron mediante el uso del test t de Student no apareado y las diferencias en las reducciones de la puntuación del dolor entre dos grupos se analizaron mediante el uso del test U de Mann-Whitney para la diferencia mediana. Para las comparaciones entre grupos de otras variables de resultados se utilizaron pruebas estadísticas similares del modo apropiado. Un valor P de dos colas inferior a 0,5 se consideraba como demostrativo de una significación estadística. Para los análisis estadísticos se utilizó *software* SAS.

Estudio I, combinación de tapentadol y AINE:

35 Pacientes: La eficacia se estableció utilizando una comparación de tres grupos, paralela, aleatorizada, doble ciego, multicéntrica de 6 semanas de pastillas de dosis fija de tapentadol de liberación lenta ER y naproxeno, pastillas de tapentadol y de naproxeno en el tratamiento de la osteoartritis de rodilla. En el estudio se inscribieron 50 pacientes de 18 a 75 años de edad con dolor de moderado a fuerte asociado con osteoartritis de clase funcional 1-111. El estudio se diseñó de tal modo que un mínimo de 30 pacientes completaron el estudio en cada grupo. Los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión durante el cribado, después de firmar su consentimiento informado, iniciaban un período de lavado de 7 días en el que se suspendían todos los analgésicos. Durante la visita 2 al comienzo de la primera semana del estudio, a los

40 pacientes elegibles que notificaban una intensidad de dolor de 240 mm en una escala visual analógica (EVA) en la articulación de la rodilla de índice se les midió su puntuación de línea de base EVA y fueron asignados aleatoriamente a uno de los tres grupos: el grupo de dosis fija de tapentadol ER y naproxeno, el grupo de tapentadol o el grupo de naproxeno. La tabla 16 muestra el perfil de paciente del estudio.

45

Tabla 16

Características de los pacientes				
Característica	Tratamiento A	Tratamiento B	Tratamiento C	Placebo
	N = 30	N = 30	N = 34	N = 30
Edad media \pm DE (y)	42,2 \pm 13	44,4 \pm 11	43,2 \pm 12	41,2 \pm 12
Sexo (H/M)	17/13	15/15	18/16	16/14

Fármacos y grupos de tratamiento: A continuación se enumeran los grupos de tratamiento y el régimen de fármacos.

Grupo de tratamiento

1. Tratamiento A;
2. Tratamiento B;
3. Tratamiento C;
4. Tratamiento D:

Fármacos por día por paciente

Placebo
 HCl de Tapentadol 100 mg x 2
 Naproxeno 250 mg x 2
 Combinación de tapentadol HCl 200 mg + naproxeno 500 mg

5

Los pacientes fueron asignados a placebo, a tapentadol HCl 100 mg, a naproxeno 250 mg o a combinación de dosis fija de tapentadol 100 mg más naproxeno 250 mg. Los pacientes con dolor que no respondía a los tratamientos o con efectos secundarios inaceptables abandonaron el estudio. Los pacientes volvieron para medir la eficacia en la Semana 1, Semana 2, Semana 3, Semana 4, Semana 5 y Semana 6.

10 La medición principal de la eficacia fue la puntuación en EVA (escaña visual analógica) de la intensidad de dolor artrítico de las visitas de los pacientes. La EVA de artritis es la herramienta validada utilizada más frecuentemente para evaluar la intensidad del dolor y una de las recomendadas por la FDA para evaluar el potencial analgésico de un fármaco.

15 Nosotros hemos considerado que un beneficio clínicamente significativo de la utilización de una dosis fija de tapentadol HCl de liberación lenta y naproxeno consistiría en una reducción en la puntuación del dolor (EVA) de al menos un 15% en comparación con la monoterapia con clorhidrato de tapentadol o con naproxeno. Alternativamente, la reducción de la dosis de al menos un 15% de naproxeno o de tapentadol, cuando se utilizan como una combinación de coadministración, en comparación con la monoterapia se considera como un beneficio significativo.

