



(51) МПК
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011121513/15, 29.10.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.10.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
30.10.2008 US 61/197,625;
21.01.2009 US 61/205,312;
15.06.2009 US 61/268,630

(43) Дата публикации заявки: 10.12.2012 Бюл. № 34

(45) Опубликовано: 20.10.2016 Бюл. № 29

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US2005/0276837 A1 15.12.2005;US2003/073714 A1 17.04.2003;RU2305562 C2 10.06.2005. US2004/0024004 A1 05.02.2004. RU2325905 C2 10.06.2008. EP1985292 A1 29.10.2008. ЭНЦИКЛОПЕДИЯ ЛЕКАРСТВ М., РЛС 2001 с.879 статья "Трамадол". US2003/0031712 A1 13.02.2003. STEGMANN JU et al. The efficacy and tolerability of multiple-dose tapentadol immediate release for (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 30.05.2011

(86) Заявка РСТ:
US 2009/005866 (29.10.2009)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2010/096045 (26.08.2010)Адрес для переписки:
105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1,
секция 1, этаж 3, "ЕВРОМАРКПАТ"

(54) НОВЫЕ И ЭФФЕКТИВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ТАПЕНТАДОЛА

(57) Реферат:

Группа изобретений касается лечения боли. Предложены: комбинация для лечения боли, которая содержит тапентадол и по меньшей мере один антагонист опиоида, представляющий собой налоксон или налтрексон (6 вариантов); способ лечения с её использованием (2 варианта), набор для лечения боли, содержащий тапентадол и по

(72) Автор(ы):

Рамеш СЕША (US)

(73) Патентообладатель(и):

ГРЮНЕНТАЛЬ ГМБХ (DE)

R U 2 5 9 9 8 4 6

C 2

C 2
6 4 8 9 9 2 5 9 2 U R

меньшей мере один антагонист опиоида, представляющий собой налоксон или налтрексон. Технический результат состоит в повышении эффективности и/или в уменьшении побочных действий тапентадола (например, тошноты и рвоты). 9 н. и 22 з.п. ф-лы, 17 ил.

(56) (продолжение):
relief of acute pain following orthopedic (bunionectomy) surgery. Curr.Med.res.Opin. 2008 Nov;24(11): 3185-96 Epub 2008 Oct. 15 Реферат [он лайн] [найдено 2013-06-24] (Найдено из базы данных PubMed PMID: 18851776).

R U 2 5 9 9 8 4 6 C 2

R U 2 5 9 9 8 4 6 C 2

RUSSIAN FEDERATION



(19) RU⁽¹¹⁾ 2 599 846⁽¹³⁾ C2

(51) Int. Cl.
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2011121513/15, 29.10.2009

(24) Effective date for property rights:
29.10.2009

Priority:

(30) Convention priority:
30.10.2008 US 61/197,625;
21.01.2009 US 61/205,312;
15.06.2009 US 61/268,630

(43) Application published: 10.12.2012 Bull. № 34

(45) Date of publication: 20.10.2016 Bull. № 29

(85) Commencement of national phase: 30.05.2011

(86) PCT application:
US 2009/005866 (29.10.2009)

(87) PCT publication:
WO 2010/096045 (26.08.2010)

Mail address:

105082, Moskva, Spartakovskij per., d. 2, str. 1,
sektsija 1, etazh 3, "EVROMARKPAT"

(72) Inventor(s):
Ramesh SESHA (US)

(73) Proprietor(s):
GRYUNENTAL GMBKH (DE)

C2

C6

C4

C9

C8

C2

R U

R U
2 5 9 9 8 4 6 C 2

(54) NEW AND EFFECTIVE DOSAGE FORMS OF TAPENTADOL

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: present invention provides a combination for treating pain containing tapentadol and at least one opioid antagonist that includes naloxone or naltrexone (6 variants); a method of treating pain using the said combination (2 variants), a kit for treating pain

that contains tapentadol and at least one opioid antagonist that includes naloxone or naltrexone.

EFFECT: higher efficiency and/or reduced side effects of tapentadol (for example, nausea and vomiting).

31 cl, 17 dwg

Родственные заявки

В настоящей заявке заявляется приоритет предварительных заявок на патент U.S. reg. №№61/197,625, поданной 30 октября 2008 г., 61/205,312, поданной 21 января 2009 г., и 61/268,630, поданной 15 июня 2009 г., все они включены в настоящую заявку в качестве ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтической лекарственной форме, которая содержит по меньшей мере одну форму тапентадола, с или без второго аналгезирующего средства, и по меньшей мере один антагонист опиоида, где указанный антагонист

улучшает эффективность и уменьшает побочные действия тапентадола. Лекарственные формы включают лекарственные формы с быстрым высвобождением и с замедленным высвобождением по меньшей мере одной формы тапентадола и по меньшей мере одного антагониста опиоида, где указанный тапентадол находится в оптимальном или субоптимальном количестве.

Предпосылки создания изобретения

Тапентадол, 3-(3-Диметиламино-1-этил-2-метил-пропил)-фенол) является аналгезирующим средством с центральным действием с двойным типом действия: агонизм рецептора ти-опиоида и ингибиование обратного захвата норадреналина. Его двойной тип действия обеспечивает обезболивание на уровнях, сходными с уровнями с более эффективными наркотическими аналгезирующими средствами, такими как гидрокодон, оксикодон, и морфин, с более переносимым профилем побочных действий. Тапентадол впервые был открыт и заявлен в европейском патенте № EP 693,475, патенте US 6,248,737 и патенте US RE39.593. Фармацевтическая композиция тапентадола с быстрым высвобождением разрешена к применению Управлением США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (United States Food and Dmg Administration, заявка на регистрацию нового препарата №22-304).

Существует много классов аналгезирующих соединений, используемых для лечения острой и хронической боли. Они включают ацетаминофен, НПВС, такие как напроксен, мелоксикам и др., CINODS, такие как напроксцинод, опиаты, такие как морфин, трамадол, тапентадол, оксикодон и др., аналоги ГАМК, такие как прегабалин, и ингибиторы обратного захвата серотонина и норэpineфрина (SNRI), такие как дулоксетин и др.

Прегабалин, аналог ГАМК, представляет собой противосудорожное лекарственное средство, используемое при невропатической боли, в качестве вспомогательной терапии при парциальных припадках, и при генерализированном тревожном расстройстве. Прегабалин создан в качестве более эффективного супрессора к габапентину и он выпускается на рынок Pfizer под торговой маркой Lynca®. В целом, прегабалин уменьшает высвобождение определенных нейромедиаторов, включая глутамат, норадреналин, и вещество Р. Габапентин является другим аналогом ГАМК, сходным с прегабалином, и изначально он был синтезирован для имитирования химической структуры нейромедиатора гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), но не предполагалось его действие на аналогичные рецепторы головного мозга. Точный механизм его действия неизвестен, но полагают, что его терапевтическое действие на невропатическую боль задействует потенциалзависимые кальциевые ионные каналы N-типа. Полагают, что это обусловлено связыванием с α2δсубъединицей потенциалзависимого кальциевого канала в центральной нервной системе.

НПВС нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС) включают, но не ограничиваясь только ими, Диклофенак; Целекоксиб; Дифлунизал;

Этодолак; Фенопрофен; Ибупрофен; Индометацин; Кетопрофен и Кеторолак и используются для лечения боли.

Ингибиторы обратного захвата серотонина и норэpineфрина (SNRI) представляют собой класс антидепрессантов, используемых для лечения клинической депрессии,

5 тревожных расстройств, обсессивно-компульсивного расстройства, синдрома гиперактивности с дефицитом внимания (ADHD) и хронической невропатической боли. Они действуют посредством двух нейромедиаторов в головном мозге, которые, как известно, являются важными для настроения, а именно, серотонин и норэpineфин. Примеры SNRI включают Венлафаксин, дулоксетин, милнаципран и дезвенлафаксин

10 и др.

Лекарственные средства, действующие на 5-HT рецепторы, обычно обозначаются как 5-HT агонисты. 5 HT1 агонисты известны и используются для лечения головных болей, включая мигреневую головную боль. Впервые они были использованы в 90-х

15 годах XX века. Несмотря на то, что они являются эффективными для лечения отдельных головных болей, они не являются ни предупреждающими средствами, ни лекарственными средствами. Триптаны включают суматриптан, (Imitrex, Imitran), ризатриптан (Maxalt), наратриптан (Amerge, Naramig), золмитриптан (Zomig), элетриптан (Relpax), алмотриптан (Axert, Almogran), и фроваутриптан (Frova, Migard).

Донор оксида азота, ингибирующий циклооксигеназу (COX), или "CINOD" имеют

20 группу, высвобождающую оксид азота (NO), и также обозначаются как не-НПВС. Они включают, в частности, но не ограничиваясь только ими, напроксцинод.

Ингибиторы протонной помпы ("PPI") представляют собой группу лекарственных средств, которые вызывают резко выраженную и долгосрочную продукцию желудочного сока. PPI структурно обычно представляют собой бензимидазол и бензимидазол-

25 подобные производные. Ключевые PPI включают клинически используемые ингибиторы протонной помпы: Омепразол (торговые названия: Losec, Prilosec, Zegerid, ocid), Ланзопразол (торговые названия: Prevacid, Zoton, Inhibit), Эзомепразол (торговые названия: Nexium), Пантопразол (FORMULA 15) (торговые названия: Protonix, Somac, Pantoloc, Pantozol, Zurcal, Pan), Рабепразол (торговые названия: Rabecid, Aciphex, Pariet, Rabeloc, Dorafem).

30 Несмотря на преимущества, обеспечиваемые этими лекарственными средствами для лечения боли, одной из проблем является частота возникновения нежелательных побочных действий, вызываемых этими лекарственными средствами. Таким образом, существует настоятельная потребность в разработке фармацевтических лекарственных форм, содержащих тапентадол, таких как лекарственные формы с увеличенными

35 аналгезирующими свойствами с минимальными побочными действиями, насколько это возможно. Следовательно, является желательными разработать лекарственные формы с уменьшенными дозировками таких лекарственных средств для ослабления у пациентов их побочных действий без влияния на степень облегчения боли.

40 В данной области техники известно применение антагониста, направленного на потенциальные побочные действия, и злоупотребление. Антагонисты опиоидов являются структурными единицами, которые модифицируют ответ опиоидных рецепторов. Антагонисты опиоидов включают налоксон, налтрексон, дипренорфин, эторфин, дигидроэторфин, налинефен, циклазацин, леваллорфан, их фармацевтически приемлемые

45 соли и их смеси.

Например, в патенте US №5,866,164 описана дозированная система, которая содержит множественные слои с опиоидным аналгезирующим средством и второй слой содержит антагонист для этого опиоидного аналгезирующего средства и одновременно

оказывающая вводящую функцию. В патенте US №5,472,943, принадлежащему Crain и др., описаны методы усиления эффективности аналгезирующих средств, бимодально действующих агонистов опиоидов путем введения агониста с антагонистом опиоида. В патенте US №6,277,384 предлагается лекарственная форма, содержащая комбинацию агониста опиоида и антагониста опиоида в специфическом соотношении, которая приводит к отрицательному эффекту при введении наркозависимому лицу. В патенте US №6,228,863 описана лекарственная форма, содержащая комбинацию агониста опиоида и антагонист опиоида, такая, что два соединения могут в каждом случае только совместно быть экстрагированными из лекарственной формы и после этого требуются дополнительные процессы для их разделения. В патенте US №6,765,010 заявляются композиции и методы с трамадолом и антагонистом опиоида для улучшения эффективности трамадола. В патентной заявке US №2005/0191244 описаны препараты агониста опиоида, содержащие агонист, антагонист опиоида и желатинирующее средство или раздражающее средство для предотвращения злоупотреблением агонистом опиоида.

В патенте US №6,716,449 описаны комбинации с контролируемым высвобождением агониста опиоида и контролируемым высвобождением антагониста опиоида для усиления аналгезирующей эффективности агониста опиоида и в патенте US №7,332,142 описана фармацевтическая композиция, содержащая агонист опиоида, антагонист опиоида и раздражающее средство, предназначенное для уменьшения злоупотребления.

В патенте US №6,559,159, принадлежащему Carroll и др., описано применение антагонистов каппа-рецепторов для лечения наркотических зависимостей, связанных с опиоидами. В патенте US №6,309,668 описана таблетка для перорального введения, содержащая два или больше слоев, содержащие одно или несколько лекарственных средств и одно или несколько желатинирующих средств в отдельных слоях таблетки.

В патенте US №6,228,863 описано уменьшение аддиктивного наркогенного потенциала пероральных лекарственных форм опиоидных аналгезирующих средств путем подбора пары агониста и антагониста опиоида, и концентраций этих средств таким образом, чтобы антагонист нельзя было легко экстрагировать из агониста. В патентах US №№6,277,384, 6,375,957 и 6,475,494 описаны пероральные лекарственные формы, включающие комбинацию перорально активного агониста опиоида и перорально активного антагониста опиоида в таком соотношении, что при пероральной доставке, она является аналгестически эффективной, но вызывает отвращение у физически зависимого субъекта.

В предшествующем уровне техники не описана лекарственная форма, которая

содержит по меньшей мере одну форму тапентадола и по меньшей мере один антагонист опиоида, где указанный тапентадол находится в оптимальном или субоптимальном количестве и указанный антагонист находится в количестве, эффективном для улучшения эффективности и или уменьшения побочных действий тапентадола. Аналогичным образом, в известном уровне техники не описан способ лечения боли путем введения, пациенту, который в этом нуждается, лекарственной формы, которая содержит по меньшей мере одну форму тапентадола и по меньшей мере один антагонист опиоида, где указанный тапентадол находится в оптимальном или субоптимальном количестве и указанный антагонист находится в количестве, эффективном для улучшения эффективности и или уменьшения побочных действий тапентадола. Аналогичным образом, в предшествующем уровне техники не описана лекарственная форма, которая содержит по меньшей мере одну форму тапентадола и по меньшей мере один антагонист опиоида, где указанный тапентадол находится в оптимальном или субоптимальном количестве и указанный антагонист находится в количестве, эффективном для улучшения

эффективности и или уменьшения побочных действий тапентадола, таким образом, что указанная лекарственная форма обеспечивает эффективное облегчение боли по меньшей мере в течение приблизительно 12 часов, или по меньшей мере приблизительно 24 часов, при пероральном введении человеку.

- 5 Аналогичным образом, в предшествующем уровне техники не описана ни лекарственная форма, которая содержит по меньшей мере одну форму тапентадола и по меньшей мере один антагонист опиоида, и терапевтически эффективное количество второго аналгезирующего средства, где указанный антагонист улучшает эффективность и или уменьшает побочные действия тапентадола, ни способ лечения боли и состояний,
- 10 связанных с болью, путем введения пациенту, который в этом нуждается, лекарственных форм, которые содержат по меньшей мере одну форму тапентадола и по меньшей мере один антагонист опиоида, где указанный тапентадол находится в оптимальном или субоптимальном количестве и указанный антагонист, и терапевтически эффективное количество второго лекарственного средства, где указанный антагонист улучшает
- 15 эффективность и или уменьшает побочные действия тапентадола. Второе аналгезирующее средство выбирают из группы, включающей НПВС, ацетаминофен, аналог ГАМК, ингибитор обратного захвата серотонина и норэpineфрина (SNRI), донор оксида азота, ингибирующий циклооксигеназу (COX), антагонист НТ и ингибитор протонной помпы., трамадол, гидроморфон, факселадол, аксомадол, оксикодон,
- 20 гидрокодон, фентанил, морфин, их фармацевтически приемлемые соли и их смеси.

Краткое описание изобретения

Объектами настоящего изобретения является обеспечение лекарственных форм, которые содержат по меньшей мере одну форму тапентадола и по меньшей мере один антагонист, и способов улучшения эффективности тапентадола и/или минимизации его побочных действий у человека. Композиции и методы настоящего изобретения включают лекарственные формы с быстрым высвобождением и с замедленным высвобождением по меньшей мере одной формы тапентадола и по меньшей мере один антагонист опиоида, где указанный тапентадол находится в оптимальном или субоптимальном количестве. Лекарственные формы включают такие формы, которые содержат по меньшей мере одну форму тапентадола, по меньшей мере один агонист опиоида и терапевтически эффективное количество второго аналгезирующего средства, где указанный антагонист улучшает эффективность и или уменьшает побочные действия тапентадола.

Одним объектом настоящего изобретения является обеспечение лекарственной формы, которая содержит по меньшей мере одну форму тапентадола и по меньшей мере один антагонист опиоида, где указанный тапентадол находится в оптимальном или субоптимальном количестве и указанный антагонист присутствует в количестве, обеспечивающем улучшение эффективности и или уменьшение побочных действий тапентадола.

Одним объектом настоящего изобретения является обеспечение способа лечения боли путем введения лекарственной формы, которая содержит по меньшей мере одну форму тапентадола и по меньшей мере один антагонист опиоида, где указанный тапентадол находится в оптимальном или субоптимальном количестве и указанный антагонист присутствует в количестве, обеспечивающем улучшение эффективности и или уменьшение побочных действий тапентадола.

Одним объектом настоящего изобретения является обеспечение лекарственной формы, которая содержит по меньшей мере одну форму тапентадола и по меньшей мере один антагонист опиоида, где указанная лекарственная форма обеспечивает

эффективное облегчение боли по меньшей мере в течение приблизительно 12 часов, при введении человеку.

Одним объектом настоящего изобретения является обеспечение способа лечения боли путем введения лекарственной формы, которая содержит по меньшей мере одну форму тапентадола и по меньшей мере один антагонист опиоида, где указанная лекарственная форма обеспечивает эффективное облегчение боли по меньшей мере в течение 12 часов, при введении человеку.

Одним объектом настоящего изобретения является обеспечение лекарственной формы, которая содержит по меньшей мере одну форму тапентадола и по меньшей мере один антагонист опиоида, где указанная лекарственная форма обеспечивает эффективное облегчение боли в течение приблизительно 24 часов, при введении человеку.

Одним объектом настоящего изобретения является обеспечение способа лечения боли путем введения лекарственной формы, которая содержит по меньшей мере одну форму тапентадола и по меньшей мере один антагонист опиоида, где указанная лекарственная форма обеспечивает эффективное облегчение боли в течение приблизительно 24 часов, при введении человеку.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает способ улучшения эффективности по меньшей мере формы тапентадола у человека путем введения человеку по меньшей мере одной формы тапентадола и по меньшей мере одного антагониста опиоида, эффективного для улучшения эффективности по меньшей мере одной формы тапентадола, где указанный тапентадол находится в оптимальном или субоптимальном количестве. Предпочтительные антагонисты опиоидов включают налтрексон, налоксон, или налмефен. Эффективность по меньшей мере одной формы тапентадола может быть поддержана, тогда как одно или несколько побочных действий минимизированы без повышения или снижения кумулятивной суточной дозы тапентадола.

Еще другим объектом настоящего изобретения является обеспечение способа минимизации неблагоприятного побочного действия, связанного с введением по меньшей мере формы тапентадола человеку путем введения человеку по меньшей мере формы тапентадола и по меньшей мере одного антагониста опиоида, где указанный тапентадол находится в оптимальном или субоптимальном количестве и указанный антагонист находится в количестве, эффективном для минимизации неблагоприятного побочного действия. Неблагоприятные побочные действия включают, но не ограничиваясь только ими, тошноту, рвоту, головокружение, головную боль, сонливость или зуд.

Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает способ лечения боли у человека путем введения человеку по меньшей мере формы тапентадола, второго аналгезирующего средства, по меньшей мере одного антагониста опиоида, эффективного для улучшения эффективности тапентадола, а также способ лечения боли с по меньшей мере формой тапентадола и минимизации неблагоприятного побочного действия тапентадола у человека путем введения человеку по меньшей мере одной формы тапентадола, второго аналгезирующего средства, и по меньшей мере одного антагониста опиоида, где указанный тапентадол находится в оптимальном или субоптимальном количестве и указанный антагонист присутствует в количестве, эффективном для минимизации неблагоприятного побочного действия.

Одним объектом настоящего изобретения является обеспечение лекарственной формы, которая содержит по меньшей мере одну форму тапентадола, по меньшей мере один антагонист опиоида и второе аналгезирующее средство, где указанный тапентадол находится в оптимальном или субоптимальном количестве и указанный антагонист улучшает эффективность и или уменьшает побочные действия тапентадола.

Одним объектом настоящего изобретения является обеспечение способа лечения боли путем введения лекарственной формы, которая содержит по меньшей мере одну форму тапентадола, по меньшей мере один антагонист опиоида и второе аналгезирующее средство, где указанный тапентадол находится в оптимальном или субоптимальном количестве и указанный антагонист улучшает эффективность и или уменьшает побочные действия тапентадола.

Одним объектом настоящего изобретения является обеспечение лекарственной формы, которая содержит по меньшей мере одну форму тапентадола, по меньшей мере один антагонист опиоида и второе аналгезирующее средство, где указанная лекарственная форма обеспечивает эффективное облегчение боли по меньшей мере в течение приблизительно 12 часов, при введении человеку.

Одним объектом настоящего изобретения является обеспечение способа лечения боли путем введения лекарственной формы, которая содержит по меньшей мере одну форму тапентадола, по меньшей мере один антагонист опиоида и второе аналгезирующее средство, где указанная лекарственная форма обеспечивает эффективное облегчение боли по меньшей мере в течение 12 часов, при введении человеку.

Одним объектом настоящего изобретения является обеспечение лекарственной формы, которая содержит по меньшей мере одну форму тапентадола, по меньшей мере один антагонист опиоида и второе аналгезирующее средство, где указанная лекарственная форма обеспечивает эффективное облегчение боли в течение приблизительно 24 часов, при введении человеку.