20 Los siguientes resultados de los ensayos clínicos cumplen los objetivos de la invención. Un total de 206 pacientes se aleatorizaron y eran evaluables en cuanto a la seguridad. De éstos, 170 eran evaluables en cuanto a la población por intención de tratar (*intent-to-treat* - ITT). La población ITT incluía a todos los pacientes evaluables en cuanto a la seguridad que tenían registrada información de eficacia primaria en la visita de línea de base (Visita 2) y en la visita de la Semana 1 (Visita 3), el primer punto de recogida de variables de eficacia primaria del tratamiento. La población ITT también incluía a todos los pacientes que se retiraron antes de la Semana 1 debido a una falta de eficacia del tratamiento. La edad media de los pacientes inscritos era de 61 años y la duración media de la osteoartritis era de 10 años.

30 La combinación de dosis fija que comprendía tapentadol de liberación lenta y naproxeno produjo reducciones estadísticamente significativas y clínicamente positivas en comparación con la monoterapia en la que se utilizó tapentadol o naproxeno, en relación con la variable de eficacia primaria en la intensidad del dolor asociado con la osteoartritis de rodilla.

Combinación de tapentadol y análogo de GABA, estudio II

35 El estudio era de diseño doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo y cruzado en dos períodos. Después de un período de 2 semanas de introducción, 32 pacientes diabéticos (17 media, 15 mujeres con diabetes de tipo 2, edad [media \pm DE] 61,7 \pm 1,6 años, duración de la diabetes 8,8 \pm 1,5 años, duración de neuropatía dolorosa 2,2 \pm 0,4 años) fueron aleatorizados para recibir placebo, clorhidrato de tapentadol 100 mg, pregabalina 250 mg/gabapentina 250 mg, HCl de tapentadol de liberación lenta 100 mg + pregabalina 250 mg, o gabapentina 250 mg FDC durante 4 semanas, cambiando su tratamiento durante otras 4 semanas después de un período de 2 semanas de lavado. Los pacientes se administraban el spray en ambos pies antes de acostarse. Cada dos semanas se evaluaba el dolor y otros síntomas sensoriales utilizando una escala visual analógica (EVA). La Tabla 17 muestra las características de los pacientes.

40

Tabla 17

Características de los pacientes	
Número de pacientes	22
Edad (años)	63,7 ± 1,8 (41 - 76)*
Sexo	13 hombres, 9 mujeres
IMC (kg/m ²)	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 comienzo del estudio	7,8 ± 0,3
Al final del estudio	8,1 ± 0,4

* Los datos son n o medias, DE, intervalo de edades; †HbA1c intervalo de referencia 4,2 - 5,9%

5 Cada paciente tenía un largo historial de neuropatía dolorosa difícil de tratar y había probado varios fármacos tales como acetaminofeno, duloxetina, amitriptilina o gabapentina, y habían abandonado el tratamiento porque los síntomas no respondían o debido a unos efectos secundarios inaceptables. Los sujetos elegibles incluían pacientes de diabetes de tipo 1 y tipo 2 que no tomaban otras medicaciones para su dolor neuropático y con control diabético estable. Los criterios de exclusión incluían un control de glucemia errático, enfermedad vascular periférica (EVP) con ausencia de pulso en los pies, presencia de ulceración activa en el pie, tratamiento con trinitrato de glicerilo sublingual, pacientes tratados con fármacos para la disfunción eréctil, factores que afectan a la evaluación del dolor por el paciente, y la presencia de otras causas de neuropatías periféricas. No se realizó ningún cambio importante en el tratamiento de la diabetes durante el período del estudio.

10 Los pacientes fueron evaluados neurológicamente al comienzo del período de introducción, tras lo cual los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir placebo, clorhidrato de tapentadol 100 mg, pregabalina 250 mg/gabapentina 250 mg, HCl de tapentadol 100 mg + pregabalina 250 mg/gabapentina 250 mg FDC durante 4 semanas. Los pacientes registraron cada dos semanas una escala visual analógica (EVA) de 10 cm con respecto al dolor, en la que 0 significa ningún dolor en absoluto y 10 significa el dolor más fuerte sufrido. El efecto del tratamiento se definía como la diferencia entre la puntuación final y la puntuación de línea de base de la escala de Lickert para cada fase de tratamiento.