Одним объектом настоящего изобретения является обеспечение способа лечения боли путем введения лекарственной формы, которая содержит по меньшей мере одну форму тапентадола, по меньшей мере один антагонист опиоида и второе аналгезирующее средство, где указанная лекарственная форма обеспечивает эффективное облегчение боли в течение приблизительно 24 часов, при введении человеку.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает способ улучшения эффективности по меньшей мере формы тапентадола у человека путем введения человеку лекарственной формы, которая содержит по меньшей мере одну форму тапентадола, по меньшей мере один антагонист опиоида и второе аналгезирующее средство, где указанный тапентадол находится в оптимальном или субоптимальном количестве. Предпочтительные антагонисты опиоидов включают налтрексон, налоксон, или налмефен. Эффективность по меньшей мере одной формы тапентадола может быть поддержана, тогда как одно или несколько побочных действий минимизированы без повышения или снижения кумулятивной суточной дозы тапентадола.

Еще другим объектом настоящего изобретения является обеспечение способа минимизации неблагоприятного побочного действия, связанного с введением по меньшей мере формы тапентадола человеку путем введения человеку лекарственной формы, которая содержит по меньшей мере одну форму тапентадола, по меньшей мере один антагонист опиоида и второе аналгезирующее средство, где указанный тапентадол находится в оптимальном или субоптимальном количестве и указанный антагонист находится в количестве, эффективном для минимизации неблагоприятного побочного действия. Неблагоприятные побочные действия включают, но не ограничиваясь только ими, тошноту, рвоту, головокружение, головную боль, сонливость или зуд.

Другим объектом настоящего изобретения является обеспечение лекарственной формы, которая содержит по меньшей мере одну форму тапентадола, по меньшей мере один антагонист опиоида и второе аналгезирующее средство, где лекарственная форма,

при пероральном введении, обеспечивает профиль побочных явлений, который лучше, чем профиль побочных явлений, возникающий в результате введения лекарственной формы без антагониста опиоида.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает лекарственную форму и способы

- 5 усиления аналгезирующей эффективности тапентадола в комбинации с антагонистом опиоида, и по меньшей мере одним дополнительным лекарственным средством, и/или минимизации его неблагоприятных действий, в особенности его неблагоприятных побочных действий у людей, где один из активных компонентов находится в форме с замедленным высвобождением. Основные неблагоприятные побочные действия
- 10 тапентадола у людей включают головокружение, тошноту, констипацию, головную боль, сонливость, рвоту, зуд, стимуляцию ЦНС, судорожные припадки, астению, диспепсию, диарею, сухость во рту и/или потение.

В определенных предпочтительных вариантах осуществления, второе лекарственное средство выбирают из группы, включающей НПВС, ацетаминофен, аналог ГАМК,

- 15 ингибитор обратного захвата серотонина и норэpineфрина (SNRI), донор оксида азота, ингибирующий циклооксигеназу (COX), антагонист НТ и ингибитор протонной помпы, трамадол, гидроморфон, факселадол, аксомадол, оксикодон, гидрокодон, фентанил, морфин, их фармацевтически приемлемые соли и их смеси. В определенных предпочтительных вариантах осуществления, антагонист опиоида выбирают из группы,
- 20 включающей налтрексон, налоксон, налмефен, их фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения, лекарственная форма содержит по меньшей мере одну форму тапентадола и по меньшей мере один антагонист опиоида, где лекарственная форма представляет собой трансдермальную систему доставки, оральный слизистую систему доставки, лекарственная форма, подходящую для интраназального введения, буккальную систему доставки, инъецируемую лекарственную форму, и твердую пероральную лекарственную форму.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, лекарственные формы включают, но не ограничиваясь только ими, гранулы, сфериоды, пеллеты, системы

- 30 доставки, состоящие из множества частиц, аэрозоли, капсулы, пластиры, таблетки, саше, супспензии с контролируемым высвобождением, или в любой другой подходящей лекарственной форме, включающие такие гранулы, сфериоды, пеллеты или системы доставки, состоящие из множества частиц.

Иллюстрация фигур

- 35 Изобретение иллюстрируется с помощью последующих фигур. Фигуры представлены с целью иллюстрации и они не ограничивают объем изобретения.

На фигуре 1 представлена 4-часовая оценка полного обезболивания (TOTPAR) для тапентадола 50 мг с налоксоном (0,1 мг), с налтрексоном (0,1 мг), и с налмефеном (0,1 мг).

- 40 На фигуре 2 представлена часовая оценка облегчения боли от 0-12, 0-8 и 0-4 часов для тапентадола 50 мг с налоксоном (0,1 мг), с налтрексоном (0,1 мг), и с налмефеном (0,1 мг).

На фигуре 3 представлены изменения А среднего значения оценки облегчения боли через четыре часа, через восемь часов и двенадцать часов тапентадол 50 мг с налоксоном (0,1 мг), с налтрексоном (0,1 мг), и с налмефеном (0,1 мг).

На фигуре 4 представлено сравнение ключевых побочных эффектов, связанных с тапентадолом 50 мг с налоксоном (0,1 мг), с налтрексоном (0,1 мг), и с налмефеном (0,1 мг).

На фигуре 5 представлена 4-часовая оценка полного обезболивания (TOTPAR) для тапентадола с замедленным высвобождением 100 мг с налоксоном (0,1 мг), с налтрексоном (0,1 мг), и с налмефеном (0,1 мг) и комбинация с фиксированной дозой тапентадола с замедленным высвобождением 100 мг и налтрексона 1 мг.

На фигуре 6 представлена часовая оценка облегчения боли от 0-12, 0-8 и 0-4 часов для тапентадола с замедленным высвобождением 100 мг с налоксоном (0,1 мг), с налтрексоном (0,1 мг), и с налмефеном (0,1 мг) и комбинация с фиксированной дозой тапентадола с замедленным высвобождением 100 мг и налтрексона 1 мг.

На фигуре 7 представлены изменения (среднего значения оценки облегчения боли через четыре часа и через восемь часов и двенадцать часов для тапентадола с замедленным высвобождением 100 мг с налоксоном (0,1 мг), с налтрексоном (0,1 мг), и с налмефеном (0,1 мг) и комбинация с фиксированной дозой тапентадола с замедленным высвобождением 100 мг и налтрексона 1 мг).

На фигуре 8 представлено сравнение ключевых побочных эффектов, связанных с тапентадолом с замедленным высвобождением 100 мг с налоксоном (0,1 мг), с налтрексоном (0,1 мг), и с налмефеном (0,1 мг) и комбинация с фиксированной дозой тапентадола с замедленным высвобождением 100 мг и налтрексона 1 мг.

На фигуре 9 представлена 4-часовая оценка полного обезболивания (TOTPAR) для тапентадола 100 мг + напроксена 250 мг с налтрексоном.

На фигуре 10 представлена часовая оценка облегчения боли от 0-12, 0-8 и 0-4 часов для тапентадола 100 мг + напроксена 250 мг с налтрексоном.

На фигуре 11 представлены изменения (среднего значения оценки облегчения боли через четыре часа и через восемь часов и двенадцать часов для тапентадола 100 мг + напроксена 250 мг с налтрексоном).

На фигуре 12 представлено среднее значение изменений оценки VAS боли для тапентадола 100 мг + прегабалина 250 мг с налтрексоном.

На фигуре 13 представлены (среднего значения изменений оценки VAS боли в VAS боли для тапентадола 100 мг + прегабалина 250 мг с налтрексоном).

На фигуре 14 представлена 4-часовая оценка полного обезболивания (TOTPAR) для тапентадола (50 мг) с метилналтрексоном (0,01 мг), с метилналтрексоном (0,1 мг), и с метилналтрексоном (1 мг).

На фигуре 15 представлена часовая оценка облегчения боли от 0-12, 0-8 и 0-4 часов для тапентадола (50 мг) с метилналтрексоном (0,01 мг), с метилналтрексоном (0,1 мг), и с метилналтрексоном (1 мг).

На фигуре 16 представлены изменения (среднего значения оценки облегчения боли через четыре часа, через восемь часов и двенадцать часов для тапентадола (50 мг) с метилналтрексоном (0,01 мг), с метилналтрексоном (0,1 мг), и с метилналтрексоном (1 мг)).

На фигуре 17 представлено сравнение степени констипации, связанной с тапентадолом (50 мг) с метилналтрексоном (0,01 мг), с метилналтрексоном (0,1 мг), и с метилналтрексоном (1 мг).

Подробное описание изобретения

Термины "второе лекарственное средство" или "второе аналгезирующее средство", как используется в настоящем изобретении, обозначают любое лекарственное средство, используемое для облегчения боли, где лекарственное средство выбирают из группы, включающей НПВС, ацетаминофен, аналог ГАМК, ингибитор обратного захвата серотонина и норэпинефрина (SNRI), донор оксида азота, ингибирующий циклооксигеназу (COX), антагонист НТ и ингибитор протонной помпы, трамадол,

гидроморфон, факселадол, аксомадол, оксикодон, гидрокодон, фентанил, морфин, их фармацевтически приемлемые соли и их смеси и различные другие классы лекарственных средств, обычно не рассматриваемые как аналгезирующие средства, используемые для лечения синдромов невропатической боли; они включают трициклические

- 5 антидепрессанты и противосудорожные средства Термин "диапазон полосы" для целей настоящего изобретения определяется как различия измерения растворения в условиях *in vitro* препаратов с контролируемым высвобождением при сравнении с профилем растворения (кривой), полученной для препарата при завершении приготовления покрытого продукта (перед хранением) и профилем растворения, полученной после 10 подвергания покрытого продукта условиям ускоренного хранения, выражаемые в виде изменения в процентах активного компонента, высвобождаемого из покрытого продукта, в любой момент времени для растворения согласно кривым растворения.

Термин "антианалгезия", как используется в настоящей заявке, обозначает способность некоторых эндогенных ответов противодействовать эффектам экзогенного 15 аналгезирующего лекарственного средства.

Термин "повышенная возбудимость", как используется в настоящей заявке, обозначает состояние или условие, которое необычно или чрезвычайно возбуждается под воздействиями лекарственного средства.

Термин "физическая зависимость", как используется в настоящей заявке, относится 20 к состоянию, которое развивается при хроническом использовании лекарственного средства

Термин "переносимость", как используется в настоящей заявке, обозначает обычно используемую физиологическую переносимость или переносимость лекарственного средства, при лечении субъекта с помощью лекарственного средства.

25 Термин "улучшение", как используется в настоящей заявке, обозначает усиление, поддерживание, усовершенствование и способствование, относящиеся к эффективности.

Термин "уменьшение", как используется в настоящей заявке, обозначает ослабление, блокирование, ингибирирование и предотвращение, относящиеся к побочному действию.

Термин "совместное введение", как используется в настоящей заявке, обозначает 30 введение двух соединений пациенту в течение периода 24 часа. Термин включает раздельное введение двух лекарственных средств, каждое из которых содержит одно из соединений, а также одновременное введение, независимо от того, объединены ли два соединения в одном препарате или они вводятся в двух отдельных препаратах.

Термин "агонисты опиоидов или агонисты опиоидов", как используется в настоящей 35 заявке, обозначает любую структуру, которая осуществляет биологическое действие путем воздействия на опиодные рецепторы. Они включают, но не ограничиваясь только ими, агонисты опиоидов, используемые в настоящем изобретении, включая, но не ограничиваясь только ими, алфентанил, аллилпродин, альфапродин, анилеридин, аксомадол, бензилморфин, безитрамид, бупренорфин, буторфанол, клотиазен, кодеин, 40 дезоморфин, дексетроморамид, дезоцин, диампромид, диаморфон, дигидрокодеин, дигидроморфин, дименоксадол, димефептанол, диметилтиамбутен, диоксафетил бутират, дипипанон, эптазоцин, этогептазин, этилметилтиамбутен, этилморфин, этонитазен, фентанил, героин, гидрокодон, гидроморфон, гидроксипетидин, изометадон, кетобемидон, леворфанол, левофенацилморфан, лофентанил, меперидин, мептазинол, 45 метазоцин, метадон, метопон, морфин, мирофин, нарценин, никоморфин, норлеворфанол, норметадон, налорфин, налбуфин, норморфин, норпипанон, опий, оксикодон, оксиморфон, пантопон, пентазоцин, фенадоксон, феноморфан, феназоцин, феноперидин, пиминодин, пиритрамид, профептазин, промедол, проперидин, пропокси芬,

суфентанил, тилидин, тапентадол, аксамадол и трамадол, смеси или соли любых из вышеуказанных соединений.

Термин "бимодально действующие агонисты опиоидов" используется для агонистов опиоидов, которые связываются с и активируют как ингибирующие, так и возбуждающие 5 рецепторы опиоидов на ноцицептивных нейронах, которые опосредуют боль. Активация ингибирующих рецепторов указанными агонистами вызывает аналгезию. Активация возбуждающих рецепторов указанными агонистами обеспечивает анти-аналгезию, повышенную возбудимость, гипералгезию, а также развитие физической зависимости, переносимости и других нежелательных побочных действий.

10 Термин "возбуждающие антагонисты рецепторов опиоидов" используется для опиоидов, которые связываются с и действуют в качестве антагонистов, возбуждая, но не ингибируя рецепторы опиоидов на ноцицептивных нейронах, которые опосредуют боль. То есть, возбуждающие антагонисты рецепторов опиоидов представляют собой 15 соединения, которые связываются с возбуждающими рецепторами опиоидов и селективно блокируют возбуждающие функции рецепторов опиоида ноцицептивных типов DRG нейронов в 1,000-10,000-кратных более низких концентрациях, которые необходимы для блокирования ингибирующих функций рецепторов опиоида на этих нейронах.

10 Термин "лекарственная форма", как используется в настоящей заявке, обозначает фармацевтический препарат или систему, в которую включены дозы лекарственного 20 компонента или активного лекарственного средства. Лекарственная форма желательно будет содержать, например, лекарственную форму с быстрым высвобождением или лекарственную форму с замедленным высвобождением, включая формы с замедленным высвобождением, такие как лекарственная форма с контролируемым осмосом высвобождением, лекарственная форма с контролируемым эрозией высвобождением, 25 лекарственная форма с контролируемым растворением высвобождением, лекарственная форма с контролируемым диффузией высвобождением, матричное ядро с контролируемым высвобождением, матричное ядро с контролируемым высвобождением, покрытое по меньшей мере с один покрытием, замедляющим высвобождение, лекарственная форма, покрытая кишечнорастворимой оболочкой, форма с длительным 30 дозированием, лекарственная форма, окруженная по меньшей мере одной оболочкой с замедленным высвобождением, капсулы, минитаблетки, каплеты, микрочастицы без оболочки, микрочастицы, покрытые оболочкой с замедленным высвобождением, микрочастицы, покрытые оболочкой с отсроченным высвобождением, или любая их комбинация. В контексте настоящей заявки, лекарственные формы, описанные в 35 настоящем изобретении, обозначают лекарственную форму, как определено выше, содержащую эффективное количество тапентадола для лечения пациента, который в этом нуждается.

10 Термин "субоптимальная доза", как используется в настоящей заявке, обозначает дозу, которая находится ниже оптимальной дозы для такого соединения, когда оно используется для лечения с применением только одного соединения.

10 Термин "лечение заболевания", как используется в настоящей заявке, обозначает контролирование и уход за пациентом, у которого развивается заболевание, состояние или нарушение. Целью лечения является борьба с заболеванием, состоянием или нарушением. Лечение включает введение активных соединений для элиминации или 45 контролирования заболевания, состояния или нарушения, а также для облегчения симптомов или осложнений, связанных с заболеванием, состоянием или нарушением.

10 Термин "осмотическая лекарственная форма", "осмотическое средство доставки", "осмотическая лекарственная форма с контролируемым высвобождением" или

"контролируемые осмосом системы с пролонгированным высвобождением", как используется в настоящей заявке, обозначает лекарственные формы, которые принудительно диспергируют весь тапентадол или частично под давлением, создаваемым осмосом, или диффузией жидкости в ядро, которая принудительно диспергирует

5 тапентадол из осмотической лекарственной формы. Термин "осмотическая лекарственная форма", "осмотическое средство доставки" или "с контролируемым высвобождением осмотическая лекарственная форма" также охватывает такие формы, которые желательно покрыты оболочкой по меньшей мере с одним "покрытием с замедленным высвобождением".

10 Термин "предотвращение заболевания", как используется в настоящей заявке, определяется как контрлирование и наблюдение особи с риском развития заболевания перед клиническим началом заболевания. Целью предотвращения является борьба с развитием заболевания, состояния или нарушения, и включает введение активных соединений для предотвращения или задержки начала симптомов или осложнений и 15 для предотвращения или задержки развития родственных заболеваний, состояний или нарушений.

15 Термин "боль и состояний, связанных с болью", как используется в настоящей заявке, определяется как любая боль вследствие медицинских состояний, включая невропатическую боль, остеоартрит, ревматоидный артрит, фибромиалгия, и боль в 20 спине, мышечноскелетная боль, анкилозирующий спондилоартрит, юношеский ревматоидный артрит, мигрень, зубная боль, боли в области живота, ишемическая боль, послеоперационная боль или боль вследствие анестезирующего или хирургического состояния Термин "материал с пролонгированным высвобождением", как представлено во внутренней твердой корпускулярной фазе и наружной твердой непрерывной фазе, 25 относится к одному или нескольким гидрофильным полимерам и/или одному или нескольким гидрофобным полимерам и/или одному или нескольким гидрофобным материалам других типов, таким как, например, один или несколько восков, жирных спиртов и/или сложных эфиров жирных кислот. "Материал с пролонгированным высвобождением", который присутствует во внутренней твердой корпускулярной фазе, 30 может быть одинаковым или отличаться от "материала с пролонгированным высвобождением", присутствующим в наружной твердой непрерывной фазе.

30 Термин "ингибитор протонной помпы", как используется в настоящей заявке, обозначает любой активный агент, который блокирует ферментативную систему водород/калиевая аденоцинтрифосфатаза (H^+/K^+ АТФаза) обкладочной клетки 35 желудка, включая омепразол, ланзопразол, эзомепразол, пантопразол и рабепразол.

Термин "5-HT агонисты", как используется в настоящей заявке, обозначает лекарственные средства, которые действуют на 5-HT рецептор, включая суматриптан, ризатриптан, золмитриптан, алмотриптан и фроватриптан.

40 Термин "с медленным высвобождением" в настоящей заявке относится к любому высвобождению из препарата, которое отличается от быстрого высвобождения, где высвобождение активного компонента является медленными по своему характеру. Это включает различные термины, которые используются взаимозаменяющими в фармацевтическом контексте, такие как пролонгированное высвобождение, отсроченное высвобождение, замедленное высвобождение, контролируемое высвобождение, 45 регулируемое по времени высвобождение, специфическое высвобождение, пролонгированное высвобождение и целевое высвобождение и др.

Покрытие "с быстрым высвобождением", как используется в настоящей заявке, обозначает покрытие, которое по существу или значительно не оказывает влияния на

скорость высвобождение тапентадола из лекарственной формы в условиях *in vitro* или *in vivo*. Наполнители, содержащие покрытие с быстрым высвобождением, не обладают существенным контролируемым высвобождением, набухающими, эрозирующими, растворяющими, или эрозирующими и набухающими свойствами, что обозначает, что

5 состав покрытия не оказывает существенного влияния на скорость высвобождения тапентадола.

Термин "контролируемое высвобождение", как используется в настоящей заявке, обозначает в значительной степени поэтапную скорость высвобождения в первой однократной лекарственной форме с контролируемым высвобождением или что по

10 меньшей мере форма контролируемо высвобождает существенно контролируемым образом за единицу времени в условиях *in vivo*. Скорость высвобождения лекарственного средства контролируется характерными особенностями лекарственной формы и/или в комбинации с физиологическими условиями или условиями окружающей среды, а не только физиологическими условиями или условиями окружающей среды.

15 Термин "лекарственные формы с контролируемым высвобождением" или лекарственные формы, которые проявляют "контролируемое высвобождение" тапентадола, как используется в настоящей заявке, обозначает лекарственные формы, вводимые один раз в сутки, которые высвобождают лекарственное средство с относительно постоянной скоростью и обеспечивают концентрации лекарственного

20 средства в плазме крови, которые остаются существенно постоянные в течение периода времени в пределах терапевтического диапазона активного лекарственного средства приблизительно в течение 24-часового периода.

25 Термин "лекарственные формы с замедленным высвобождением" или лекарственные формы, которые проявляют "замедленное высвобождение" лекарственного средства, как используется в настоящей заявке, обозначает лекарственные формы, вводимые один раз в сутки, которые обеспечивают высвобождение лекарственного средства, достаточное для обеспечения терапевтической дозы после введение, и затем постепенное

30 высвобождение в течение удлиненного периода времени, таким образом, что лекарственная форма с замедленным высвобождением обеспечивает терапевтические преимущества в течение 24-часового периода.

35 Термин "лекарственные формы с пролонгированным высвобождением" или лекарственные формы, которые проявляют "пролонгированное высвобождение" лекарственного средства, как используется в настоящей заявке, обозначает лекарственные формы, вводимые один раз в сутки, которые высвобождают лекарственное средство медленно, таким образом, что концентрации лекарственного

40 средства в плазме крови поддерживаются на терапевтическом уровне в течение удлиненного периода времени таким образом, что лекарственная форма с замедленным высвобождением обеспечивает терапевтические преимущества в течение 24-часового периода.

45 Термин "форма, состоящая из множества частиц" или "микрочастица", как используется в настоящей заявке, обозначает лекарственное средства, содержащие множество единиц, такое как, например, микросфера, сферические частицы, микрокапсулы, частицы, микрочастицы, гранулы, сфериды, шарики, пеллеты, или сферулы.