15 La combinación de dosis fija que comprendía tapentadol de liberación lenta y pregabalina/gabapentina cumplía los objetivos de la invención y produjo reducciones estadísticamente significativas y clínicamente positivas en comparación con la monoterapia en la que se utilizó tapentadol o pregabalina, en relación con la variable de eficacia primaria en la intensidad del dolor asociado con la neuropatía diabética. Nosotros hemos considerado que un beneficio clínicamente significativo de la utilización de una dosis fija de HCl de tapentadol de liberación lenta y pregabalina/gabapentina consistiría en una reducción en la puntuación del dolor (EVA) de al menos un 25 15% en comparación con los otros tratamientos.

Combinación de tapentadol y tramadol, estudio III

30 La combinación de dosis fija de clorhidrato de tapentadol de liberación lenta y clorhidrato de tramadol se analizó en un ensayo clínico humano. En este estudio III, en un ensayo clínico participaron 40 pacientes que sufrían de dolor crónico no oncológico (DCNO), definido como dolor durante más de 6 meses, incluyendo dolor neuropático, osteoartritis, artritis reumatoide, fibromialgia y dolor dorsal y musculoesquelético, y que fueron incluidos en el ensayo clínico. No se hizo ningún esfuerzo para separar a los pacientes en función del tipo de dolor ni se evaluó la magnitud del alivio del dolor en función del tipo de dolor. Los pacientes con migrañas, dolor dental, dolores abdominales (por pancreatitis crónica, cálculos renales, etc.) y dolor isquémico por enfermedad vascular fueron excluidos, ya que normalmente no se clasifican como DCNO. Los pacientes con historial de adicción (alcohol o drogas) fueron excluidos de los ensayos. Más abajo, en la Tabla 18 y la Tabla 19 se 35 enumeran las características de los pacientes y la puntuación de dolor EVA.

Tabla 18

Características de los pacientes				
Característica	Tramadol 100 mg	Placebo	Tapentadol 100 mg	Combinación de dosis fija tapentadol 100 mg + tramadol 50 mg
	N = 10	N = 10	N = 10	N = 10
Edad media \pm DE (y)	44,2 \pm 13	42,1 \pm 11	42,5 \pm 12	41,2 \pm 12
Sexo (H/M)	23/10	20/17	22/11	19/18

Tabla 19

EVA tiempo horas	Puntuación de dolor EVA			
	Tramadol 100 mg	Placebo	Tapentadol 100 mg	Combinación de dosis fija tapentadol 100 mg + tramadol 50 mg
	N = 10	N = 10	N = 10	N = 10
0	32,4 \pm 21,2	33,9 \pm 19,1	33,7 \pm 18,2	31,9 \pm 19,1
3	23,1 \pm 20,1	32,9 \pm 19,1	24,8 \pm 19,1	25,1 \pm 17,8
6	18,8 \pm 20,6	31,9 \pm 21,1	21,1 \pm 22,9	22,2 \pm 18,6
9	14,9 \pm 17,2	30,8 \pm 20,3	14,2 \pm 23,1	15,3 \pm 20,6
12	13,1 \pm 21,2	31,6 \pm 18,6	11,2 \pm 20,9	11,3 \pm 20,2
15	13,9 \pm 19,2	32,1 \pm 21,5	11,0 \pm 16,2	9,5 \pm 18,9
18	15,4 \pm 21,3	32,9 \pm 19,7	9,5 \pm 17,8	9,1 \pm 22,1
21	14,5 \pm 19,2	31,9 \pm 18,3	10,4 \pm 16,2	9,3 \pm 17,3
24	13,9 \pm 19,2	32,8 \pm 20,9	11,6 \pm 16,2	10,8 \pm 17,5

- 5 La combinación de dosis fija que comprendía tapentadol de liberación lenta y tramadol cumplía los objetivos de la invención y produjo reducciones estadísticamente significativas y clínicamente positivas en comparación con la monoterapia en la que se utilizó tapentadol o tramadol, en relación con la variable de eficacia primaria en la intensidad del dolor asociado con la neuropatía diabética. Nosotros hemos considerado que un beneficio clínicamente significativo de la utilización de una dosis fija de HCl de tapentadol de liberación lenta y tramadol
- 10 (Ejemplo 13) consistiría en una reducción en la puntuación del dolor (EVA) de al menos un 15% en comparación con los otros tratamientos.

Resultados

Los objetivos de las invenciones se cumplen mediante los siguientes resultados:

- 15 FIGURA 1: ilustra el perfil de disolución *in vitro* de tapentadol HCl en pastillas de tapentadol HCl de liberación lenta 100 mg y naproxeno 250 mg formulados de acuerdo con el Ejemplo 1.
- FIGURA 2: compara el cambio medio de LS de la línea base en la puntuación EVA para el fármaco combinado que comprende tapentadol de liberación lenta 100 mg y naproxeno 250 mg (Ejemplo 1) con los de monoterapias de tapentadol y naproxeno en el promedio de las semanas 1-6. En el caso del extremo primario (cambio medio de LS desde la línea de base a lo largo de 6 semanas), se produjo un 49,0% de cambio con respecto a la línea base en la intensidad de dolor artrítico EVA en la combinación de dosis fija de tapentadol de liberación lenta y naproxeno 250 mg en comparación con un 38% en el caso del grupo de tapentadol, un 28% en el caso del grupo de naproxeno y un 21% en el caso del grupo de placebo.
- 20 FIGURA 3: muestra los cambios medios de LS semanales con respecto a la línea base en los cuatro grupos de tratamiento. Las diferencias en la respuesta al fármaco surgieron cuando los pacientes recibían tapentadol HCl 100 mg x 2, o naproxeno 250 mg x 2, o la combinación de 100 mg de tapentadol y 250 mg de naproxeno (Ejemplo 1) x 2 en la primera semana de todas. La respuesta a todos los fármacos aumentó en relación con el placebo desde la semana 1 hasta la semana 6. La respuesta al fármaco combinado era considerablemente más alta que la debida al tratamiento con monoterapia con naproxeno o con tapentadol.
- 25 FIGURA 4: muestra los cambios de puntuación de dolor EVA medios de los cuatro tratamientos; tapentadol 100 mg, pregabalina 250 mg, y combinación de dosis fija de tapentadol de liberación lenta 100 mg + pregabalina 250 mg (Ejemplo 10).
- 30 FIGURA 5: muestra los cambios de puntuación de dolor EVA medios de los tres tratamientos; tramadol 50 mg, tapentadol 100 mg, placebo y combinación de dosis fija de tapentadol de liberación lenta 100 mg + tramadol 50 mg (Ejemplo 13).

FIGURA 6: muestra los cambios de puntuación de dolor EVA medios de los cuatro tratamientos; tapentadol 100 mg, gabapentina 250 mg, y combinación de dosis fija de tapentadol de liberación lenta 100 mg más gabapentina 250 mg (Ejemplo 11).

Las abreviaturas aquí utilizadas tienen su significado convencional dentro de la técnica química y biológica.

- 5 Los estudios I y III están fuera del alcance de la presente invención.