50 Термин "лекарственные формы с пролонгированным высвобождением" или лекарственные формы, которые проявляют "пролонгированное высвобождение" лекарственного средства, как используется в настоящей заявке, обозначает лекарственные формы, вводимые один раз в сутки, которые обеспечивают

лекарственного средства в течение более длительного периода времени, чем из лекарственной формы с быстрым высвобождением и которые обеспечивают терапевтическое преимущество в течение 24-часового периода.

Термин "биоэквивалентность" определяется в настоящей заявке как приблизительно

- 5 90% или больше вероятность, что биологическая доступность (AUC) тапентадола, как определяется с помощью стандартных методов, составляет от приблизительно 80 до приблизительно 125% второй перорально вводимой лекарственной формы, содержащей такую же дозу тапентадола и что существует приблизительно 90% или большая вероятность, что максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) тапентадола, что
- 10 измеряется с помощью стандартных методов, составляет от приблизительно 80 до приблизительно 125% второй перорально вводимой лекарственной формы.

Термин "FDA нормативы" относится к нормативам Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence Studies (Нормативы относительно исследований промышленной биодоступности и биоэквивалентности), утвержденные US Food and Drug Administration
15 (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США) на время подачи настоящей патентной заявки.

Термин "кандидат для замедленного высвобождения" охватывает все характеристики лекарственного средства, которые делают его кандидатом для приготовления его в виде лекарственного препарата в форме с пролонгированным высвобождением, такие
20 как короткий период полувыведения и являющееся следствием дозирование более одного раза в сутки, продукт с одноразовой дозой, вводимый пролонгированным образом для достижения лучших клинических результатов и избегания побочных действий, связанных с быстрым высвобождением и др.

- 25 Термин "лекарственные формы с отсроченным высвобождением" или лекарственные формы, которые проявляют "отсроченное высвобождение" лекарственного средства, как используется в настоящей заявке, обозначает лекарственные формы, вводимые один раз в сутки, которые существенно не высвобождают лекарственное средство сразу после введения, а высвобождают в более поздний период времени. Лекарственные формы с отсроченным высвобождением обеспечивают временную задержку перед
- 30 началом абсорбции лекарственного средства. Такие лекарственные формы желательно будут покрыты оболочкой с отсроченным высвобождением. Эта временная задержка обозначается как "время запаздывания" и отличается от термина "время с начала высвобождения", который характеризует латентность, то есть время, необходимое для достижения лекарственным средством минимальной эффективной концентрации.

- 35 Термин "сбрасывание дозы", как используется в настоящей заявке, обозначает непредусмотренное колебание высвобождения лекарственного средства, например, быстрое высвобождение лекарственного средства в течение короткого периода времени независимо от причины.

- 40 "Лекарственные формы с усиленной абсорбцией" или лекарственные формы, которые проявляют "усиленную абсорбцию" лекарственного средства, как используется в настоящей заявке, обозначает лекарственные формы, который при воздействии аналогичных условий, будут проявлять более высокое высвобождение и/или более высокую абсорбцию лекарственного средства по сравнению с другими лекарственными формами с идентичным или более высоким количеством лекарственного средства.

- 45 Термин "связующее средство", как используется в настоящем описании, относится к любому общепринятыму известному фармацевтически приемлемому связующему, такому как поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, этилцеллюлоза,

полиметакрилат, поливиниловый спирт, воски и другие. Также можно использовать смеси вышеуказанных связующих средств. Предпочтительными связующими средствами являются водорастворимые вещества, такие как поливинилпирролидон, который имеет средний молекулярный вес от 25,000 до 3,000,000. Связующее средство может содержать 5 приблизительно от 0 до приблизительно 40% общего веса ядра и предпочтительно от приблизительно 3% до приблизительно 15% общего веса ядра. В одном варианте осуществления, применение связующего средства в ядре является необязательным.

10 Термин "фармацевтически приемлемое производное" обозначает различные фармацевтически эквивалентные изомеры, энантиомеры, соли, гидраты, полимормы, сложные эфиры и дртапентадола.

15 Термин "лекарственные формы с модифицированным высвобождением" или лекарственные формы, которые проявляют "модифицированное высвобождение" лекарственного средства, как используется в настоящей заявке, обозначает лекарственные формы, характеристики высвобождения лекарственного средства из которого в течение времени и/или локализации созданы для выполнения терапевтических или благоприятных целей, которые не предоставляются лекарственными формами с быстрым высвобождением. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением или лекарственные формы обычно создаются для обеспечения быстрого повышения концентрации лекарственного средства в плазме крови, которая 20 остается по существу постоянной в терапевтическом диапазоне лекарственного средства по меньшей мере в течение 24-часового периода. Альтернативно, лекарственные формы с модифицированным высвобождением желательно создаются для обеспечения быстрого повышения концентрации лекарственного средства в плазме крови, хотя она может не оставаться постоянной, снижаясь в таком темпе, что концентрация в плазме крови 25 остается в терапевтическом диапазоне по меньшей мере в течение 24-часового периода.

Термин "терапевтически эффективное количество" обозначает количество, которое вызывает биологическую ответную реакцию у млекопитающего, включая субоптимальное количество.

30 Термин "гидрофильные полимеры", как используется в настоящем описании, включает, но не ограничиваясь только ими, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, натрия, карбоксиметил - целлюлоза, карбоксиметилцеллюлоза кальция, альгинат аммония, альгинат натрия, альгинат калия, альгинат кальция, альгинат пропиленгликоля, альгиновая кислота, поливиниловый спирт, повидон, карбомер, пектат калия, пектинат калия, и др.

35 Термин "гидрофобные полимеры", как используется в настоящем описании, включает, но не ограничиваясь только ими, этилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, сополимер аммонийметакрилат (Эудрагит RL.TM. или Эудрагит RS.TM.), сополимер метакриловой кислоты (Эудрагит L.TM. или Эудрагит S.TM.), сополимер сложный этиловый эфир метакриловой кислоты-акриловой кислоты (Эудрагит L 100-5.TM.), 40 нейтральный сополимер сложный эфиры метакриловой кислоты (Эудрагит NE 30D.TM.), сополимер сложные эфиры диметиламиноэтилметакрилат-метакриловой кислоты (Эудрагит E 100.TM.), сополимеры винил-метиловый эфир /малефиновый ангидрид, их соли и сложные эфиры (Gantrez.TM.) и др.

45 "Тапентадол", как используется в настоящей заявке, обозначает по меньшей мере одну форму тапентадола, выбранную из основания тапентадола, индивидуальных оптически активных энантиомеров тапентадола, таких как например, (+) или (-) формы тапентадола, их рацемические смеси, активные метаболиты, их фармацевтически приемлемые соли, такие как, например, соли присоединения кислоты или соли

присоединения основания тапентадола. Кислоты, которые обычно используются для образования солей присоединения кислоты, представляют собой неорганические кислоты, такие как, например, соляная кислота, бромистоводородная кислота, иодистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, и другие, и

5 органические кислоты, такие как n-толуолсульфоновая, метансульфоновая кислота, щавелевая кислота, n-бромфенилсульфоновая кислота, угольная кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, уксусная кислота, и другие. Примерами таких фармацевтически приемлемых солей являются сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, фосфат, моногидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат,

10 пирофосфат, хлорид, бромид, йодид, ацетат, пропионат, деканоат, каприлат, акрилат, формиат, изобутилат, капронат, гептаноат, пропиолат, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себацат, фумарат, малеат, бутин-1,4-диоат, гексин-1,6-диоат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксибензоат, метоксибензоат, фталат, сульфонат, ксилолсульфонат, фенилацетат, фенилпропионат, фенилбутират, цитрат,

15 лактат, g-гидроксибутират, гликолат, тартрат, метансульфонат, пропансульфонат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, манделат и другие. Соли присоединения оснований включают те соли, которые являются производными неорганических оснований, такие как, например, гидроксиды, карбонаты, бикарбонаты аммония или щелочных или щелочноземельных металлов, и другие. Такие основания, пригодные

20 для приготовления солей в соответствии с настоящим изобретением, следовательно, включают гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид аммония, карбонат калия, карбонат натрия, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, гидроксид кальция, карбонат кальция, и другие.

"Оболочка с быстрым высвобождением", как используется в настоящей заявке,

25 обозначает оболочку, которая не оказывает существенного или заметного влияния на скорость высвобождения лекарственного средства из лекарственной формы в условиях *in-vitro* или *in-vivo*. Наполнители, содержащие оболочку с быстрым высвобождением, не обладают существенными свойствами контролируемого высвобождения, набухания, эрозии, растворения, или эрозирующих и набухающих свойств, что обозначает, что

30 состав оболочки не оказывает существенного влияния на скорость высвобождения лекарственного средства.

Термин "осмотическая лекарственная форма", "осмотическое средство доставки", "осмотическая лекарственная форма с контролируемым высвобождением" или "контролируемые осмосом системы с пролонгированным высвобождением", как

35 используется в настоящей заявке, обозначает лекарственные формы, которые принудительно высвобождают лекарственное средство полностью или частями под давлением, создаваемым осмосом или диффузией жидкости в ядро, что принуждает лекарственное средство высвобождаться из осмотической лекарственной формы. Термин "осмотическая лекарственная форма", "осмотическое средство доставки" или

40 "осмотическая лекарственная форма с контролируемым высвобождением" также охватывает такие формы, которые желательно будут покрыты по меньшей мере одной "оболочкой с замедленным высвобождением".

Другие гидрофобные материалы, которые могут применяться во внутренней твердой корпускулярной фазе и/или наружной твердой непрерывной фазе, включают, но не

45 ограничиваясь только ими, воски, такие как пчелиный воск, карнаубский воск, микрокристаллический воск, и озокерит; жирные спирты, такие как цетостеариловый спирт, стеариловый спирт; цетиловый спирт миристиловый спирт и др.; и сложные эфиры жирных кислот, такие как глицерил моностеарат, глицеролмоноолеат,

ацетилированные моноглицериды, тристеарин, трипальмитин, цетиловые сложноэфирные воски, глицерил пальмитостеарат, глицерил бехенат, гидрогенизированное касторовое масло, и др.

Настоящее изобретение обеспечивает пероральную лекарственную форму, которая

- 5 содержит по меньшей мере одну форму тапентадола, и по меньшей мере один антагонист, где указанный антагонист улучшает эффективность указанного агониста опиоида и уменьшает неблагоприятные побочные действия указанного агониста опиоида. Это достигается путем помещения одного или нескольких антагонистов тапентадола в лекарственный состав активного средства фармацевтического продукта
- 10 таким образом, что указанный антагонист становится биодоступным только достаточно для улучшения эффективности тапентадола.

Данная пероральная лекарственная форма содержит оптимальное или субоптимальное количество по меньшей мере одной формы тапентадола, и по меньшей мере один антагонист, где указанный антагонист улучшает эффективность тапентадола и уменьшает неблагоприятные побочные действия тапентадола, и указанная лекарственная форма обеспечивает эффективное клиническое облегчение по меньшей мере в течение приблизительно 12 часов при введении человеку.

Данная пероральная лекарственная форма содержит оптимальное или субоптимальное количество по меньшей мере одной формы тапентадола, и по меньшей мере один антагонист, где указанный антагонист улучшает эффективность тапентадола и уменьшает неблагоприятные побочные действия тапентадола, и указанная лекарственная форма обеспечивает эффективное клиническое облегчение вплоть до приблизительно 24 часов при введении человеку.

Настоящее изобретение обеспечивает способ введения пероральной лекарственной

- 25 формы, которая содержит оптимальное или субоптимальное количество по меньшей мере одной формы тапентадола, и по меньшей мере один антагонист, где указанный антагонист улучшает эффективность тапентадола и уменьшает неблагоприятные побочные действия тапентадола. Этого достигают путем помещения одного или нескольких антагонистов тапентадола с лекарственный состав или совместного введения
- 30 с тапентадолом и или вторым аналгезирующим средством таким образом, что указанный антагонист становится биодоступным только достаточно для улучшения эффективности тапентадола.

Настоящее изобретение обеспечивает способ введения пероральной лекарственной формы, которая содержит оптимальное или субоптимальное количество по меньшей мере одной формы тапентадола, и по меньшей мере один антагонист, где указанный антагонист улучшает эффективность тапентадола и уменьшает неблагоприятные побочные действия тапентадола, и указанная лекарственная форма обеспечивает эффективное клиническое облегчение по меньшей мере в течение 12 часов при введении человеку.

- 40 Настоящее изобретение обеспечивает способ введения пероральной лекарственной формы, которая содержит оптимальное или субоптимальное количество по меньшей мере одной формы тапентадола, и по меньшей мере один антагонист, где указанный антагонист улучшает эффективность тапентадола и уменьшает неблагоприятные побочные действия тапентадола, и указанная лекарственная форма обеспечивает
- 45 эффективное клиническое облегчение вплоть до приблизительно 24 часов при введении человеку.

Другим объектом настоящего изобретения является обеспечение лекарственной формы, которая содержит по меньшей мере одну форму тапентадола, и по меньшей

мере один антагонист опиоида, где лекарственная форма, при пероральном введении, обеспечивает профиль побочных явлений, который лучше, чем профиль побочных явлений, возникающий в результате введения лекарственной формы без антагониста опиоида.

5 Другим объектом настоящего изобретения является обеспечение лекарственной формы, которая содержит по меньшей мере одну форму тапентадола, и по меньшей мере один антагонист опиоида, где лекарственная форма, при пероральном введении, обеспечивает меньшую частоту возникновения головокружения или вертиго, чем будет возникать в результате введения лекарственной формы без антагониста опиоида.

10 В одном варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает лекарственную форму, которая содержит по меньшей мере одну форму тапентадола, и по меньшей мере один антагонист опиоида, где лекарственная форма, при пероральном введении, обеспечивает меньшую частоту возникновения тошноты, чем будет возникать в результате введения лекарственной формы без антагониста опиоида.

15 В одном варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает лекарственную форму, которая содержит по меньшей мере одну форму тапентадола, и по меньшей мере один антагонист опиоида, где лекарственная форма, при пероральном введении, обеспечивает меньшую частоту возникновения рвоты, чем будет возникать в результате введения лекарственной формы без антагониста опиоида.

20 В одном варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает лекарственную форму, которая содержит по меньшей мере одну форму тапентадола, и по меньшей мере один антагонист опиоида, где лекарственная форма, при пероральном введении, обеспечивает меньшую частоту возникновения головной боли, чем будет возникать в результате введения лекарственной формы без антагониста опиоида.

25 В одном варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает лекарственную форму, которая содержит по меньшей мере одну форму тапентадола и антагонист опиоида, где лекарственная форма содержит от приблизительно 25 до приблизительно 800 мг одной формы тапентадола.

Лекарственные формы согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваясь только ими, трансдермальную систему доставки, оральную слизистую систему доставки, композицию для интраназального введения, композицию для инъекции, и твердую пероральную композицию.

Настоящее изобретение является уникальным, поскольку тапентадол присутствует на таком уровне, что антагонист опиоида обладает селективным антагонистическим действием на возбуждающие, но не ингибирующие рецепторы опиоидов. Тем не менее, так как лекарственная форма согласно настоящему изобретению имеет антагонист опиоида, осуществляющий двойственную роль на улучшение эффективности и уменьшение неблагоприятных побочных действий тапентадола, агонист опиоида становится эффективным, когда вводится в уменьшенных дозах, что другими словами

40 должно являться суб-аналгезирующим. Может быть возможным достижение аналгезирующего эффекта с 10-100 раз меньшими дозами по меньшей мере одного бимодально действующего тапентадола с возбуждающими антагонистами рецепторов опиоидов согласно изобретению, чем при отдельном введении тапентадола. Это достигается благодаря тому, что возбуждающие антагонисты рецепторов опиоидов

45 могут улучшать эффективность путем уменьшения антианалгезирующих возбуждающих побочных действий тапентадола. Следовательно, в определенных предпочтительных вариантах осуществления согласно изобретению, тапентадол, включенный в лекарственную форму, доставляется в количестве, которое меньше, чем количество, в

котором он обычно вводится для осуществления аналгезирующего эффекта. В определенных вариантах осуществления согласно изобретению, тапентадол доставляется таким образом, что количество тапентадола, включенную в лекарственную форму, составляет, например, от приблизительно 10 до приблизительно 100 раз меньше, чем количество тапентадола, которое обычно дозируется в течение интервала дозирования.

Антагонисты опиоидов, которые можно использовать, включают, но не ограничиваясь только ими, налоксон, налтрексон, дипренорфин, эторфин, дигидроэторфин, налинефен, циклазацин, леваллорфан, их фармацевтически приемлемые соли и их смеси. В определенных указанных вариантах осуществления, антагонист опиоида представляет собой налоксон или налтрексон.

В одном предпочтительном варианте осуществления, соотношение агониста опиоида, такого как тапентадол, к антагонисту опиоида составляет 1:3. Таким образом, антагонист опиоида присутствует в три раза большем количестве, чем агонист опиоида. Это соотношение приспосабливается таким образом, чтобы антагонист опиоида осуществлял двойственные роли усиления аналгезирующей эффективности агониста опиоида, такого как тапентадол, и ослабления побочных действий, и также предотвращал его злоупотребление, всякий раз при регулировании дозированной формы.

В других вариантах осуществления, пероральная лекарственная форма с замедленным высвобождением обеспечивает состав, содержащий тапентадол и антагонист опиоида, высвобождаемый в течение периода времени, таким образом, что когда лекарственная форма вводится человеку, то уровни тапентадола в крови поддерживаются в течение периода дозирования на терапевтически эффективном уровне, и антагониста на уровне, достаточном для снижения побочных действий, связанных с тапентадолом, но недостаточном для отрицания аналгезирующего действия тапентадола. Соотношение тапентадола до антагониста составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 5000:1 по весу, более предпочтительно от приблизительно 50:1 до 1000:1 и еще предпочтительно от приблизительно 50:1 до приблизительно 500:1 В других предпочтительных вариантах осуществления изобретения, вводимое количество антагониста рецептор опиоида составляет от приблизительно 100 до приблизительно 10000 раз меньше, чем вводимое количество агониста опиоида.

Пероральные лекарственные формы с замедленным высвобождением в соответствии с настоящим изобретением могут быть приготовлены в виде лекарственного препарата в соответствии со стандартными методами, доступными специалисту в данной области техники. Например: таблетки с замедленным высвобождением содержат тапентадол и антагонист в матриксе с замедленным высвобождением. Матрикс с замедленным высвобождением согласно настоящему изобретению может включать гидрофильные и/или гидрофобные материалы, такие как смолы, простые эфиры целлюлозы, акриловые полимеры, материалы, имеющие происхождение из белков; этот перечень не является исчерпывающим, и можно применять любой фармацевтически приемлемый гидрофобный материал или гидрофильный материал, который способен придавать тапентадолу замедленное высвобождение. Гидрофобный материал в предпочтительном варианте осуществления включает фармацевтически приемлемый акриловый полимер, включая, но не ограничиваясь только ими, сополимеры акриловой кислоты и метакриловой кислоты, сополимеры метил метакрилат, этоксиэтил метакрилаты, цианоэтил метакрилат, поли(акриловой кислоты), поли(метакриловой кислоты), сополимер алкиламида и метакриловой кислоты, поли(метил метакрилат), полиметакрилат, поли(метил метакрилат)сополимер, полиакриламид, сополимер

аминоалкил метакрилат, сополимеры поли(метакриловой кислоты ангидрид), и глицидил метакрилата. Для достижения желательного профиля высвобождения, может быть необходимым использовать комбинацию двух сополимеров.

В настоящем изобретении используются алкилцеллюлозы до достижения

- 5 желательного профиля высвобождения. В одном варианте осуществления, составы, в которых использована этилцеллюлоза, специалистом в данной области техники легко могут быть заменены альтернативным материалом и такие замены охватываются настоящим изобретением. Коммерчески доступные водные дисперсии этилцеллюлозы представляют собой Aquacoat.R® или Surelease.R®, приготовленные в соответствии со
- 10 стандартной техникой. Они необязательно могут быть смешаны с пластификатором перед их применением в оболочке. Примерами подходящих пластификаторов для акриловых полимером согласно настоящему изобретению являются, но не ограничиваясь только ими, сложные эфиры лимонной кислоты, такие как триэтил цитрат NF XVI, трибутил цитрат, дибутил фталат, и возможно 1,2-пропиленгликоль. Другие
- 15 пластификаторы, которые могут быть пригодными для усиления эластичности пленок, образованных из акриловых пленок, таких как Эудрагит.R® RL/RS лаковые растворы, включают полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, диэтил фталат, касторовое масло, и триацетин. Предпочтительным пластификатором согласно настоящему изобретению в водных дисперсиях является триэтил цитрат.

20 В настоящем изобретении предусмотрено применение пленочных покрытых, в комбинации с другими, для достижения желательной скорости высвобождения в условиях *in vitro*. Составы покрытий с замедленным высвобождением согласно настоящему изобретению также могут включать компоненты, такие как вспомогательные вещества покрытий, которые являются нетоксичными, инертными, и без клея.