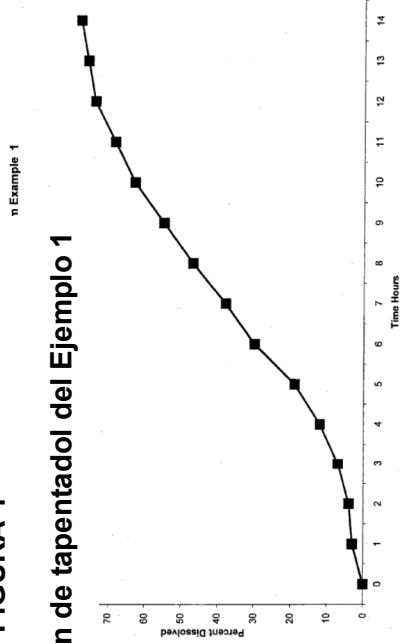
Reivindicaciones

1. Composición farmacéutica que comprende un tapentadol de liberación lenta y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, y un segundo agente activo, siendo el segundo agente activo pregabalina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma.
- 5 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde el tapentadol es clorhidrato de tapentadol.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque la pregabalina está presente en una forma de liberación inmediata, una forma de liberación prolongada (controlada) o una forma de liberación retardada, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende un revestimiento de liberación inmediata, comprendiendo el revestimiento de liberación inmediata la pregabalina.
5. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, siendo la composición una composición bicapa que comprende una capa de tapentadol de liberación lenta y una capa que comprende la gabalina.
- 15 6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizada porque presenta un perfil de disolución *in vitro* tal que después de 2 horas se ha liberado entre aproximadamente un 0% y aproximadamente un 30% en peso de tapentadol, después de 4 horas se ha liberado entre aproximadamente un 5% y aproximadamente un 22% en peso de tapentadol, después de 6 horas se ha liberado entre aproximadamente un 15% y aproximadamente un 30% en peso de tapentadol, y después de 8 horas se ha liberado más de aproximadamente un 40% de tapentadol; medido utilizando el método de cesta USP a 75 rpm en 900 ml de HCl 0,1 N a 37°C.
- 20 7. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, siendo la composición una pastilla revestida donde el revestimiento comprende al menos un polímero filmógeno insoluble en agua y permeable al agua, al menos un plastificante y al menos un polímero soluble en agua, y el segundo agente activo.
- 25 8. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde la proporción del polímero filmógeno insoluble en agua y permeable al agua es de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 90% del peso seco del revestimiento, la proporción del plastificante es de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 30% del peso seco del revestimiento, y la proporción del polímero soluble en agua es de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 75% del peso seco del revestimiento.
- 30 9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, caracterizada porque el polímero filmógeno insoluble en agua y permeable al agua es etilcelulosa, el polímero soluble en agua es polivinilpirrolidona y el plastificante es sebacato de dibutilo, y/o porque el núcleo comprende un lubricante, un aglutinante o cualquier combinación de éstos, y/o porque el vehículo comprende un adyuvante, un conservante, un antioxidante, un agente espesante, un agente quelante, un agente antifúngico, un agente antibacteriano, un agente isotónico, un agente aromatizante, un agente edulcorante, un agente antiespumante, un colorante, un diluyente, un agente humectante, un activador de células parietales, o una combinación de éstos.
- 35 10. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde el tapentadol está presente en una cantidad entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 400 mg.
- 40 11. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde la pregabalina está presente en una cantidad entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 500 mg.
12. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en el tratamiento del dolor.
- 45 13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12 para su uso en el tratamiento del dolor neuropático, osteoartritis, artritis reumatoide, fibromialgia y dolor musculoesquelético dorsal, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide juvenil, neuropatía diabética, migrañas, dolor dental, dolores abdominales, dolor isquémico, dolor posoperatorio o debido a una contusión anestésica o quirúrgica.