25 Лекарственные формы, согласно настоящему изобретению, содержащие тапентадол и антагонист опиоида, необязательно могут быть покрыты одним или несколькими материалами для контроля высвобождения агониста опиоида, защищенного в составе. В варианте осуществления настоящего изобретения, обеспечиваются составы, покрытые оболочкой, для осуществления либо pH-зависимого или pH-независимого

- 30 высвобождения, при воздействии желудочного сока. Применение pH-чувствительных покрытий служит для высвобождения тапентадола в целевых участках желудочно-кишечного тракта, таким образом, что можно обеспечивать профиль абсорбции по меньшей мере от приблизительно восьми часов вплоть до приблизительно двадцати четырех часов клинического эффекта для пациента. Тем не менее, когда используют
- 35 pH-нечувствительное покрытие, то покрытие готовят таким образом, чтобы способствовать оптимальному высвобождению тапентадола независимо от изменений pH в желудочно-кишечном тракте. Также представляется возможным приготавливать препараты согласно настоящему изобретению таким образом, чтобы порция дозы высвобождалась в одном целевом участке желудочно-кишечного тракта, а оставшаяся
- 40 доза высвобождалась в другом целевом участке желудочно-кишечного тракта, таком как тонкий кишечник.

45 В составах в соответствии с настоящим изобретением, в которых используются чувствительные к значению pH покрытия, можно использовать, в частности, такие компоненты, так шеллак, ацетат фталат целлюлозы (CAP), поливинил ацетат фталат (PVAP), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, и сополимеры сложных эфиров метакриловой кислоты, зеин, и другие. Они представляют собой семейство сополимеров, синтезированных из диэтиламиноэтил метакрилата и других нейтральных сложных метакриловых эфиров, которые являются коммерчески доступными, такие как Эудрагит

R® от Rohm Tech, Inc. Существуют различные типы Эудрагит R®, которые набухают при различных значениях pH, и другие типы, такие как Эудрагит R® RL и Эудрагит RS®, хотя и способны набухать в воде, являются нечувствительными к изменению pH в лекарственной форме.

- 5 В определенных предпочтительных вариантах осуществления, субстрат в шарике ядра таблетки или матриксной частице, содержащей комбинацию тапентадола и антагониста опиоида, покрывают оболочкой с гидрофобным материалом, таким как алкилцеллюлоза или акриловый полимер или их комбинация. Покрытие в соответствии с настоящим изобретением могут представлять собой органический или водный раствор
- 10 или дисперсию и в пределах от приблизительно 2 до приблизительно 25% веса субстрата для достижения желательного профиля замедленного высвобождения.

Композиция в соответствии с изобретением может быть представлена, например, в виде гранул, сферидов, пеллет, систем доставки, состоящих из множества частиц, капсул, пластырей таблеток, саше, супензий с контролируемым высвобождением, или

- 15 в любой другой подходящей лекарственной форме, включающей такие гранулы, сфериды, пеллеты или системы доставки, состоящие из множества частиц.

Один или несколько активных компонентов комбинации в соответствии с настоящим изобретением подходящее может быть инкорпорировано в матрикс. Это может быть любой матрикс, известный специалисту в данной области техники, что обеспечивает

- 20 замедленное высвобождение тапентадола в течение по меньшей мере двадцати четырех часового периода и предпочтительно, что обеспечивает скорости растворения в условиях *in-vitro* и скорости абсорбции в условиях *in vivo* для тапентадола в пределах терапевтически эффективных интервалов. В комбинации в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно можно использовать матрикс с замедленным
- 25 высвобождением. Альтернативно, можно использовать матрикс с нормальным высвобождением, имеющим оболочку, которая обеспечивает замедленное высвобождение тапентадола.

Матрикс с замедленным высвобождением, используемый в комбинации согласно настоящему изобретению, также может содержать другие фармацевтически приемлемые

- 30 компоненты, которые являются общепринятыми в фармацевтике, такие как разбавители, смазывающие вещества, связующие вещества, гранулирующие вспомогательные вещества, красители, ароматизаторы, поверхностно-активные вещества, регуляторы pH, противоприлипители и скользящие вещества, например дибутилсебацинат, гидроксид аммония, олеиновая кислота и коллоидный диоксид кремния. Для приготовления этой
- 35 комбинации можно использовать любой известный разбавитель, например, микрокристаллическую целлюлозу, лактозу и дикальций фосфат. Подходящие смазывающие вещества представляют собой, например, стеарат магния и натрий стеарил фумарат. Подходящими связующими средствами являются, например, гидроксипропил метилцеллюлоза, поливидон и метилцеллюлоза. Подходящими дезинтегриирующими
- 40 средствами являются крахмал, натрий крахмал гликолят, кросповидон и кроскармеллоза натрия.

Поверхностно-активные вещества, которые пригодны для настоящего изобретения, представляют собой Полоксамер 188.RTM, полисорбат 80 и натрий лаурил сульфат. Подходящими поточными средствами согласно настоящему изобретению являются

- 45 тальк коллоидный безводный диоксид кремния. Аналогичным образом, подходящими водорастворимыми полимерами, которые можно использовать для приготовления матрикса, являются полиэтиленгликоли с молекулярным весом в интервале от 1000 до 6000. Комбинация, содержащая тапентадол с замедленным высвобождением в

соответствии с изобретением, подходяще может быть покрыта пленочным покрытием, используя любой материал для нанесения пленочного покрытия, общепринятый в фармацевтике, но предпочтительно используют водное пленочное покрытие.

Пероральная лекарственная форма согласно настоящему изобретению также может

- 5 включать, дополнительно к тапентадолу и антагонисту, второе аналгезирующее средство, которое может быть или не быть синергетическим с тапентадолом. Второе аналгезирующее средство выбирают из группы, включающей НПВС, ацетаминофен, аналог ГАМК, ингибитор обратного захвата серотонина и норэpineфрина (SNRI), донор оксида азота, ингибирующий циклооксигеназу (COX), антагонист НТ и ингибитор
- 10 протонной помпы, трамадол, гидроморфон, факселадол, аксомадол, оксикодон, гидрокодон, фентанил, морфин, их фармацевтически приемлемые соли и их смеси. Они включают любое лекарственное средство, используемое для облегчения боли, включая парацетамол (ацетаминофен), ибупрофен, диклофенак, напроксен, беноксапрофен, флурубипрофен, фенопрофен, флубуфен, кетопрофен, индопрофен, пиропрофен,
- 15 карпрофен, оксизорбин, промапрофен, муропрофен, триоксапрофен, супрофен, аминопрофен, тиапрофеновую кислоту, флуопрофен, буклоксовую кислоту, индометацин, сулиндак, толметин, зомепирак, тиопинак, зидометацин, асеметацин, фентиазак, клиданак, окспинак, мефенаминовую кислоту, меклофенаминовую кислоту, флуфенаминовую кислоту, нуфлиминовую кислоту, толфенаминовую кислоту,
- 20 дифлуризал, флуфенизал, пироксикам, судоксикам или изоксикам, и другие. Пригодные дозировки этих лекарственных средств хорошо известны специалисту в данной области техники. Другие классы лекарственных средств, которые обычно не относят к аналгезирующим средствам, используют для лечения невропатических болевых синдромов; они включают трициклические антидепрессанты и противосудорожные
- 25 средства. Кроме того, дополнительные лекарственные средства включают противокашлевые средства, отхаркивающее средство, противоотечное средство, противогистаминные лекарственные средства, местные анестетики, и другие типы.

В определенных предпочтительных вариантах осуществления согласно изобретению, пероральная лекарственная форма с замедленным высвобождением содержит

- 30 тапентадол и антагонист опиоида в комбинации с ацетаминофеном. Представляется возможным, что препараты с замедленным высвобождением, приготовленные в соответствии с настоящим изобретением, включают большой интервал дозировок ацетаминофена, хорошо известных специалисту в данной технике, например, доза, чем 50-650 мг, но эта доза будет высвобождаться замедленным образом в течение более
- 35 длительного периода больше 8 часов или более.

Комбинации согласно настоящему изобретению могут содержать матрикс с нормальным высвобождением, имеющий оболочку с замедленным высвобождением. Предпочтительно комбинация содержит покрытые пленкой сфериды, содержащий активный компонент и сферонизирующее средство. Сферонизирующее средство может

- 40 представлять собой любой подходящий фармацевтически приемлемый материал, который может быть сферонизирован совместно с активным компонентом с образованием сферидов. Предпочтительным сферонизирующим средством согласно настоящему изобретению является микрокристаллическая целлюлоза. Используемая микрокристаллическая целлюлоза подходяще может представлять собой, например, Avicel PH 101 или Avicel PH 102 (торговые марки, FMC Corporation). Сфериды необязательно могут содержать другие фармацевтически активные компоненты, общепринятые в области фармацевтики, такие как связующие, наполнители и красители. Подходящие связующие могут включать водорастворимые полимеры, водорастворимые
- 45

гидроксиалкилцеллюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, или водонерастворимые полимеры (которые также могут обладать свойствами контролируемого высвобождения), такие как акриловые полимеры или сополимеры, например, этилцеллюлоза. Подходящие наполнители включают лактозу.

5 Сфериоды покрыты материалом, который позволяет высвободиться активному компоненту с низкой скоростью в водной среде. Подходящие материалы для нанесения покрытий с замедленным высвобождением, которые могут использоваться в настоящем изобретении, включают водорастворимые воски и полимеры, такие как полиметилакрилаты (например, полимеры Эудрагит) или водонерастворимые

10 целлюлозы, в особенности этилцеллюлоза. Необязательно, могут быть включены водорастворимые полимеры, такие как поливинилпирролидон, или водорастворимые целлюлозы, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза или гидроксипропилцеллюлоза. Необязательно могут быть добавлены другие водорастворимые агенты, такие как полисорбат 80.

15 Кроме того, в альтернативном варианте осуществления, средство, улучшающее течение, также может быть включено в мембрану или покрытие с замедленным высвобождением может включать один из вышеописанных полимеров. Средство, улучшающее течение, может повышать объем жидкости, впитываемое в ядро, для предоставления возможности лекарственной форме диспергировать по существу весь

20 тапентадол через проток и/или пористую мембрану. Средство, улучшающее течение, может представлять собой водорастворимый материал или кишечнорастворимый материал. Примеры предпочтительных материалов, которые пригодны в качестве усилителей течения, включают, но не ограничиваясь только ими, хлорид натрия, хлорид калия, сахароза, сорбит, маннит, полиэтиленгликоли (PEG), пропиленгликоль,

25 гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропил метицеллюлоза, гидроксипропил метицеллюлоза фталат, ацетат фталат целлюлозы, поливиниловые спирты, сополимеры метакриловой кислоты, полоксамеры (такие как LUTROL F68, LUTROL F127, LUTROL F108, которые являются коммерчески доступными от BASF) и их смеси.

Предпочтительным усилителем течения, используемым в настоящем изобретении, является PEG 400.

Усилитель течения также может представлять собой смешиваемое с водой /растворимое лекарственное средство, такое как тапентадол или его фармацевтически приемлемые соли, или усилитель течения может представлять собой лекарственное средство, которое растворяется в условиях кишечника. Если усилитель течения

35 представляет собой лекарственное средство, то фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может обладать дополнительным преимуществом, обеспечивая быстрое высвобождение лекарственного средства, которое было выбрано в качестве усилителя течения. Средство, улучшающее течение, растворяется или вымывается из мембранны или покрытия с замедленным высвобождением с образованием каналов в

40 мемbrane или покрытии с замедленным высвобождением, что предоставляет возможности жидкости входить в ядро и растворять активный компонент. В предпочтительном варианте осуществления, средство, улучшающее течение, содержит от приблизительно 0 до приблизительно 40% общего веса покрытия, наиболее предпочтительно от приблизительно 2% до приблизительно 20% общего веса покрытия.

45 Общеизвестный наполнитель, такой как пластификатор, также может использоваться для приготовления мембранны или оболочки с замедленным высвобождением. Некоторые общеизвестные пластификаторы включают, но не ограничиваясь только ими, адипат, азелат, энзолат, цитрат, стеарат, изоэбукат, себацат, триэтил цитрат, три-н-бутил цитрат,

ацетил три-н-бутил цитрат, сложные эфиры лимонной кислоты, и все материалы, которые описаны в Encyclopedia of Polymer Science and Technology, том 10 (1969), опубликованной John Wiley & Sons. Предпочтительными пластификаторами являются триацетин,

ацетилированный моноглицерид, масло виноградных косточек, оливковое масло,

- 5 кунжутное масло, ацетилтрибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, глицерин сорбитол, диэтилоксалат, диэтилмалат, диэтилфумарат, диглицерилсукцинат, диэтилмалонат, диоктилфталат, диглицерилсебацат, триэтилцитрат, триглицерилцитрат, глицеролтрибутират и другие. Несмотря на то, что точное используемое количество зависит от типа используемого пластификатора, обычно используют количества от приблизительно 0
- 10 до приблизительно 25%, и предпочтительно можно использовать от приблизительно 2% до приблизительно 15% пластификатора исходя из общего веса мембранны или оболочки с замедленным высвобождением.

Как правило, мембрана или оболочка с замедленным высвобождением вокруг ядра будет содержать от приблизительно 1% до приблизительно 20% и предпочтительно от 15 приблизительно 2% до приблизительно 10%, исходя из общего веса ядра и оболочки.

- Мембрана или оболочка с замедленным высвобождением, окружающая ядро, дополнительно может включать проход, который предоставляет возможность для лекарственного средства с контролируемым высвобождением из ядра в предпочтительном варианте осуществления. Как используется в настоящей заявке, термин проход включает дыру, отверстие, канал, прорезь, ослабленный участок или вероятный элемент, такой как желатиновая пробка, которая эродирует с образованием осмотического прохода для высвобождения тапентадола из лекарственной формы. Проходы, используемые в соответствии с настоящим изобретением, хорошо известны и описаны в патентах US 3,845,770; 3,916,899; 4,034,758; 4,077,407; 4,783,337 и 5,071,607.
- 25 Следующие примеры представлены для иллюстрации изобретения, относятся к: 1) лекарственной форме, которая содержит оптимальное или субоптимальное количество по меньшей мере одной формы тапентадола и по меньшей мере один антагонист опиоида, 2) лекарственной форме с замедленным высвобождением, которая содержит оптимальное или субоптимальное количество по меньшей мере одной формы тапентадола и по меньшей мере один антагонист опиоида, и 3) фармацевтической композиции, которая содержит оптимальное или субоптимальное количество по меньшей мере одной формы тапентадола и по меньшей мере один антагонист опиоида, и по меньшей мере одно дополнительное аналгезирующее лекарственное средство. Все составы предназначены для усиления эффективности аналгезирующего средства и/или уменьшения одного или нескольких нежелательных действий.
 - 35

Примеры дополнительно иллюстрируют способ лечения боли и состояний, связанных с болью, путем введения пациенту, который в этом нуждается, оптимального или субоптимального количества по меньшей мере одной формы тапентадола и по меньшей мере одного антагониста опиоида для усиления аналгезирующей эффективности и/или 40 ослабления одного или нескольких нежелательных действий тапентадола и способ лечения боли и состояний, связанных с болью, путем введения пациенту, который в этом нуждается, тапентадола с замедленным высвобождением и второго аналгезирующего средства. Для квалифицированного специалиста в данной области техники будет известно, как могут быть модифицированы лекарственные формы и 45 способы введения, используя другие техники, известные в данной области.

Пример 1

Таблица 1

Тапентадол с замедленным высвобождением 50 мг

	тапентадол HCl	50
	Эудрагит RSPO	88
	Этилцеллюлоза	4,5
	Стеариловый спирт	35
	Всего	177,5
5	пеллеты налтрексона	
	налтрексон HCl	1
	Эудрагит RSPO+ Эудрагит RLPO (6:1)	80
	Стеариновая кислота	50
	Всего	131
10	Доза тапентадола с замедленным высвобождением и налтрексона с замедленным высвобождением	
	тапентадол, пеллеты	177,5
	пеллеты налтрексона	131
	Всего	308,5

Процесс приготовления:

Тапентадол гидрохлорид, Эудрагит и ETHOCEL измельчали совместно в блендере.

- 15 К тщательно измельченной смеси, добавляли измельченный стеариловый спирт и содержимое основательно совместно смешивали и заполняли экструдер и последний гранулятор. Пеллеты сортировали и просеивали, получая требуемые пеллеты тапентадола. Параллельно, пеллеты налтрексона получали с помощью аналогичной процедуры. Конечные капсулы, содержащие тапентадол и налтрексон, получали путем 20 заполнения требуемого количества пеллет тапентадола и пеллет налтрексона.

Пример 2

Таблица 2	
Тапентадол с замедленным высвобождением 100 мг	
Ядро	Количество мг
25 тапентадол HCl	100,0
Поливиниловый спирт	2,0
коллоидный диоксид кремния (Abrosil® 200)	1,0
Натрия стеарил фумарат	1,0
Вода*	Q.S
Вес ядра	104,0
Оболочка	
Этилцеллюлоза (Ethocel® PR 100)	9,20
Поливинилпирролидон (Kollidon® 90F)	4,14
Дибутилсебацинат	2,66
Денатурированный спирт*	Q.S
* Удаляли при осуществлении процесса	

Процесс приготовления

Приготовление ядра: тапентадол HCl и коллоидный диоксид кремния смешивали и пропускали через сито 1,0 мм. Поливиниловый спирт растворяли в очищенной воде. Смешанные тапентадол HCl и порошок коллоидного диоксида кремния гранулировали с водным раствором поливинилового спирта в грануляторе с псевдоожиженным слоем, Glatt GPCG1 и затем высушивали. После грануляции, гранулы измельчали с натрий стеарил фумаратом и затем пропускали через сито 1,0 мм. После этого смесь прессовали в ядра таблеток, используя Manesty Betapress.

Приготовление оболочки: этиловый спирт и изопропанол в подходящем количестве взвешивали и смешивали вместе. Дибутилсебацинат и этилцеллюлоза добавляли и растворяли в этиловом спирте и изопропиловом спирте середина постоянной перемешивали с пропеллерной мешалкой, Coframo RZR1 и добавляли поливинилпирролидон. Раствор перемешивали до завершения растворения всех компонентов. Раствор пропускали через гомогенизатор с высоким давлением.

Ядра таблеток покрывали оболочкой, используя раствор для нанесения оболочки в перфорированной кювете для покрытия, O'Hara LabCoat II 1 36" Pan, Vector LCDS. Параметры оболочки представлены в таблице 3.

Таблица 3		Параметры оболочки
5	Температура на входе:	48,5-49,5°C
	Температура на выходе:	38,5-39,5°C
	Температура слоя:	37,5-38,5°C
	Интенсивность опрыскивания:	300 г/минуту
10	Распыляемый воздух/Схема:	25/25 фунтов на квадратный дюйм
	Дистанция распыления/Слой:	6"
	Расстояния между распылениями:	6"
	Скорость поддона:	12 об/мин
	Величина диаметра оболочки:	
15	Плотность:	6 мм
	Высота чашки:	4,65 мм
	Поверхность:	1,02 мм
	Процент:	112 мм ²
	Количество:	16 мг

Исследования растворения

20 Таблетки, содержащие тапентадол с замедленным высвобождением и по меньшей мере один фармацевтический наполнитель, приготовленные в соответствии с примером 1, оценивали относительно профилей растворения с прибором USP, корзина 10 меш при следующих условиях, указанных в таблице 4.

Таблица 4		Условия исследования растворения
25	Прибор:	USP корзина 10 меш
	Среда растворения	0,1 н. Гидрохлорид
	Объем сосуда	900 мл
	Температура	37-38°C
30	Длина волны	271 нм
	Измерение проточной кюветы	1 СМ
	Скорость	75 об/мин
	Время прогона	900 минут
35	Интервал для подачи образцов	30 минут

Композиция согласно настоящему изобретению проявляет профиль растворения в условиях *in vitro* (измеренный согласно методу USP Basket при 75 об/мин в 900 мл 0,1 н. HCl при 37°C) таким образом, что через 2 часа от приблизительно 0% вплоть до приблизительно 30% (по весу) тапентадола высвобождается, через 4 часа от приблизительно 5% до приблизительно 55% (по весу) тапентадола высвобождается, через 12 часов более чем приблизительно 50% (по весу) тапентадола высвобождается, и через 24 часа более чем приблизительно 80% (по весу) тапентадола высвобождается.

Кроме того, композиция согласно настоящему изобретению проявляет профиль растворения в условиях *in vitro* (измеренный согласно методу USP Basket при 75 об/мин в 900 мл 0,1 N HCl при 37°C) таким образом, что через 2 часа от приблизительно 0% вплоть до приблизительно 30% (по весу) тапентадола высвобождается, через 4 часа от приблизительно 5% до приблизительно 22% (по весу) тапентадола высвобождается, через 6 часов от приблизительно 15% до приблизительно 38% (по весу) тапентадола высвобождается, через 8 часов более чем приблизительно 40% (по весу) тапентадола

высвобождается.

Кроме того, композиция согласно настоящему изобретению проявляет профиль растворения в условиях *in vitro* (измеренный согласно методу USP Basket при 75 об/мин в 900 мл 0,1 N HCl при 37°C) таким образом, что через 2 часа от приблизительно 2% до приблизительно 10% тапентадола высвобождается, через 4 часа от приблизительно 12% до приблизительно 20% тапентадола высвобождается, через 6 часов от приблизительно 30% до приблизительно 38% тапентадола высвобождается, через 8 часов от приблизительно 48% до приблизительно 56% тапентадола высвобождается, через 10 часов от приблизительно 64% до приблизительно 72% тапентадола высвобождается и через 12 часов более чем приблизительно 76% тапентадола высвобождается.

Пример 3: КОМБИНАЦИЯ ПРЕГАБАЛИНА

Таблица 5

15	Комбинация прегабалина	
	Первый активный компонент мг/таблетку	
	Тапентадол гидрохлорид	100

Комбинация прегабалина

20	Лактоза	65
	Этилцеллюлоза	16
	Цетостеариловый спирт	43
	Стеарат магния	2
	Тальк	4
	Гидроксиэтилцеллюлоза	
	Вода	qs
25	Оболочка	
	Гидропропилметилцеллюлоза	0,75
	Гидроксиметилцеллюлоза	3,75
	Opaspray	2,6
	PEG 400	0,6
	Тальк	0,3
	Вода	q.s
30	Второй активный компонент	
	прегабалин	250
	Повидон K 30 USP	1
	Лактоза	25
	Натрий крахмал гликолят	7,5
	Полоксамер 188	3
35	HPMC	1,5
	PEG 8000	0,4
	Диоксид титана	0,4
	Воск	0,2

Пример 4: КОМБИНАЦИЯ НАПРОКСЕНА

Таблица 6

40	Комбинация напроксена	
	Первый активный компонент мг/таблетку	
	Тапентадол гидрохлорид	100
	Лактоза	65
45	Этилцеллюлоза	16
	Цетостеариловый спирт	43
	Стеарат магния	2
	Тальк	4
	Гидроксиэтилцеллюлоза	

Вода	qs
Оболочка	
Гидропропилметилцеллюлоза	0,75
Гидроксиметилцеллюлоза	3,75

5	Комбинация напроксена	
	Opaspray	2,6
	PEG 400	0,6
	Тальк	0,3
	Вода	qs
	Второй активный компонент	
10	напроксен	250
	Повидон К 30 USP	1
	Лактоза	25
	Натрий крахмал гликолят	7,5
	Полоксамер 188	3
	HPMC	1,5
15	PEG 8000	0,4
	Диоксид титана	0,4
	Воск	0,2

Процесс приготовления, 1: С замедленным высвобождением тапентадол гидрохлорид и напроксен

20 Комбинацию, содержащую с замедленным высвобождением тапентадол гидрохлорид и напроксен, приготавливали за две фазы, используя стандартные процессы грануляции и нанесения покрытия. В фазе I, тапентадол гидрохлорид приготавливали в ядре, которое дополнительно покрывали оболочкой с замедленным высвобождением, получая ядро тапентадола с замедленным высвобождением. В фазе II, вышеприготовленное ядро с 25 оболочкой тапентадол гидрохлорида с замедленным высвобождением покрывали слоем покрытия с быстрым высвобождением, содержащим напроксен. Подробности представлены ниже;

Фаза I: Приготовление ядра: тапентадол HCl смешивали с микрокристаллической целлюлозой и коллоидным диоксидом кремния и одним или смесью наполнителей и 30 гранулировали, используя подходящий метод, известный в данной области техники, используя раствор связующего, содержащий поливинилпирролидон или поливиниловый спирт. Гранулированный тапентадол гидрохлорид высушивали и отсортировали. Его дополнительно замасливали, используя гидрогенизированное растительное масло с или без скользящего вещества. Замасленную смесь спрессовывали в таблетки, используя 35 устройство для прессования.

Раствор для оболочки и оболочки: Раствор для оболочки приготавливали, используя водную дисперсию воды нерастворимого в воде проницаемого полимера этилцеллюлозы с растворимым в воде полимером поливинилпирролидона или гидрокси пропил метилцеллюлозой. Полиэтиленгликоловую смесь приготавливали, используя 40 пропеллерную мешалку и ее гомогенизовали, используя подходящий гомогенизатор. Ядро таблетки покрывали раствором для оболочки, используя стандартное устройство для нанесения покрытий, такое как O' Hara устройство для нанесения покрытия с поддоном, верхушка установлена на 4" при интенсивности опрыскивания 25 мл/распыление/мин, температура на выходе около 45°C, давление атомизации от 10-35 45 фунтов на кв. дюйм при скорости поддона 5-8 об/мин, используя поток воздуха 350 CFM.

Фаза II: В фазе II, состав напроксена приготавливали, используя технологию грануляции, известную в данной области техники, и затем измельчали с дезинтегратором

и смазывающим веществом.

Конечный состав: таблетки тапентадола с замедленным высвобождением, приготовленные в фазе I, покрывали оболочкой со смазывающей смесью состава напроксена, используя устройство для прессования оболочки, где таблетки тапентадола с замедленным высвобождением использовали в виде ядра и ближайший слой состава напроксена образовывал наружный слой.

Покрытие напроксена наносили на покрытые 100 мг таблетки тапентадола гидрохлорида, используя вышеописанное устройство для нанесения покрытия. Сверху этих покрытых напроксеном запечатанными оболочкой 100 мг таблеток тапентадола гидрохлорида, наносили цветную оболочку, используя аналогичную оболочку. Распыление осуществляли при температуре 46-47°C, давление атомизации 40-60 фунтов на кв. дюйм при интенсивности опрыскивания 180 грамм в минуту/три распыления. Скорость поддона составляла 4-8 об/мин и объем воздуха 1000±100.

В завершение, необязательно покрытые цветной оболочкой таблетки высушивали и полировали, используя Cindrella воск и обработанные конечные таблетки упаковывали в бутылки HDPE с подходящим влагопоглотителем и подвергали надлежащему хранению и клиническим исследованиям. Исследования растворения в условиях *in vitro* осуществляли в настоящем изобретении для определения профиля растворения тапентадола гидрохлорида в условиях *in vitro* в комбинации, условий для которых представлены в Таблице 6. В Примере 1, мы использовали комбинацию, содержащую 100 мг тапентадола с замедленным высвобождением и 250 мг напроксена.

Пример 5

В другом примере, в изобретении описана фармацевтическая композиция, которая эффективно может использоваться для лечения боли и заболеваний, связанных с болью, где композиции, содержащие терапевтически эффективное количество тапентадола с замедленным высвобождением и налтрексон гидрохлорида пациенту, который в этом нуждается, могут быть приготовлены различными путями. Например, комбинацию, содержащую тапентадол с замедленным высвобождением и антагонист опиоида, такой как налтрексон гидрохлорид, готовят в виде двуслойной таблетки, как подробно описано ниже:

Слой 1:

тапентадол HCl	100 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	10-25%
Поливиниловый спирт	3-5%
Этилцеллюлоза (5-20 сп)	10-20%
Гидроксиэтилцеллюлоза	5-15%
коллоидный диоксид кремния	2-5%
Натрий стеарил фумарат	1-2%

Слой 2:

налтрексон гидрохлорид	1 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	5-20%
Повидон	10-15%
Натрий кросскармеллоза	5-10%
Стеарат магния	0,5-2%

Приготовление слоя 1: тапентадол гидрохлорид, микрокристаллическая целлюлоза и коллоидный диоксид кремния гранулировали с поливиниловым спиртом и высушивали. Высушенные гранулы смешивали с этилцеллюлозой и гидроксиэтилцеллюлозой и замасливали с натрий стеарил фумаратом.

Приготовление слоя 2: налтрексон гидрохлорид, смешанный с микрокристаллической целлюлозой, гранулировали с повидоном. Гранулы высушивали и смешивали с натрий кросскармеллозой и в завершение замасливали со стеаратом магния.

Прессование: Слой 1 и слой 2 загружали в бункер вращающейся прессовальной машины

⁵ машины и спрессовывали с желательной твердостью.

Пример 6

Лекарственную форму, содержащую тапентадол и налтрексон гидрохлорид, готовили в соответствии с данными в Таблице 7.

10	Таблица 7	Таблица 6
	Мицеллярный состав морфина	
	Компонент	Количество, граммы
15	тапентадол	50
	налтрексон Гидрохлорид	1
	Полиоксиэтилен-9-Лауриловый эфир	9
	Глицерин	12
	Фенол	10
	Натрий лаурил сульфат	8
	Натрий гликохолят	6
20	Абсолютный спирт	40
	Вода*	200
	Общий вес	136
	*Удаляли при осуществлении процесса	

Процесс приготовления: тапентадол гидрохлорид, налтрексон гидрохлорид, полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир, глицерин, фенол, натрий лаурил сульфат, натрий гликохолят все смешивали в абсолютном спирте с тщательным встряхиванием на автоматическом шейкере и разводили водой для приготовления 200 мл мицеллярного раствора.

Пример 7

30	Таблица 8
	Слой тапентадол-налтрексон
	тапентадол гидрохлорид 50
	налтрексон гидрохлорид 1
35	Повидон 6
	Триацетин 2
	Эудрагит RS30D 12
	Лактоза 60
	Тальк 3
	Стеарат магния 1,5
	Стеариловый спирт 15
	Вода 60
	Запечатанная Оболочка
40	Opadry White Y-5-7068 2,5
	Вода 15
	Конечный вес таблетки 167,5

Процесс приготовления: Эудрагит и триацетин смешивали совместно для приготовления раствора, в котором растворяли налтрексон гидрохлорид. Раствор наносили над смесью оксикодон HCL, лактоза и повидон в грануляторе с псевдоожженным слоем, перемалывали в мельнице, и расплавленный стеариловый спирт добавляли к этому грануляту. Гранулят охлаждали и смешивали со стеаратом магния и тальком и спрессовывали. Спрессованные таблетки, содержащие тапентадол

HCl и налтрексон гидрохлорид, покрывали запечатанной оболочкой необязательно.

Пример 8

Таблица 9

Шарики тапентадола

Шарики тапентадола	Количество единиц, мг
тапентадол HCl	50
Поливинилпирролидон	4
Инертные шарики	20
Эудрагит RS30	2
Лактоза	15
Opadry II (Colorcon)	5
Вода	35
Оболочка с замедленным высвобождением	
Эудрагит RS30+ Эудрагит RL30D (9.5:1)	5,12
Этил Цитрат (Aldrich W308307)	1,01
Тальк	1,77

Таблица 9

Шарики тапентадола

Шарики тапентадола	Количество единиц, мг
Opadry II (Colorcon)	5,5
Вода	
Общий вес шарика тапентадола	125,4
Шарики налтрексона	
налтрексон HCl	1
Сахарные сферы NF (Paulaur (Cranbury, NJ)	75
Тальк	10
Поливинилпирролидон (Plasdone 28-32)	0,95
Вода	25
Opadry II (Colorcon)	5
Оболочка с замедленным высвобождением	
Эудрагит RS30D	14,1
Полисорбат 20	0,05
Ацетил Трибутил Цитрат (ATBC)	3,38
Тальк	12,5
Opadry II (Colorcon)	5
Вода	45
Вес шариков налтрексона	
Шарики тапентадол HCl	125,4
Шарики налтрексон HCl	127,98
Общий вес	252,38

* Удаляли в процессе обработки

Процесс приготовления: Шарики тапентадол HCl и усиливающие шарики налтрексон HCl готовили в соответствии с формулой, представленной в Таблице 1. Специфически тапентадол и поливинилпирролидон растворяли в воде и смешивали с другими компонентами перед нанесением на сахарные шарики при 60°C, используя стандартные процедуры. Шарики тапентадола покрывали раствором для нанесения покрытия, содержащим Эудрагит, Этил Цитрат, и тальк дисперсия. Шарики налтрексона готовили путем смешивания всех компонентов в миксере. Тщательно измельченную смесь гранулировали с водой, экструдировали в экструдере до желательного размера и распределяли с помощью отсеивателя. Отсортированные шарики налтрексон гидрохлорида покрывали раствором для нанесения покрытия, приготовленного путем растворения Эудрагита RS30D, Полисорбата 20, Ацетил Трибутил Цитрата (ATBC) и диспергированного талька.

Шарики высушивали и инкорпорировали в капсулы, вместе с шариками тапентадола HCl и усиливающими шариками налтрексона для приготовления лекарственной формы, которая содержит тапентадол и количество антагониста опиоида, эффективное для усиления аналгезирующей эффективности тапентадола и количество налтрексон

5 гидрохлорида, эффективное для уменьшения злоупотребления тапентадола.

Усиливающие шарики и шарики против злоупотребления налтрексон гидрохлорида необязательно могут быть покрыты цветной оболочкой для отличия их от других.

Пример 9: Способ введения

Задачи настоящего изобретения оценивали, используя пять тщательно

10 контролируемых клинических исследований на людях. В исследованиях оценивали

1) способ лечения боли у субъекта путем совместного введения человеку по меньшей мере формы тапентадола и по меньшей мере одного антагониста опиоида,

2) способ лечения боли у человека путем введения человеку комбинации с

фиксированной дозой, которая содержит по меньшей мере одну форму тапентадола с замедленным высвобождением и по меньшей мере один антагонист опиоида и, 3) способ лечения боли у человека путем введения человеку фиксированной лекарственной формы, содержащей тапентадол с замедленным высвобождением и по меньшей мере одно дополнительное лекарственное средство, такое как напроксен или прегабалин и антагонист опиоида, 4) способ введения комбинации, содержащей тапентадол и

20 налтрексон в трех различных дозированных концентрациях для идентификации оптимальной концентрации налтрексона. Все исследования осуществляли для оценки эффективностей комбинаций относительно усиления аналгезирующей эффективности тапентадола и дополнительного ослабления неблагоприятных побочных действий.

Исследование 1. Лечение людей с помощью тапентадола в комбинации с

25 налтрексоном, налоксоном и налмефеном

Для оценки изобретения Nectid осуществляли клиническое исследование на людях, в котором задействовали свыше 250 пациентов с болью. Пациентам вводили только тапентадол или в комбинации с тремя различными антагонистами опиоидов; налтрексон, налоксон и налмефен. Оценивали аналгезирующую эффективность совместно вводимой

30 комбинации тапентадола и антагониста опиоида, по сравнению с положительными и отрицательными контролями. Также измеряли влияния такой комбинации на побочные действия, такие как головокружение, тошнота, успокоение, и др.

В этом рандомизированном, двойном слепом, с активным контролем и с плацебо-контролем, исследовании в параллельных группах, исследовании, одной задачей

35 являлось определение, будет ли антагонист опиоида, такой как налоксон (далее в настоящем изобретении обозначается как N1), налтрексон гидрохлорид (далее в настоящем изобретении обозначается как N2), и налмефен (далее в настоящем изобретении обозначается как N3) усиливать аналгезирующие свойства тапентадол гидрохлорида (далее в настоящем изобретении обозначается как Тар) у людей/пациентов

40 с болью после дентальной хирургии. Другой задачей являлась оценка, будет ли антагонист опиоида, такой как налтрексон уменьшать индуцированные тапентадолом неблагоприятные побочные действия у людей.

Триста четыре (304) субъекта действительно начинали исследование и из них 254 завершили исследование. Положительный контроль тапентадол и отрицательный

45 контроль (плацебо) использовали и людей рандомизировали на одну из следующих пяти групп лечения: Количество субъектов, которые действительно включали в пять групп лечения, было, как указано ниже:

Группа

Лекарственные средства

Количество субъектов (N)

Группы 1	Плацебо с плацебо	51
Группы 2	Тар (50 мг) с плацебо	50
Группы 3	Тар (50 мг) с налоксоном (0,1 мг)	51
Группы 4	Тар (50 мг) с налтрексоном (0,1 мг)	52
Группы 5	Тар (50 мг) с налмефеном (0,1 мг)	50

5 Положительный контроль (Тар, Группы 2) использовали для определения чувствительности клинических конечных точек. Отрицательный контроль (плацебо, Группы 1) использовали для оценки частоты и величины изменений в клинических конечных точках, которые могут произойти при отсутствии активного лечения. Вводили единичную пероральную дозу исследуемого лекарственного средства, когда субъект 10 ощущал умеренную-сильную боль после хирургической экстракции трех или четырех зубов мудрости.

Исследование 2. Лечение людей с помощью тапентадола с замедленным высвобождением в комбинации с налтрексоном, налоксоном и налмефеном

15 В этом рандомизированном, двойном слепом, с активным контролем и с плацебо-контролем, исследовании в параллельных группах, исследовании, одной задачей являлось определение, будет ли антагонист опиоида, такой как такой как налоксон (далее в настоящем изобретении обозначается как N1), налтрексон гидрохлорид (далее в настоящем изобретении обозначается как N2), и налмефен (далее в настоящем изобретении обозначается как N3) улучшать усиленные аналгезирующие свойства 20 тапентадол гидрохлорида с контролируемым высвобождением у людей/пациентов. Оценивали влияния комбинации тапентадола с замедленным высвобождением (далее в настоящем изобретении обозначается как тапентадол с замедленным высвобождением или SRT) и антагониста опиоида на аналгезирующую эффективность. Также оценивали 25 влияния такой комбинации на побочные действия, такие как головокружение, тошнота, рвота, и др. В исследовании использовали фиксированную лекарственную форму с замедленным высвобождением, приготовленную в соответствии с Примером 4 и тапентадол с замедленным высвобождением, приготовленный в соответствии с Примером 2, который совместно вводили в комбинации с налтрексоном, налоксоном и налмефеном.

30 Триста шестьдесят шесть (366) субъектов действительно начинали исследование и из них 307 завершили исследование. Положительный контроль (ST) и отрицательный контроль (плацебо) использовали и людей рандомизировали на одну из следующих шести групп лечения: Количество субъектов, которые действительно включали в шесть групп лечения, было, как указано ниже:

Группа (N)	Лекарственные средства	Количество субъектов
Группы 1	Плацебо с плацебо	51
Группы 2	SRT (100 мг) с плацебо	49
Группы 3	SRT (100 мг) с налоксоном (N1) (0,1 мг)	53
40 Группы 4	SRT (100 мг) с налтрексоном (N2) (0,1 мг)	50
Группы 5	SRT (100 мг) с налмефеном (N3) (0,1 мг):	52
Группы 6	Пример 7 (SRT (50 мг) с налтрексоном (N2) (1 мг))X2:	52

45 Положительный контроль (SRT, Группы 2) использовали для определения чувствительности клинических конечных точек. Отрицательный контроль (плацебо, Группы 1) использовали для оценки частоты и величины изменений в клинических конечных точках, которые могут произойти при отсутствии активного лечения. Вводили единичную пероральную дозу исследуемого лекарственного средства, когда субъект ощущал умеренную-сильную боль после хирургической экстракции трех или четырех

зубов мудрости.

Исследование 3. Лечение людей с помощью тапентадола + напроксен в комбинации с налтрексоном

Идентичные клинические исследовательские методы использовали для оценки способа

5 лечения боли у субъекта путем введения человеку комбинации с фиксированной дозой, содержащей тапентадол с замедленным высвобождением, и напроксен (Пример 4) и количество налтрексона (N2), эффективное для усиления аналгезирующей эффективности тапентадола, и ослабления неблагоприятного побочного действия тапентадола у людей 158 пациентов, которые завершили исследование, из 182, кто изначально был включен
10 в исследование. Пять групп лечения, используемые для этого анализа, представлены ниже;

Группы 1 (Плацебо + Плацебо); N=31

Группы 2 FDC-Пример 4 (SRT 50 мг + N 250 мг) + Плацебо), N=30

Группы 3 FDC-Пример 4 (SRT 50 мг + N 250 мг) + налтрексон (N2) (0,01 мг), N=32

15 Группы 4 FDC-Пример 4 (SRT 50 мг + N 250 мг) + налтрексон (N2) (0,1 мг), N=33

Группы 5 FDC-Пример 4 (SRT 50 мг + N 250 мг Пример 4) + налтрексон (N2) (1 мг), N=32

Положительный контроль FDC (SRT + напроксен 250 мг. Группы 2) использовали для определения чувствительности клинических конечных точек. Отрицательный

20 контроль (Плацебо, Плацебо Группы 1) использовали для оценки частоты и величины изменений в клинических конечных точках, которые могут произойти при отсутствии активного лечения. Вводили единичную пероральную дозу исследуемого лекарственного средства, когда субъект ощущал умеренную -сильную боль после хирургической экстракции трех или четырех зубов мудрости.

25 Критерии включения: (1) мужчины или женщины любой расы и по меньшей мере в возрасте шестнадцати лет (лица до восемнадцати лет принимали участие только если были без родительской опеки или если родитель (или опекун) предоставлял письменное информационной согласие); (2) могли разговаривать и понимать английский язык и предоставляли выразительное письменное информационной согласие; (3) амбулаторные
30 пациенты с общим хорошим состоянием здоровья (в частности, у субъекта не должно быть в анамнезе болезни печени или почек); (4) три или четыре зубов мудрости должны были подвергаться экстракции (по меньшей мере один зуб должен быть закреплен в нижнечелюстной кости) и субъект должен был подвергаться хирургическому вмешательству, достаточному для назначения опиодного аналгезирующего средства;
35 (5) исходная категорическая оценка интенсивности боли по меньшей мере умеренная по шкале нет, средняя, умеренная или тяжелая, и субъект был готов и способен завершить оценку субъекта; (6) способность оставаться в исследовательском участке по меньшей мере в течение восемь часов после введения дозы исследуемого лекарственного средства; и (7) у лиц женского пола, в постклиматический период,
40 или физически неспособно к деторождению, или практикующие приемлемый метод контрацепции (IUD или гормоны или мембрана и спермицид или воздержание), и если практикуют приемлемый метод контрацепции, то также должны поддерживать нормальный менструальный цикл в течение трех месяце перед началом исследования и у них должен быть отрицательный тест на беременность в матке, проведенный в
45 течение семи дней перед хирургическим вмешательством.