Porcentaje disuelto

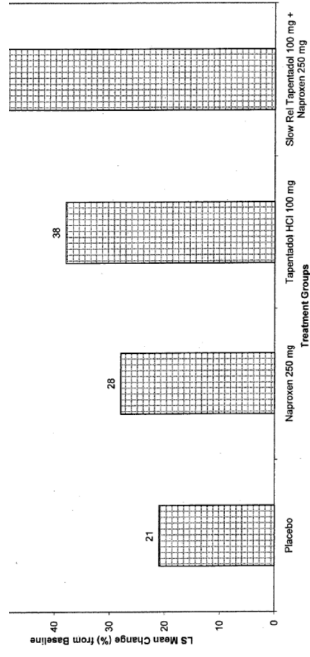
FIGURA 1

Perfil de disolución de tapentadol del Ejemplo 1



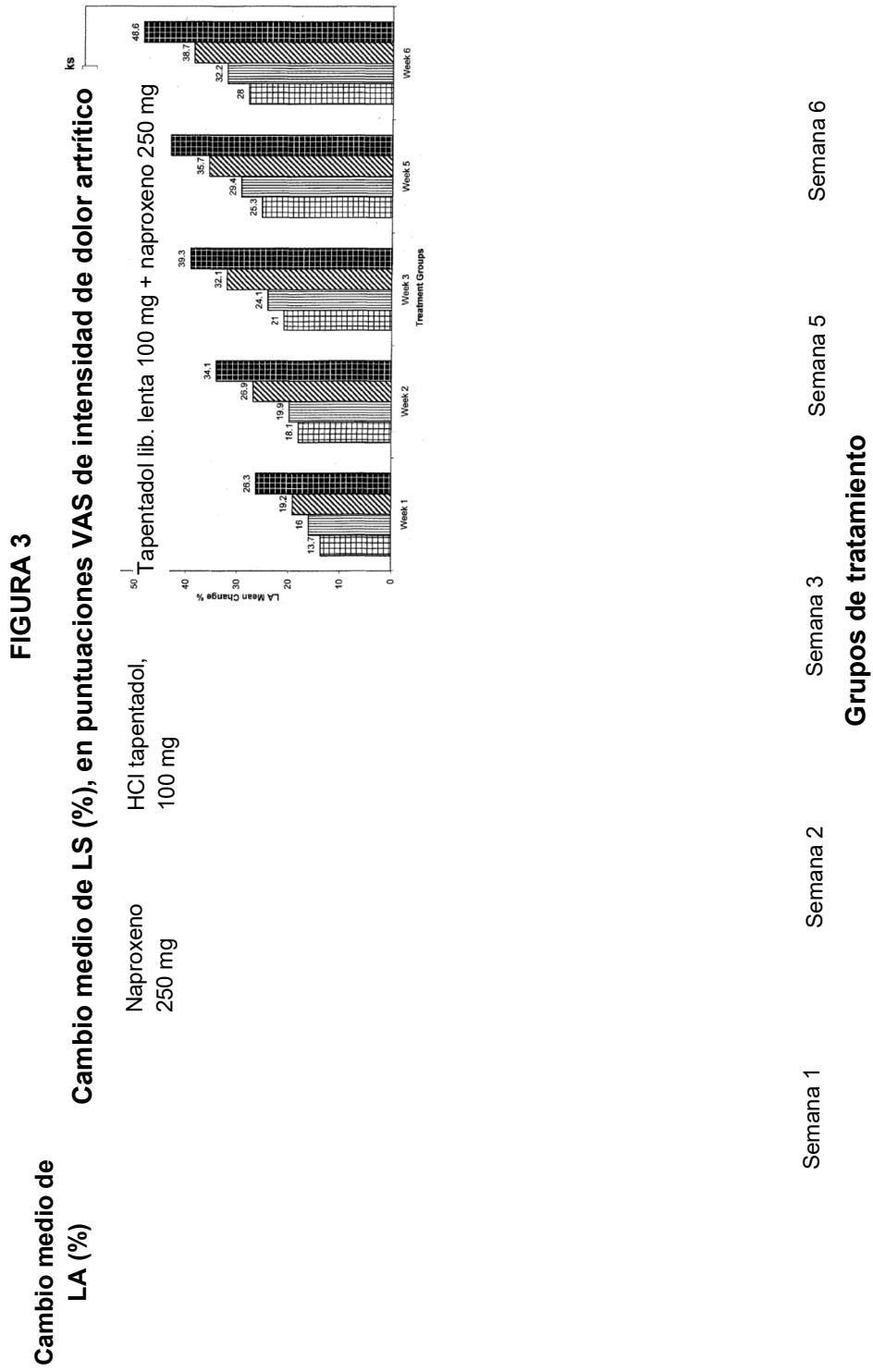
Tiempo Horas

FIGURA 2
Cambio medio de LS (%) con respecto a línea base
Cambio medio de LS (%), en puntuación VAS de intensidad de dolor artrítico tapentadol de liberación lenta 100 mg + naproxeno 250 mg



Placebo Naproxeno 250 mg Tapentadol HCl 100 mg Tapentadol de lib. lenta 100 mg + naproxeno 250 mg