Критерии исключения: (1) беременность или кормление грудью; (2) наличие в анамнезе болезни печени или почек; (3) наличие в анамнезе судорожные припадки, однако, те субъекты, у которых в анамнезе были ювенильные лихорадочные судорожные припадки

могут быть включены, если у них в течение последних десяти лет не было в анамнезе приступов; (4) имеют медицинское или психиатрическое состояние, которое подвергает риску способность пациента предоставлять информированное согласие или надлежащим образом завершать оценку исследования; (5) имеют известную аллергическую или

5 существенную реакцию на опиоиды, тапентадол, трамадол или налтрексон или налоксон или налмефен; (6) имеют в анамнезе хроническое использование опиоидов или злоупотребление опиодами в течение шести месяцев перед исследованием; (7) применяют противосудорожное лекарственное средство или трициклические антидепрессанты (включая ингибиторы обратного захвата серотонина и дозы St. John's

10 Wort превышают 1,000 мг в сутки) в течение четырех недель перед началом исследования; (8) в настоящее время принимают ингибитор моноамина оксидазы (MAOI) или принимали MAOI в течение двух недель перед началом исследования; (9) потребление алкоголя за двенадцать часов до хирургического вмешательства и потребляли алкоголь- или кофеин- содержащие продукты в течение восьмичасового периода наблюдения; (10) принимали

15 любое из следующих лекарственных средств в течение по меньшей мере четырех часов до введения дозы и до окончания исследования: анальгезирующие средства, включая аспирин, ацетаминофен, нестериодные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС) и опиоиды (или комбинации опиоидов); слабые транквилизаторы; миорелаксанты и противогистаминные средства, а также анальгезирующие средства с продолжительным

20 действием (например, НПВС с продолжительным действием) от двенадцати часов до начала дозирования и до завершения исследовательских наблюдений; (11) ранее принимали участие в этих исследованиях; и (12) принимали участие в исследовании лекарственных препаратов, проходящих клиническое испытание или устройств в течение тридцати дней до настоящего исследования.

25 Рандомизация: Рандомизация использовали для избегания погрешности оценки субъектов лечения, для повышения вероятности того, что известные и неизвестные характерные свойства субъектов (например, демографические и исходные характеристики) будут хорошо сбалансированными между группами лечения, и для усиления достоверности статистического сравнения между группами лечения. Слепое

30 лечение использовали для уменьшения потенциальной погрешности при сборе данных и оценке клинических конечных точек. Перед рандомизацией, осуществляли следующий анализ: (1) информированное согласие; (2) медицинская история и демографические характеристики; (3) критерии включения и исключения; и (4) предшествующие и сопутствующие лекарственные средства.

35 Субъектов распределяли на группы лечения согласно разработанной компьютером схемы рандомизации, полученной перед исследованием. Рандомизация сбалансировали путем применения переставляемых блоков.

Исследуемое лекарственное средство для каждого субъекта упаковывали и метили в соответствии с его кодом рандомизации. Для достижения баланса между группами 40 лечения относительно начальной боли, субъектам с умеренной начальной болью назначали лекарственные средства с наименьшим доступным номером (следующий последовательный номер лечения в возрастающем порядке). Субъектам с тяжелой начальной болью назначали лекарственное средство с наивысшим доступным номером.

Лекарственное средство: После соответствия все критерия включения /исключения, 45 все субъекты с умеренной-тяжелой болью получали одну дозу исследуемого лекарственного средства. Субъекты получали две капсулы для приема через рост, одну тапентадола, или плацебо, другую налтрексона или плацебо. Исследуемое лекарственное средство упаковывали для каждого субъекта в контейнеры для исследуемого

лекарственного средства. Исследуемое лекарственное средство упаковывали в бутылки для единичной дозы, идентифицируемые по номеру субъекта, и каждая содержала 2 капсулы. Метка, которая идентифицировала исследования, представляла собой PROTOCOL TA. На каждой бутылке была прикреплена двусторонняя метка

5 относительно включенного лекарственного средства, которая включала следующую информацию: номер субъекта; предупреждающие указания; и общие инструкции. Метки несли инструкцию: "Принимать содержимое, если боль является умеренной или сильной". Отрывную часть метки удаляли перед распределением исследуемого лекарственного средства и присоединяли закрытой к Page Case Report Form.

10 Любые лекарственные средства, которые субъект принимал в течение двадцати четырех часов перед хирургическим вмешательством (включая витамины, щитовидное или другие профилактические лекарственные средства) записывали на начальном визите относительно сопутствующих лекарственных средств в Case Report Form. Если введение любой сопутствующей терапии становилось необходимым для лечения неотложных 15 неблагоприятных явлений, то это записывали в соответствующую Case Report Form. В медицинское регистрирующее устройство сообщали перед (или сразу после, как только это становилось возможным) любые случаи, в которые вводили запрещенные терапии в соответствии с критериями исключения.

Метод оценки боли: Оценку боли осуществляли перед лечением. После дентальной 20 хирургии и, уровень боли у субъекта оценивал обученный эксперт. Субъект описывал интенсивность начальной боли по обоим параметрам (1) выражение словами одной категории боли (0=нет, 1=слабая, 2=умеренная или 3=сильная), и (2) используя визуальную аналоговую шкалу (VAS) 0-100 мм, где 0=нет боли и 100=наиболее сильная вообразимая боль, путем помещения одного нареза на шкалу. Решение принимать 25 лекарственное средство основывалось только на категориальном ответе. Если категориальный уровень боли был умеренным или сильным, то после этого субъект принимал дозу исследуемого лекарственного средства.

Оценку боли также осуществляли после лечения. После введения дозы, интенсивность боли и облегчение боли записывали в следующие периоды времени: 30 минут, 60 минут 30 и каждый час вплоть до 12 часов после введения дозы. Все оценки эффективности записывали субъектом в дневник в виде ответом на вопросы обученного эксперта. Эксперт спрашивал у субъекта относительно всех наблюдений и, при необходимости, давал указания. Интенсивность боли оценивали в ответ на вопрос, "Боль какой интенсивности вы ощущаете сейчас?" с (1) ответом субъекта, выбранном из нет, слабая, 35 умеренная и сильная на категориальной шкале, и (2) отметки на 100-мм VAS. Облегчение боли относительно исходного значения оценивали в ответ на вопрос "Какое облегчение боли Вы ощущаете сейчас по сравнению с тем периодом, когда вы приняли лекарственного средства?" с ответом субъекта, выбранном из нет, незначительно, в некоторой степени, существенное, и полное. Для оценки облегчения боли, субъекту 40 давали секундомер и просили его останавливать, когда он ощущал любое значительное облегчение боли.

Неблагоприятные явления оценивали путем непрямого опрашивания и записывали с течение восьми часов после введения дозы. Также использовали перечень симптомов для наиболее часто встречающихся неблагоприятные побочные действия тапентадола 45 у людей (например, головокружение, дремота, тошнота, рвота, головная боль, зуд). Эти оценки субъект самостоятельно записывал в дневник через 30 минут, 60 минут и каждый час вплоть до 8 часа после введения дозы. Через восемь часов, или при завершении часового наблюдения, если это наступало раньше восьми часов, проводили

глобальную оценку субъектом и экспертом в ответ на вопрос, "Как Вы оцениваете уровень облегчения боли?" с вариантами ответа отличный, очень хороший, хороший, умеренный или плохой. Оценку неблагоприятных явлений продолжали по меньшей мере в течение одного часа после отмены лекарственного средства. Субъекты, не завершившие периода наблюдение в течение по меньшей мере одного часа 1, рассматривали как неспособные оценить эффективность и заменяли.

Исследование завершали через двенадцать часов оценки или при получении отмены лекарственного средства. Субъекты могли выйти из исследования в любое время.

Субъекты, которые не получали надлежащего облегчения боли, предоставляли

- 10 конечный набор наблюдений боли. Затем субъект отменял предписанное лекарственное средство и выходил из исследования. Субъекта просили подождать по меньшей мере до часа 2 после введения исследуемого лекарственного средства перед отменой медикамента. Субъекты, повторно получавшие лекарственное средство ранее, чем час 1, не включались с анализ эффективности. Субъекты, не получавшие повторно
- 15 лекарственное средство в течение восьми часов оценки, получали ежедневную карту и их просили записывать время повторного приема лекарственного средства после ухода из клиник.

Субъектами было необходимо оставаться в блоке по меньшей мере один час после отмены лекарственного средства. Однако субъекту настоятельно рекомендовали

- 20 оставаться в сайте в течение полных восьми часов после получения лекарственного средства.

Оценку эффективности осуществляли, используя первичные и вторичные параметры эффективности. Первичные параметры эффективности включали: (1) 4-часовая оценка полного обезболивания (TOTPAR) (описанная ниже); (2) 4-часовая сумма различий интенсивности боли (SPID), (категориальный и VAS) (описанная ниже); (3) время начала значительного облегчения боли в течение 8 часов; и (4) процент субъектов, повторно получавших лекарственное средство в течение 8 часов. Вторичные параметры эффективности включали: (1) 6- и 8-часовая Оценка полного обезболивания (TOTPAR); (2) 6- и 8-часовая Сумма различий интенсивности боли (SPID), (Категориальная и VAS); (3) часовую оценку облегчения боли; (4) часовую оценку различий интенсивности боли (категориальную и VAS); (5) время повторного введения лекарственного средства в течение 8 часов; и (6) глобальная оценка.

Оценки безопасности включали: (1) Неблагоприятные явления (AE); и (2) перечень симптомов. Все неблагоприятные явления, которые встречались при исследовании, записывали в case report forms. Неблагоприятное явление определяли как любое некорректное медицинское явление, связанное с субъектом при получении лечения в исследовании, независимо от того рассматривается оно как связанное с исследованием или нет. Все тяжелые или неожидаемые неблагоприятные явления, независимо от того, являются или связаны с исследуемым лекарственным средством или нет, должны быть немедленно сообщены по телефону медицинскому персоналу (не позже чем двадцать четыре часа после получения информации исследователями) в соответствии с Ethical and Regulatory Requirements. Перечень симптомов использовали, как описано выше, для записи наиболее часто встречающихся неблагоприятных побочных действий тапентадола у людей.

В этом исследовании, стандартные измерения и определения. Например, интенсивность боли оценивали, используя как категориальную шкалу, так и VAS, которые являются стандартными инструментами анализа при исследованиях аналгезирующих средств. Глобальная оценка облегчения боли, используя

категориальную шкалу и измерения времени отмены лекарственного средства, также оба являются стандартными измерениями. Оценки безопасности (история, неблагоприятные явления, и сопутствующие лекарственные средства) также являются стандартными определениями.

- 5* Анализ данных: Для анализа данных, использовали следующие рассчитанные параметры. Степень, с которой изменяется интенсивность боли в течение исследуемого периода, определяли с помощью Оценки полного обезболивания (TOTPAR) и Суммы различий интенсивности боли (SPID). TOTPAR определяют как сумму Оценки облегчения боли (PAR) (0=нет, 1=слабая, 2=в некоторой степени, 3=значительная, 4=полная) в течение 4, 6 и 8-часового периода наблюдения.

Различия интенсивности боли (PID) в каждый период времени рассчитывали как разницу между Оценкой интенсивности боли во время 0 и оценкой в наблюданной точкой (0=нет, 1=слабая, 2=умеренная, 3=тяжелая). SPID определяли как сумму PID в течение 4, 6 и 8-часового периода наблюдения. VAS-PID и VAS-SPID определяли аналогично для VAS оценки. Недостающие значения и оценку, осуществленную после отмены лекарственного средства, начисляли согласно процедуре Last Observation Carried Forward (LOCF).

20 Первичным анализом популяции был пред назначенная для лечения популяция Intent-To-Treat (ITT), которая включала всех субъектов, которые были рандомизированы. Все анализы эффективности осуществляли на ITT популяции. Дополнительно, анализы эффективности также осуществляли на оцениваемой популяции, которая включала субъектов, которые были рандомизированы, имели боль или ослабление боли, оцененное после введения дозы, и оставались в исследовании в течение по меньшей мере одного часа.

25 Односторонний дисперсионный анализ (ANOVA) осуществляли на TOTPAR, SPID и VAS-SPID. Каждое комбинированное лечение сравнивали с лечением одним тапентадолом с по меньшей мере тестом статистического различия Фишера (LSD), используя процедуру Hochberg (Biometrik 75: 800 (1988)) для контроля семейной погрешности 1 типа. Для каждой пары способа сравнения, среднеквадратичную *30* погрешность из суммарного анализа дисперсии для всех лечения использовали в качестве оценки дисперсии ошибок. Аналогичные техники использовали для облегчения боли, PID и VAS-PID.

Время до повторного приема лекарственного средства (или отмены лекарственного средства) анализировали, используя оценку Kaplan-Meier для подсчета функции *35* распределения выживания. Распределение сравнивали между группами, используя тест Log Rank Test. Субъекта рассматривали как цензурированного через восемь часов, если повторный прием лекарственного средства не происходил. Осуществляли попарное сравнение, используя методологию LIFETEST. Процедуру Hochberg использовали для контроля семейной погрешности 1 типа. Аналогичным образом анализировали время *40* до начала существенного облегчения (определенное с помощью секундомера). Субъекты, которые не ощущали заметного облегчения или отменяли лекарственные средства, рассматривали как с неудачным лечением и оценивали значения через 8 часов или в период времени, когда происходила отмена лекарственного средства. Во всех вышеописанных анализа исходная интенсивность боли может использоваться в качестве *45* стратифицирующего фактора. Представляли распределение исходной интенсивности боли, глобальные оценки и неблагоприятные побочные действия. Объем выборки образца рассчитывали относительно исторических данных и практических соображений, а не относительно расчета предполагаемых различий измерений.

Анализы эффективности осуществляли на 2 популяциях: ITT популяция и оцениваемая популяция (Таблица 1). ITT популяция содержала всех субъектов, которые были рандомизированы, принимали исследуемое лекарственное средство, и имели данные после рандомизации. Оцениваемая популяция содержали только ITT субъекты, которые имели оценку боли или облегчения боли после введения дозы и у них не происходило отмены лекарственного средства в течение первого часа после введения дозы.

Исследование 4. Лечение людей с помощью тапентадола + прегабалин в комбинации с налтрексоном

Исследование было двойным слепым, рандомизированным, с плацебо-контролем,

и с двумя периодами, с перевернутым планом эксперимента. Через 12 часов, 170 пациентов с диабетом (90 мужчин, 80 женщин с диабетом 2 типа, возраст [среднее значение (SE] $61,7 \pm 1,6$ лет, продолжительность диабета $8,8 \pm 1,5$ лет, продолжительной болезненной невропатии $2,2 \pm 0,4$ лет) рандомизировали для получения либо Группы 1 (Плацебо + Плацебо), Группы 2 (Тар 100 мг + Р 250 мг)+ Плацебо), Группы 3 (Тар 100 мг + Р 250 мг)+ налтрексон (N2) (0,01 мг), Группы 4 (Тар 100 мг + Р 250 мг) + налтрексон (N2) (0,1 мг). Группы 5 (Тар 100 мг + Р 250 мг) + налтрексон (N2) (1 мг). Из этих пациентов, начавших исследование, 154 пациентов успешно завершили исследование. Каждые два часа оценивали боль и другие сенсорные симптомы, используя визуальную аналоговую шкалу (VAS). Характеристики пациентов представлены в Таблице 4.

Характеристики пациентов	
Количество пациентов	150
Возраст (годы)	$63,7 \pm 1,8$ (41-76)*

Пол	70 мужчин, 80 женщин
BMI (кг/м ²)	$32,8 \pm 1,4$
Тип диабета	2 типа 1, 20 типа 2
Длительность диабета (годы)	$9,1 \pm 1,5$
Длительность невропатии (годы)	$3,0 \pm 0,5$
Длительность невропатической боли (годы)	$2,5 \pm 0,4$
Порядок лечения	10 ISDN, 12 плацебо
HbA1c (%)†	
В начале исследования	$7,8 \pm 0,3$
В конце исследования	$8,1 \pm 0,4$

* Данные представляют собой n или средние значения, SE. Диапазон возраста; †HbA1c сравнительный интервал 4,2-5,9%.

У каждого из пациентов была длительная история болезненной невропатии, которая тяжело поддавалась лечению, и они пробовали различные лекарственные средства, такие как ацетаминофен, дулоксетин, амитриптилин или габапентин и они их отменяли, поскольку симптомы не снимались или вследствие неприемлемых побочных действий. Подходящие субъекты включали пациентов с диабетом 1 типа и 2 типа, которые не получали любых других лекарственных средств для лечения их невропатической боли и с приемлемым контролем диабета. Критерии исключения включали непредсказуемый гликемический контроль, заболевание периферических сосудов (PVD) с отсутствием пульса на ступнях, наличие активных язв на ступнях, лечение путем подъязычного введения глицерил тринитрата, пациенты с лекарственными средствами для эректильной дисфункции, факторами, оказывающими влияние на оценку боли пациентами, и наличие других причин, вызывающих периферические невропатии. Не наблюдали значительных изменений при лечении диабета при проведении этого исследования.

Пациентов оценивали неврологически в начале исследования, после этого, пациентов

случайно распределяли в группы для получения лечения либо Группы 1 (Плацебо + Плацебо), Группы 2 (Тар 100 мг + Р 250 мг. Пример 3)+ Плацебо), Группы 3 (Тар 100 мг + Р 250 мг. Пример 3)+ налтрексон (N2) (0,01 мг), Группы 4 (Тар 100 мг + Р 250 мг, Пример 3) +

5 налтрексон (N2) (1 мг). Раз в две недели пациенты записывали 10-см визуальную аналоговую шкалу (VAS) для оценки боли, где 0 обозначает отсутствие боли вообще и 10 обозначает наиболее сильную боль, когда-либо испытываемую. Эффект лечения определяли как различие между конечной оценкой и начальной оценкой на шкале Lickert для каждой фазы лечения.

10 Задачи изобретения были достигнуты для комбинации с фиксированной дозой, содержащей тапентадол и прегабалин и налтрексон, которая обеспечивает статистически достоверные и клинически значимые уменьшения, по сравнению с тапентадолом + прегабалином, для первичной эффективности, измеряемой для интенсивности боли, связанной с диабетической невропатией. Нами был сделан вывод, что клинически 15 достоверным преимуществом будет являться уменьшение оценки боли (VAS) по меньшей мере на 15% по сравнению с другими лечениими.

Исследование 5. Лечение людей с помощью тапентадола с метилналтрексоном

Для оценки изобретения, Nectid осуществляли клиническое исследование на людях, в котором задействовали свыше 304 пациентов с болью и из них 253 пациентов завершили 20 испытание. Пациентам вводили тапентадол отдельно или в комбинации с тремя различными дозами налтрексона; 0,01, 0,1 и 1,0 мг. Оценивали аналгезирующую эффективность совместно вводимой комбинации тапентадола и различных доз метилналтрексон гидрохлорида, по сравнению с положительными и отрицательными контролями. Также оценивали влияние такой комбинации на констипацию.

25 В этом рандомизированном, двойном слепом, с активным контролем и с плацебо-контролем, исследовании в параллельных группах, одной задачей являлось определение, будет ли метилналтрексон гидрохлорид (далее в настоящем изобретении обозначается как MNTX), усиливать аналгезирующие свойства тапентадол гидрохлорида (далее в настоящем изобретении обозначается как Тар) у людей/пациентов с болью после 30 дентальной хирургии. Другой задачей являлась оценка, будет ли метилналтрексон уменьшать индуцированную тапентадолом констипацию у людей.

Триста четыре (304) субъекта действительно начинали исследование и из них 254 завершали исследование. Положительный контроль тапентадол и отрицательный контроль (плацебо) использовали и людей рандомизировали на одну из следующих 35 групп лечения: Количество субъектов, которые действительно включали в пять групп лечения, было, как указано ниже:

Группы 1: Плацебо с плацебо: 51

Группы 2: Т (50 мг) с плацебо: 50

Группы 3: Т (50 мг) с метилналтрексоном (0,01 мг): 51

40 Группы 4: Т (50 мг) с метилналтрексоном (0,1 мг): 52

Группы 5: Т (50 мг) с метилналтрексоном (1 мг): 50

Положительный контроль (тапентадол 50 мг, Группы 2) использовали для определения чувствительности клинических конечных точек. Отрицательный контроль (плацебо, Группы 1) использовали для оценки частоты и величины изменений в 45 клинических конечных точках, которые могут произойти при отсутствии активного лечения. Водили единичную пероральную дозу исследуемого лекарственного средства, когда субъект ощущал умеренную - сильную боль после хирургической экстракции трех или четырех зубов мудрости.

Результаты

Изобретение иллюстрируется дальнейшими репрезентативными результатами проведенных клинических исследований. Диаграммы представлено только с целью иллюстрации и никоим образом не ограничивают объем изобретения.

- 5 Квалифицированный специалист в данной области может легко модифицировать исследования, используя агонисты и антагонисты опиоидов.

На фигуре 1 представлена 4-часовая оценка полного обезболивания (TOTPAR) для Группы 1: Плацебо с плацебо. Группы 2: тапентадол (50 мг) с плацебо. Группы 3: тапентадол (50 мг) с налоксоном (0,1 мг). Группы 4: тапентадол (50 мг) с налтрексоном (0,1 мг). Группы 5: тапентадол (50 мг) с налмефеном (0,1 мг).

На фигуре 2 представлена часовая оценка облегчения боли от 0-12, 0-8 и 0-4 часов для Группы 1: Плацебо с плацебо, Группы 2: тапентадол (50 мг) с плацебо, Группы 3: тапентадол (50 мг) с налоксоном (0,1 мг). Группы 4: тапентадол (50 мг) с налтрексоном (0,1 мг), Группы 5: тапентадол (50 мг) с налмефеном (0,1 мг).

- 15 На фигуре 3 представлены изменения А среднего значения оценки облегчения боли через четыре часа, через восемь часов и двенадцать часов для Группы 1: Плацебо с плацебо, Группы 2: тапентадол (50 мг) с плацебо, Группы 3: тапентадол (50 мг) с налоксоном (0,1 мг), Группы 4: тапентадол (50 мг) с налтрексоном (0,1 мг), Группы 5: тапентадол (50 мг) с налмефеном (0,1 мг).

- 20 На фигуре 4 представлено сравнение ключевых побочных эффектов, связанных с тапентадолом с различными антагонистами опиоидов.

На фигуре 5 представлена 4-часовая оценка полного обезболивания (TOTPAR) для Группы 1: Плацебо с плацебо, Группы 2: (SRT 100 мг. Пример 2) с плацебо, Группы 3: (SRT 100 мг, Пример 2) с налтрексоном N1 (0,1 мг), Группы 4: (SRT 100 мг. Пример 2) 25 с налоксоном N2 (0,1 мг). Группы 5: (SRT 100 мг, Пример 2) с налмефеном N3 (0,1 мг) и Группы 6: FDC (SRT 100 мг+ налтрексон N1 (1 мг, Пример 7).

На фигуре 6 представлена часовая оценка облегчения боли от 0-12, 0-8 и 0-4 часов для Группы 1: Плацебо с плацебо. Группы 2: (SRT 100 мг. Пример 2) с плацебо. Группы 3: (SRT 100 мг, Пример 2) с налтрексоном N1 (0,1 мг). Группы 4: (SRT 100 мг, Пример 30 2) с налоксоном N2 (0,1 мг). Группы 5: (SRT 100 мг. Пример 2) с налмефеном N3 (0,1 мг) и Группы 6: FDC (SRT 100 мг+ налтрексон N1 (1 мг, Пример 7).

На фигуре 7 представлены изменения Д среднего значения оценки облегчения боли через четыре часа и через восемь часов и двенадцать часов для Группы 1: Плацебо с плацебо, Группы 2: (SRT 100 мг, Пример 2) с плацебо, Группы 3: (SRT 100 мг, Пример 35 2) с налтрексоном N1 (0,1 мг), Группы 4: (SRT 100 мг, Пример 2) с налоксоном N2 (0,1 мг). Группы 5: (SRT 100 мг, Пример 2) с налмефеном N3 (0,1 мг) и Группы 6: FDC (SRT 100 мг+ налтрексон N1 (1 мг. Пример 7).

На фигуре 8 представлено сравнение ключевых побочных эффектов, связанных тапентадол с замедленным высвобождением с различными антагонистами.

40 На фигуре 9 представлена 4-часовая оценка полного обезболивания (TOTPAR) для Группы 1: Плацебо с плацебо, Группы 2: FDC- Пример 4 (тапентадол (100 мг) + напроксен 250 мг) с плацебо, Группы 3: FDC- Пример 4 (тапентадол (100 мг) + напроксен 250 мг) с N2 (0,01 мг). Группы 4: FDC- Пример 4 (тапентадол (100 мг) + напроксен 250 мг) с N2 (0,1 мг). Группы 5: FDC- Пример 4 (тапентадол (100 мг) + напроксен 250 мг) с 45 N2 (1 мг).

На фигуре 10 представлена часовая оценка облегчения боли от 0-12,0-8 и 0-4 часов для Группы 1: Плацебо с плацебо, Группы 2: FDC- Пример 4 (тапентадол (100 мг) + напроксен 250 мг) с плацебо, Группы 3: FDC- Пример 4 (тапентадол (100 мг) + напроксен

250 мг) с N2 (0,01 мг), Группы 4: FDC- Пример 4 (тапентадол (100 мг) + напроксен 250 мг) с N2 (0,1 мг). Группы 5: FDC- Пример 4 (тапентадол (100 мг) + напроксен 250 мг) с N2 (1 мг).

На фигуре 11 представлены изменения А среднего значения оценки облегчения боли

5 через четыре часа и через восемь часов и двенадцать для Группы 1: Плацебо с плацебо. Группы 2: FDC- Пример 4 (тапентадол (100 мг) + напроксен 250 мг) с плацебо, Группы 3: FDC - Пример 4 (тапентадол (100 мг) + напроксен 250 мг) с N2 (0,01 мг). Группы 4: FDC- Пример 4 (тапентадол (100 мг) + напроксен 250 мг) с N2 (0,1 мг), Группы 5: FDC- Пример 4 (тапентадол (100 мг) + напроксен 250 мг) с N2 (1 мг).

10 На фигуре 12 представлено среднее значение изменений оценки VAS боли в VAS оценке боли для Группы 1 (Плацебо + Плацебо), Группы 2 (FDC- Пример 3, тапентадол 100 мг + прегабалин 250 мг) + Плацебо), Группы 3 (FDC - Пример 3, тапентадол 100 мг + прегабалин 250 мг)+ N2 (0,01 мг), Группы 4 (FDC - Пример 3, тапентадол 100 мг + прегабалин 250 мг) + N2 (0,1 мг), Группы 5 (FDC- Пример 3, тапентадол 100 мг +

15 прегабалин 250 мг)+ N2 (1 мг).

На фигуре 13 представлены А среднего значения изменений оценки VAS боли в VAS боли для Группы 1 (Плацебо + Плацебо), Группы 2 (FDC- Пример 3, тапентадол 100 мг + прегабалин 250 мг) 4- Плацебо), Группы 3 (FDC- Пример 3, тапентадол 100 мг + прегабалин 250 мг)+ N2 (0,01 мг), Группы 4 (FDC - Пример 3, тапентадол 100 мг +

20 прегабалин 250 мг) + N2 (0,1 мг). Группы 5 (FDC- Пример 3, тапентадол 100 мг + прегабалин 250 мг)+ N2 (1 мг).

25 На фигуре 14 представлена 4-часовая оценка полного обезболивания (TOTPAR) для Группы 1: Плацебо с плацебо, Группы 2: тапентадол (50 мг) с плацебо, Группы 3: тапентадол (50 мг) с метилналтрексоном (0,01 мг), Группы 4: тапентадол (50 мг) с

25 метилналтрексоном (0,1 мг), Группы 5: тапентадол (50 мг) с метилналтрексоном (1 мг).

На фигуре 15 представлена часовая оценка облегчения боли от 0-12, 0-8 и 0-4 часов для Группы 1: Плацебо с плацебо, Группы 2: тапентадол (50 мг) с плацебо, Группы 3: тапентадол (50 мг) с метилналтрексоном (0,01 мг), Группы 4: тапентадол (50 мг) с метилналтрексоном (0,1 мг). Группы 5: тапентадол (50 мг) с метилналтрексоном (1 мг).

30 На фигуре 16 представлены изменения Д среднего значения оценки облегчения боли через четыре часа, через восемь часов и двенадцать часов для Группы 1: Плацебо с плацебо. Группы 2: тапентадол (50 мг) с плацебо. Группы 3: тапентадол (50 мг) с метилналтрексоном (0,01 мг), Группы 4: тапентадол (50 мг) с метилналтрексоном (0,1 мг), Группы 5: тапентадол (50 мг) с метилналтрексоном (1 мг).

35 На фигуре 17 представлено сравнение степени индуцированного тапентадолом побочного действия; констипация с различными дозами метилналтрексона.

Формула изобретения

1. Комбинация для лечения боли, которая содержит тапентадол или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один антагонист опиоида, 40 выбранный из группы, состоящей из налоксона и налтрексона, и их фармацевтически приемлемые соли и их смеси, где указанный антагонист улучшает эффективность и/или уменьшает побочные действия тапентадола.

2. Комбинация по п. 1, в которой фармацевтически приемлемой солью тапентадола 45 является гидрохлорид тапентадола.

3. Комбинация по п. 1, в которой фармацевтически приемлемой солью налтрексона является гидрохлорид налтрексона.

4. Способ лечения боли у человека, который включает введение человеку комбинации,

которая содержит тапентадол или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один антагонист опиоида, выбранный из группы, состоящей из налоксона и налтрексона, и их фармацевтически приемлемые соли и их смеси, где указанный антагонист улучшает эффективность и/или уменьшает побочные действия тапентадола.

5. Способ по п. 4, в котором фармацевтически приемлемой солью тапентадола является гидрохлорид тапентадола.

6. Способ по п. 4, в котором фармацевтически приемлемой солью налтрексона является гидрохлорид налтрексона.

7. Комбинация по п. 1, которая обеспечивает эффективное облегчение боли по 10 меньшей мере в течение 12 часов при введении человеку.

8. Комбинация по п. 1, которая обеспечивает эффективное облегчение боли вплоть до 24 часов при введении человеку.

15. Комбинация для лечения боли, которая содержит тапентадол или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один антагонист опиоида, выбранный из группы, состоящей из налоксона и налтрексона, и их фармацевтически приемлемые соли и их смеси, которая при введении обеспечивает профиль побочных явлений лучше, чем профиль побочных явлений, возникающий в результате введения комбинации, в которой отсутствует антагонист.

10. Комбинация по п. 9, в которой фармацевтически приемлемой солью тапентадола 20 является гидрохлорид тапентадола.

11. Комбинация по п. 9, в которой фармацевтически приемлемой солью налтрексона является гидрохлорид налтрексона.

12. Комбинация для лечения боли, которая содержит тапентадол или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один антагонист опиоида, 25 выбранный из группы, состоящей из налоксона и налтрексона, и их фармацевтически приемлемые соли и их смеси, которая при введении обеспечивает меньшую частоту возникновения головокружения или вертиго, чем будет возникать в результате введения комбинации, в которой отсутствует антагонист.

13. Комбинация по п. 12, в которой фармацевтически приемлемой солью тапентадола 30 является гидрохлорид тапентадола.

14. Комбинация по п. 12, в которой фармацевтически приемлемой солью налтрексона является гидрохлорид налтрексона.

15. Комбинация для лечения боли, которая содержит тапентадол или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один антагонист опиоида, 35 выбранный из группы, состоящей из налоксона и налтрексона, и их фармацевтически приемлемые соли и их смеси, которая при введении обеспечивает меньшую частоту возникновения тошноты, чем будет возникать в результате введения комбинации, в которой отсутствует антагонист.

16. Комбинация по п. 15, в которой фармацевтически приемлемой солью тапентадола 40 является гидрохлорид тапентадола.

17. Комбинация по п. 15, в которой фармацевтически приемлемой солью налтрексона является гидрохлорид налтрексона.

18. Комбинация для лечения боли, которая содержит тапентадол или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один антагонист опиоида, 45 выбранный из группы, состоящей из налоксона и налтрексона, и их фармацевтически приемлемые соли и их смеси, которая при введении обеспечивает меньшую частоту возникновения рвоты, чем будет возникать в результате введения комбинации, в которой отсутствует антагонист.

19. Комбинация по п. 18, в которой фармацевтически приемлемой солью тапентадола является гидрохлорид тапентадола.

20. Комбинация по п. 18, в которой фармацевтически приемлемой солью налтрексона является гидрохлорид налтрексона.

5 21. Способ по п. 4, где путь введения представляет собой пероральный, подъязычный, внутримышечный, подкожный, буккальный, внутривенный или транс дермальный.

22. Комбинация по п. 7, где путь введения представляет собой пероральный, подъязычный, внутримышечный, подкожный, буккальный, внутривенный или трансдермальный.

10 23. Фармацевтический набор для лечения боли, который содержит тапентадол или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один антагонист опиоида, выбранный из группы, состоящей из налоксона и налтрексона, и их фармацевтически приемлемые соли и их смеси.

15 24. Фармацевтический набор по п. 23, в котором фармацевтически приемлемой солью тапентадола является гидрохлорид тапентадола.

25 25. Фармацевтический набор по п. 23, в котором фармацевтически приемлемой солью налтрексона является гидрохлорид налтрексона.

26. Комбинация для лечения боли, которая содержит тапентадол или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один антагонист опиоида, выбранный из группы, состоящей из налоксона и налтрексона, и их фармацевтически приемлемые соли и их смеси, и по меньшей мере одно дополнительное анальгезирующее средство, такое как напроксен или прегабалин, где указанный антагонист улучшает эффективность и/или уменьшает побочные действия тапентадола.

27. Комбинация по п. 26, в которой фармацевтически приемлемой солью тапентадола является гидрохлорид тапентадола.

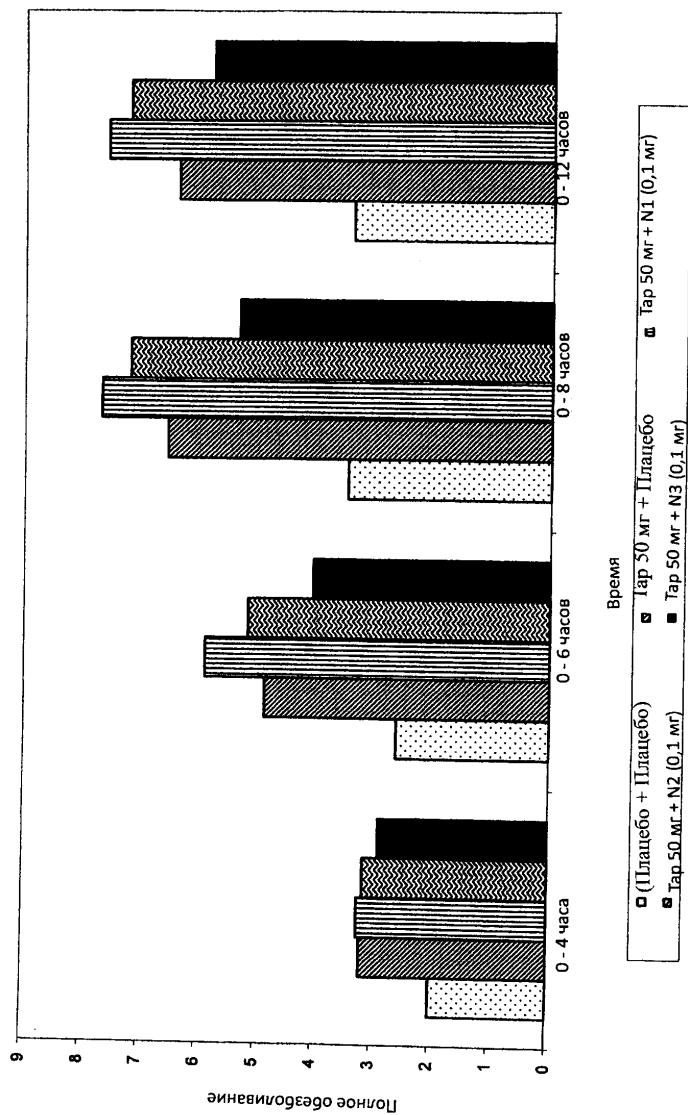
28. Комбинация по п. 26, в которой фармацевтически приемлемой солью налтрексона является гидрохлорид налтрексона.

29. Способ лечения боли у человека, который включает введение комбинации, которая содержит тапентадол или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один антагонист опиоида, выбранный из группы, состоящей из налоксона и налтрексона, и их фармацевтически приемлемые соли и их смеси, и по меньшей мере одно дополнительное анальгезирующее средство, такое как напроксен или прегабалин, где указанный антагонист улучшает эффективность и/или уменьшает побочные действия тапентадола.

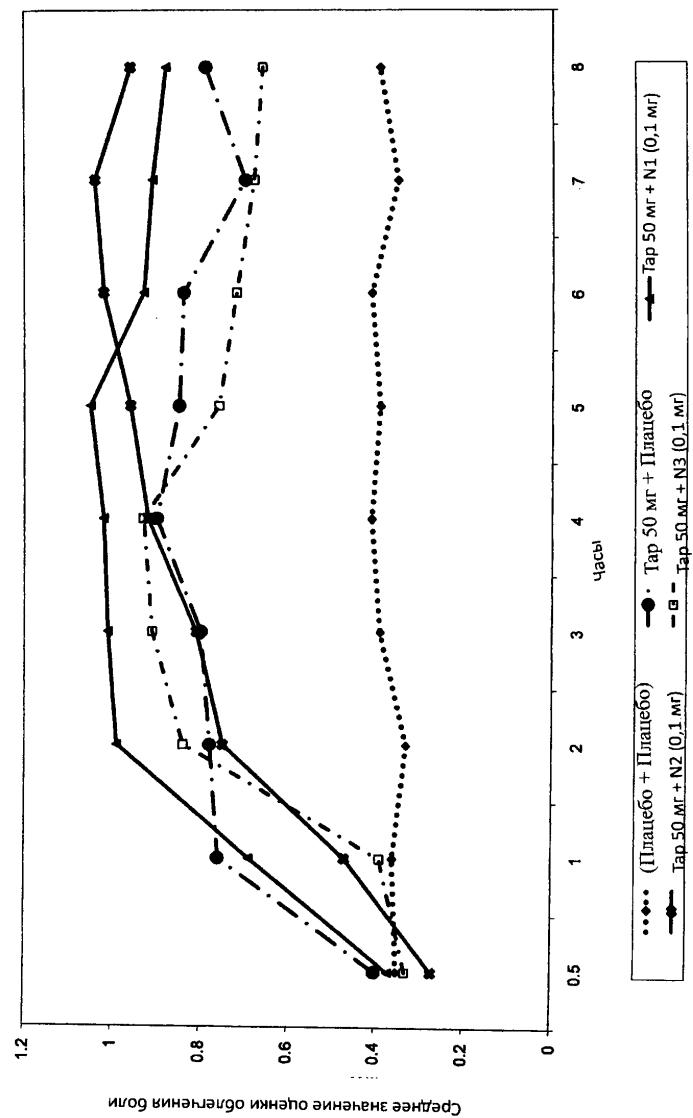
35 30. Способ по п. 29, в котором фармацевтически приемлемой солью тапентадола является гидрохлорид тапентадола.

31. Способ по п. 29, в котором фармацевтически приемлемой солью налтрексона является гидрохлорид налтрексона.

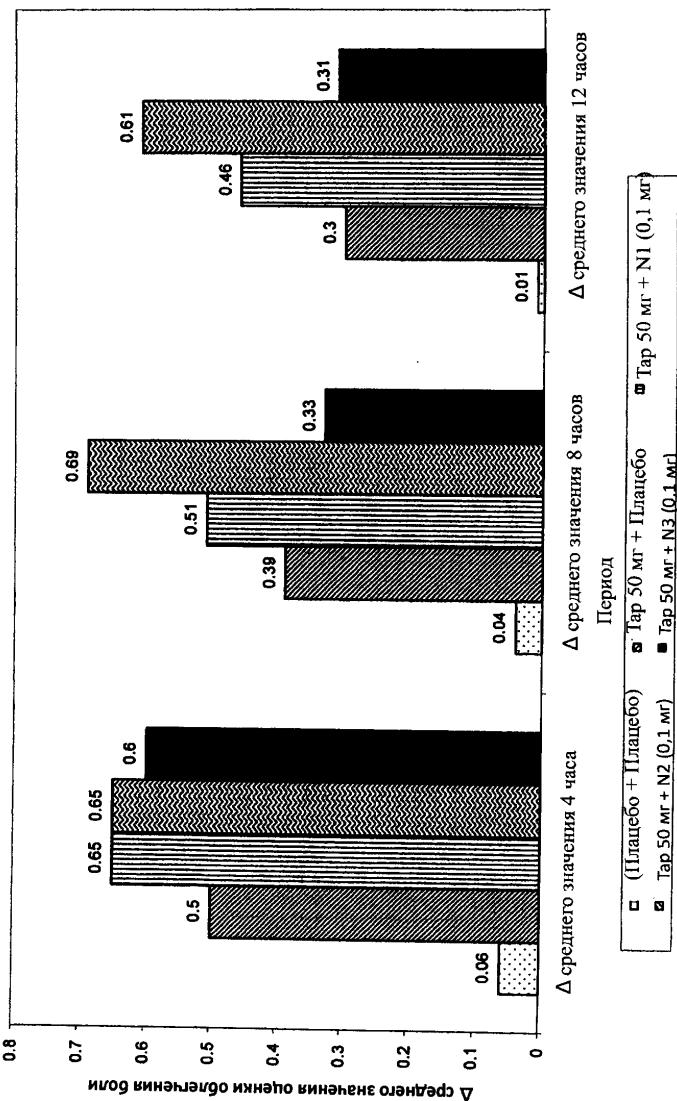
Фигура 1
Оценка полного обезболивания для тапентадола с налтрексоном, налоксоном и налмифеном



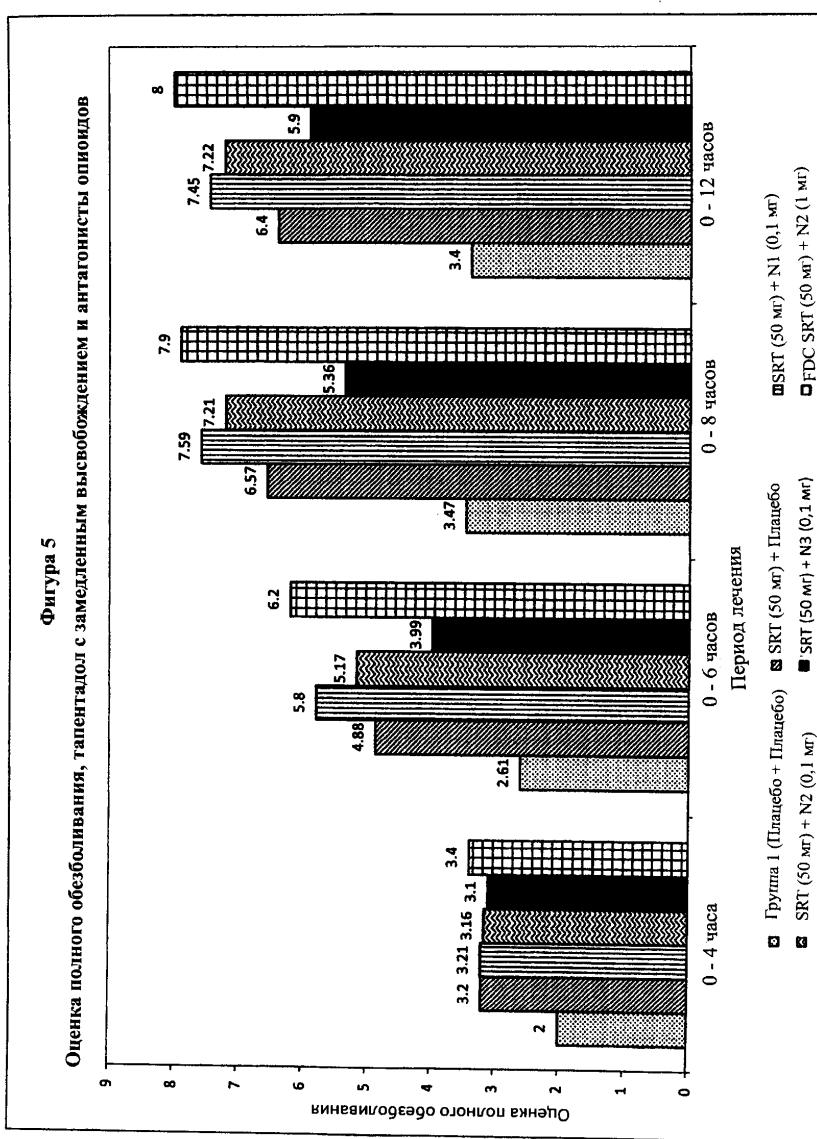
Фигура 2
Оценка облегчения боли для тапентадола с налтрексоном, налоксоном и налмифеном