Grupos de tratamiento



Puntuación VAS media (CM)

FIGURE 4

VAS score changes

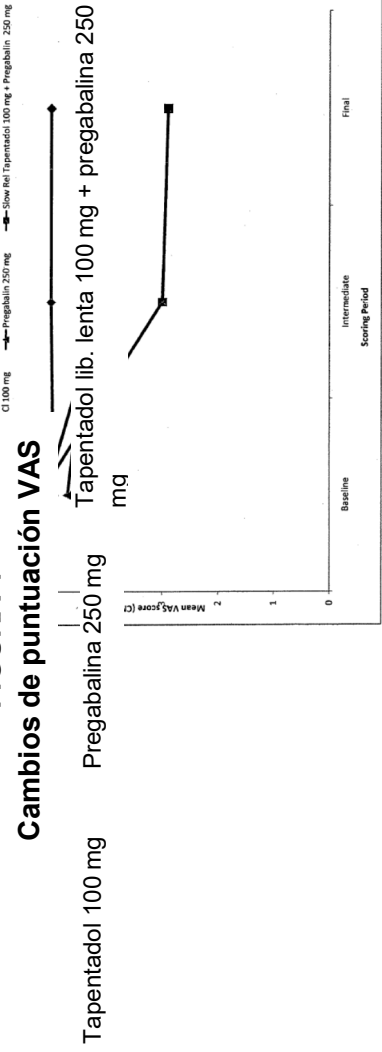


FIGURA 4
Cambios de puntuación VAS

Tapentadol 100 mg

Pregabalina 250 mg

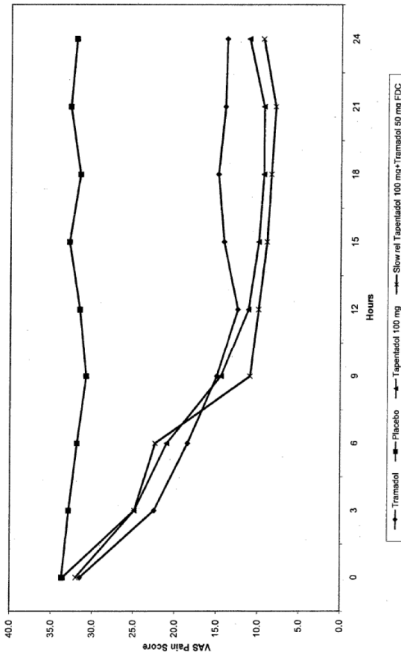
Tapentadol lib. lenta 100 mg + pregabalina 250 mg

Línea base

Intermedio

Período de puntuación

Puntuación de dolor VAS
FIGURA 5, combinación de tapentadol lenta + tramadol, puntuación de dolor VAS

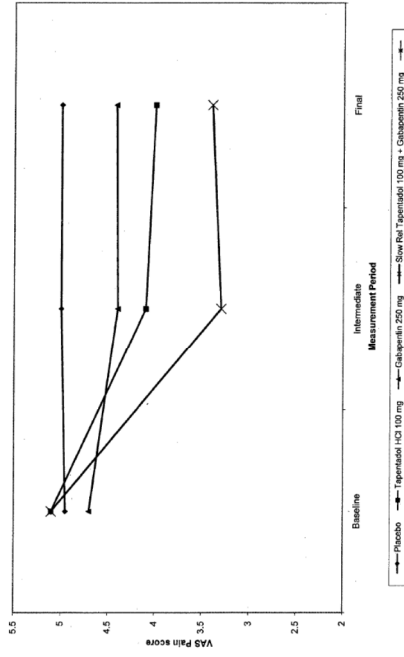


Horas

Tapentadol lib. lenta 100 mg + tramadol 250 mg FDC

Puntuación de dolor VAS

FIGURA 6, puntuación de dolor VAS (Ejemplo 11) 6. VAS Pain Score (Example 11)



Línea base

Intermedio

Periodo de medición

Gabapentina 250 mg Tapentadol lib. lenta 100 mg + gabapentina 250 mg