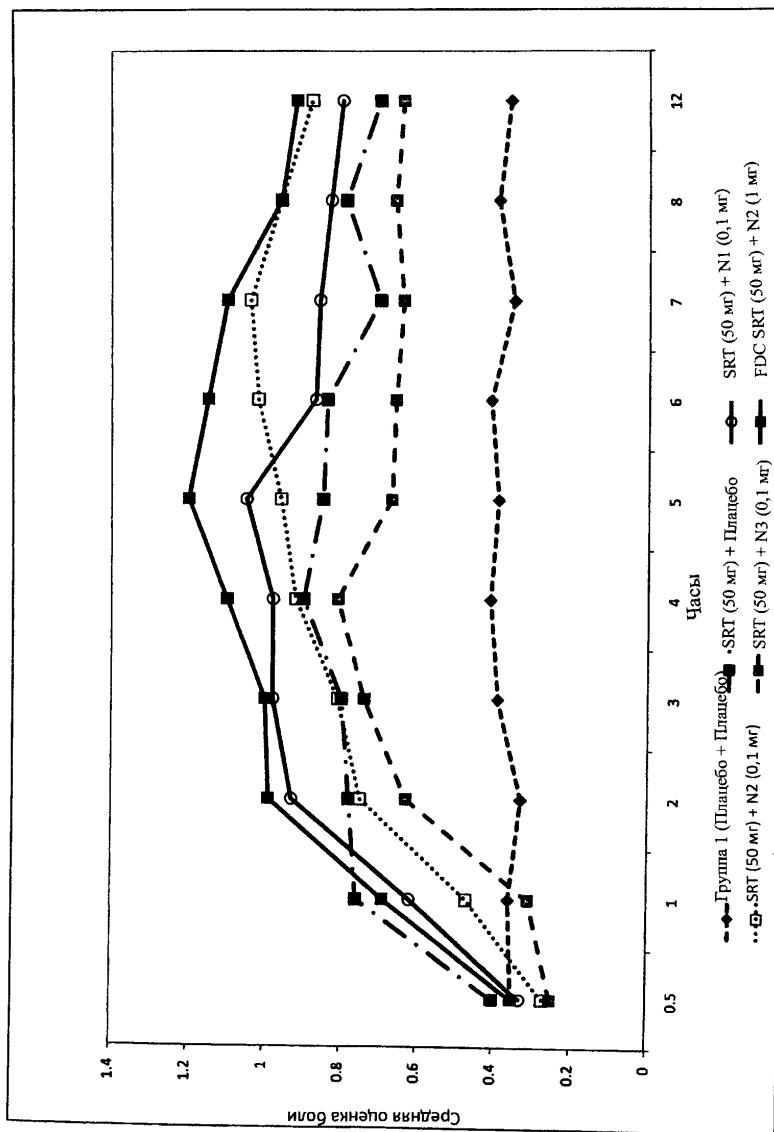
Фигура 3
Δ среднего значения оценки облегчения боли для тапентадола с налтрексоном, налоксоном и налмифенном



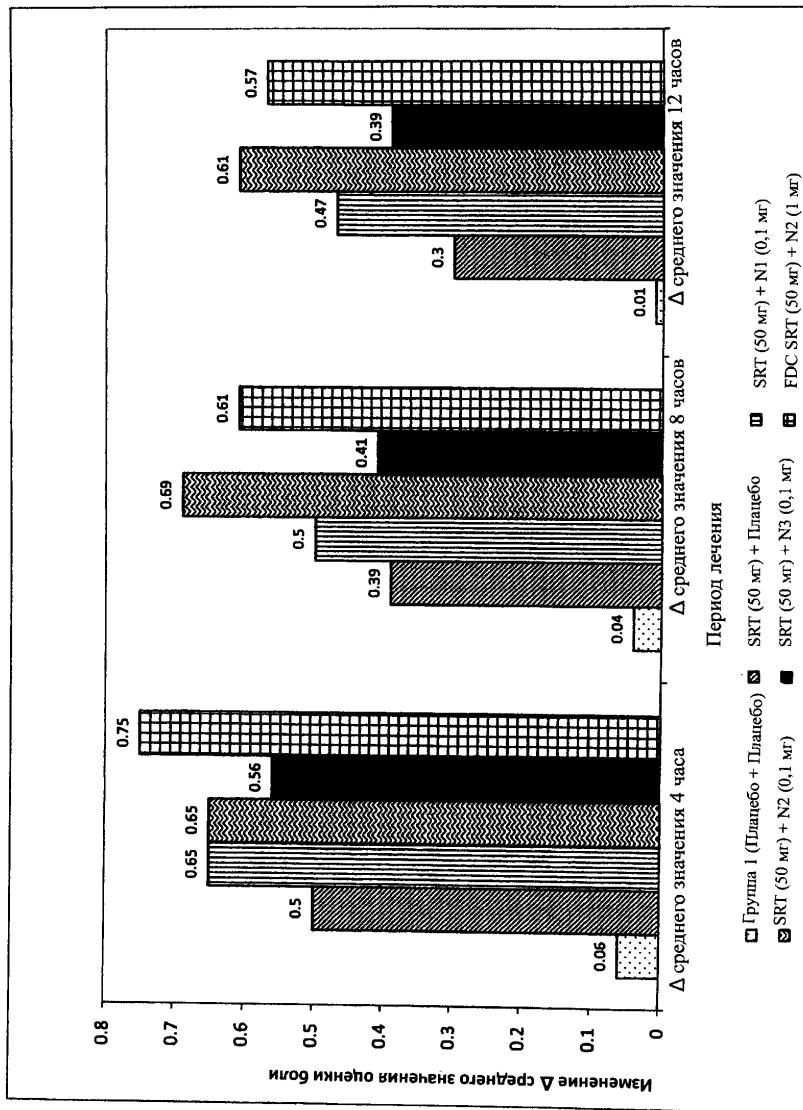
Группа пациентов	Фигура 4				Группа 3
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	
Долгосрочная лек. средство (Планктобо + Планктоб)	Тар 50 мг + Планктоб	Тар 50 мг + Ni (0,1 мг)	Тар 50 мг + N2 (0,1 мг) -	Тар 50 мг + N3 (1 мг) -	
Тип заболевания:	Совместное введение	Совместное введение	Совместное введение	Совместное введение	
Коэффициент планктоба:	50	50	50	50	
Группа 3					
Перв.	18.00%	35.00%	21.00%	30.00%	40.00%
Вторич.	4.00%	16.00%	12.00%	14.00%	15.00%
Третич.	19.00%	27.00%	14.00%	16.00%	20.00%
Головные боли:	51.00%	55.00%	48.00%	51.00%	53.00%



Фигура 6
Среднее значение оценки облегчения боли, тапентадол с замедленным высвобождением с антагонистами опиоидов

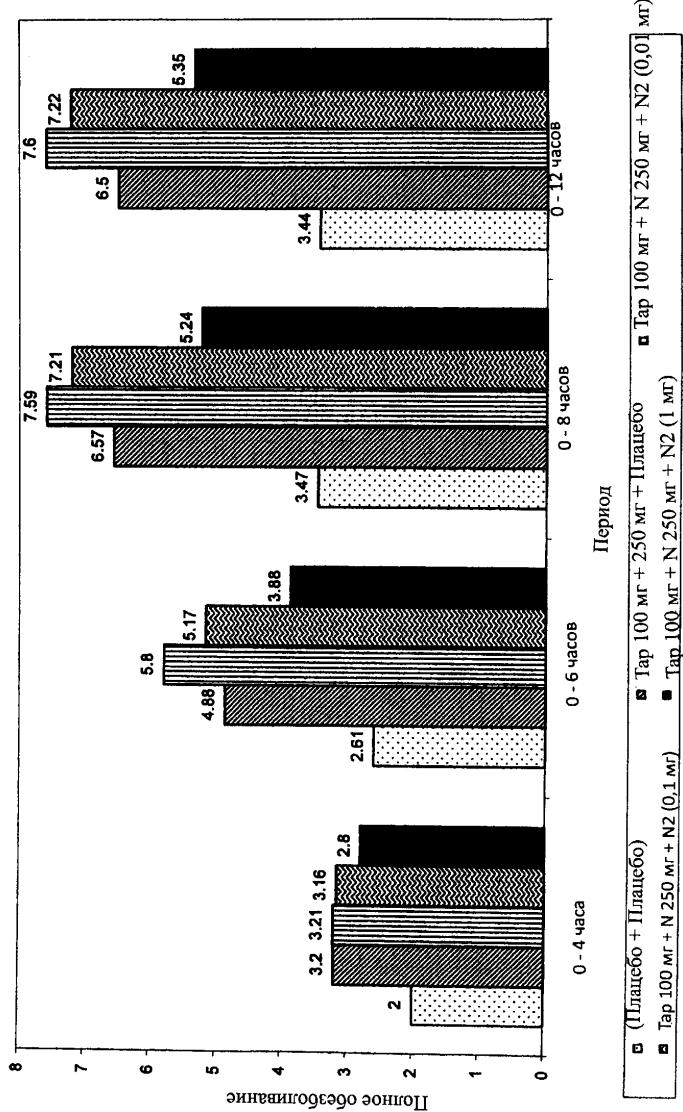


Фигура 7
Изменение Δ среднего значения оценки облегчения боли, тангентол с замедленным высвобождением и антагонисты опиоидов

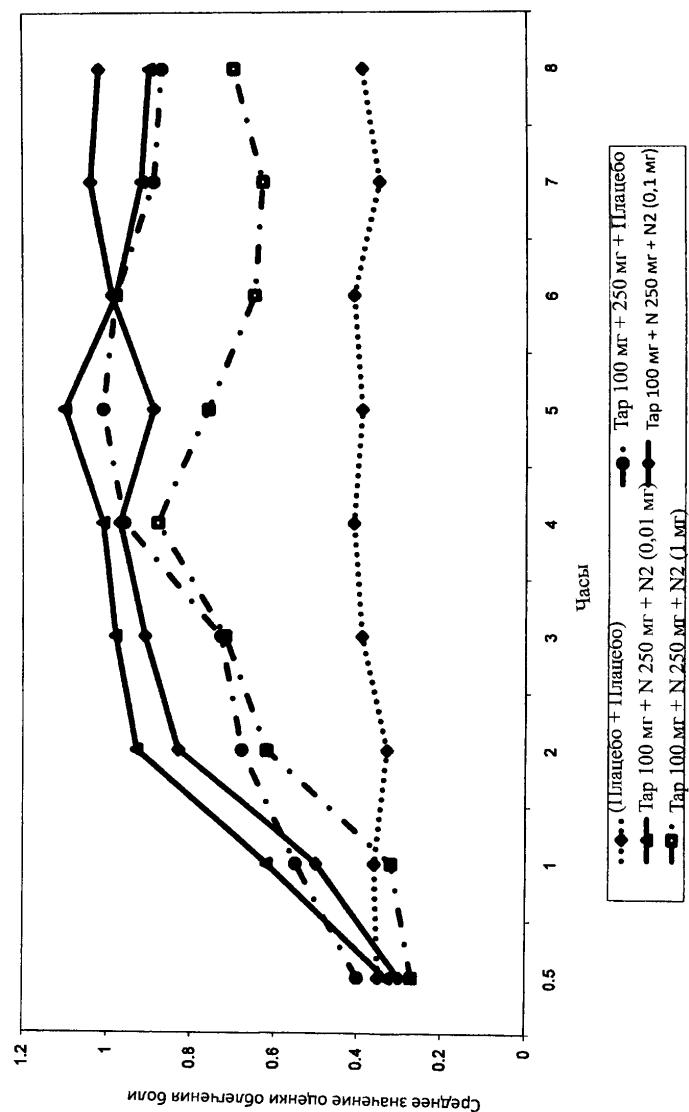


Фигура 8						
Группа пациентов	Группа 1 Плацебо	Группа 2 Пример 2	Группа 3 Пример 2	Группа 4 Пример 2	Группа 5 Пример 2	Группа 6 Пример 1 FDC
Доз. нек. с-ва	Плацебо + Плацебо	SRT (50 мг) + Плацебо	SRT (50 мг) + N1 (0,1 мг)	SRT (50 мг) + N2 (0,1 мг)	SRT (50 мг) + N3 (0,1 мг)	SRT (50 мг) + N2 (1 мг)
Тип исследований	Совместное введение	Совместное введение	Совместное введение	Совместное введение	Совместное введение	Совместное введение
К-во лиц, -	51	49	53	50	52	52
Толчеги	18,00%	31,00%	21,00%	28,00%	36,00%	28,00%
Рвота	4,00%	13,00%	10,00%	12,00%	15,00%	9,00%
Головокружение	19,00%	22,00%	11,00%	17,00%	19,00%	18,00%
Головная боль	51,00%	46,00%	41,00%	43,00%	49,00%	43,00%

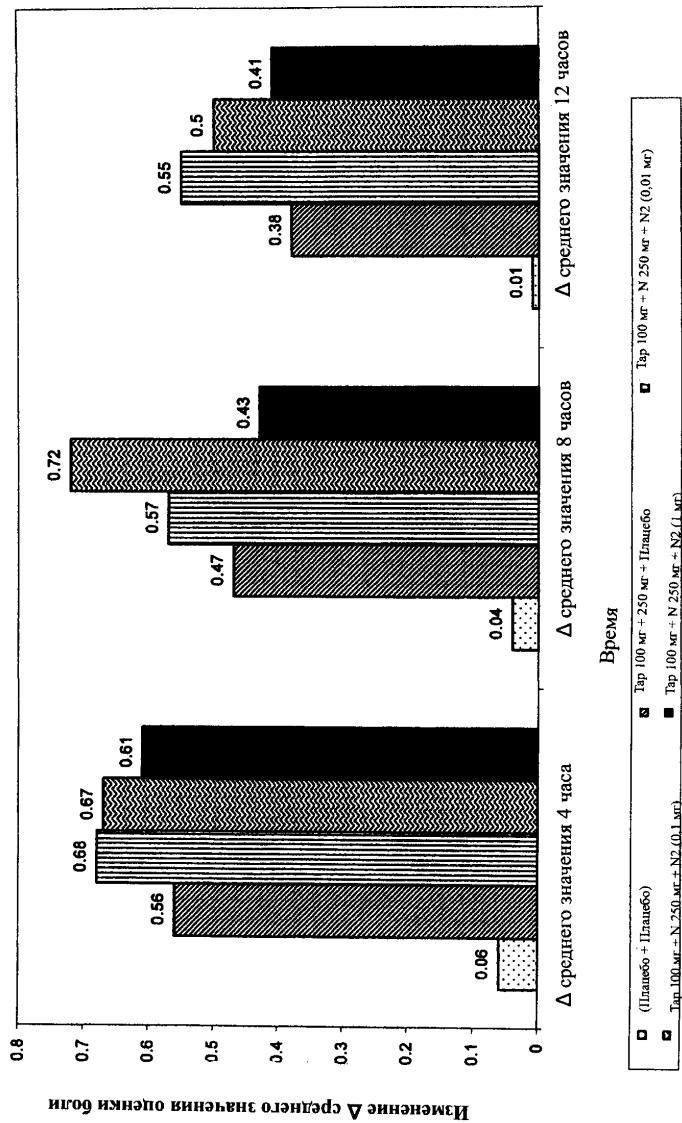
Фигура 9
Полное обезболивание для тапентадола + напроксен с налтрексоном



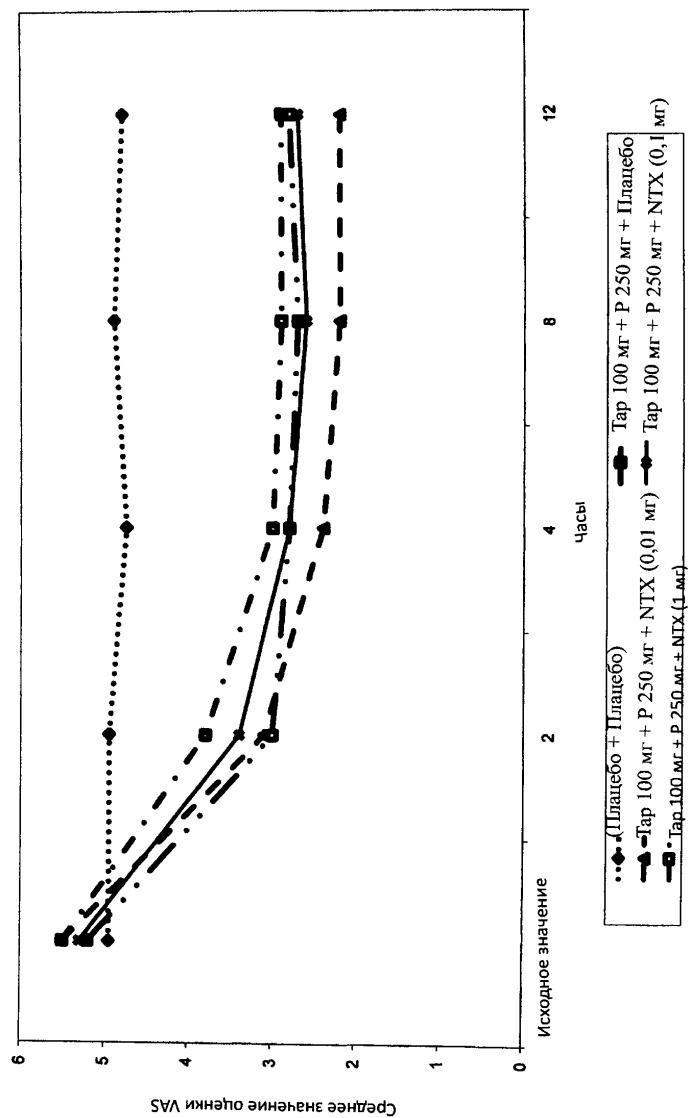
Фигура 10
Среднее значение оценки облегчения боли для тапентадола + напроксен с налтрексоном

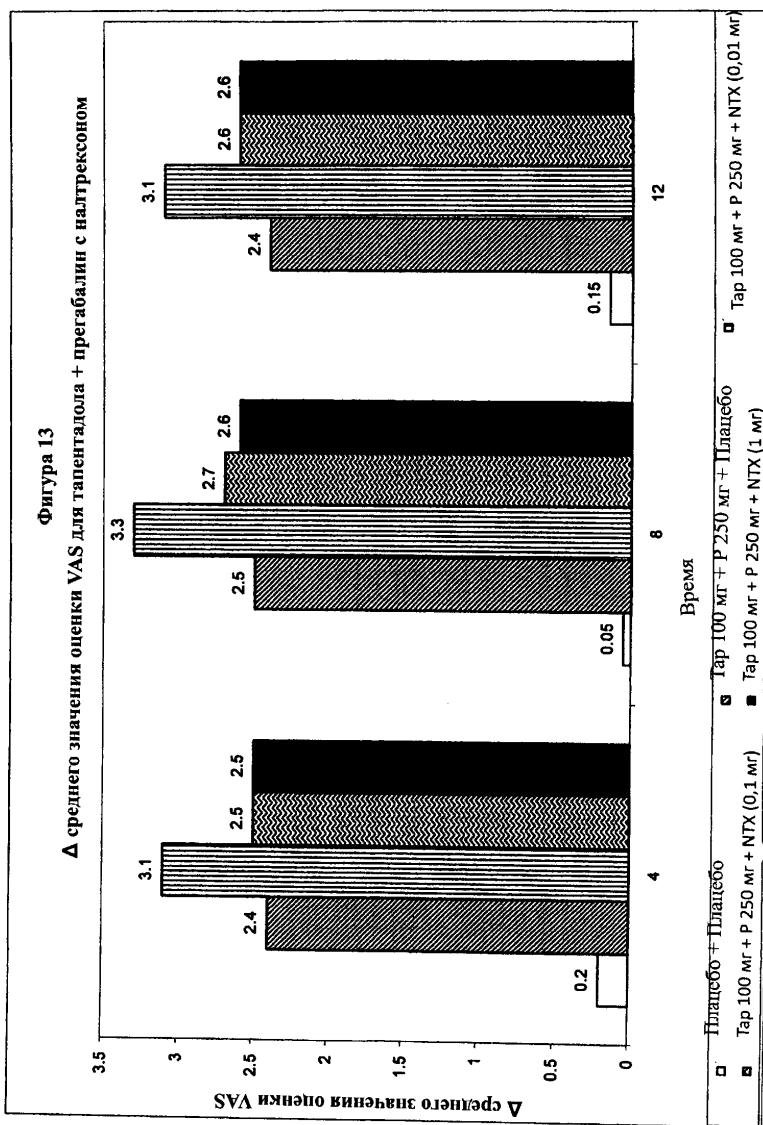


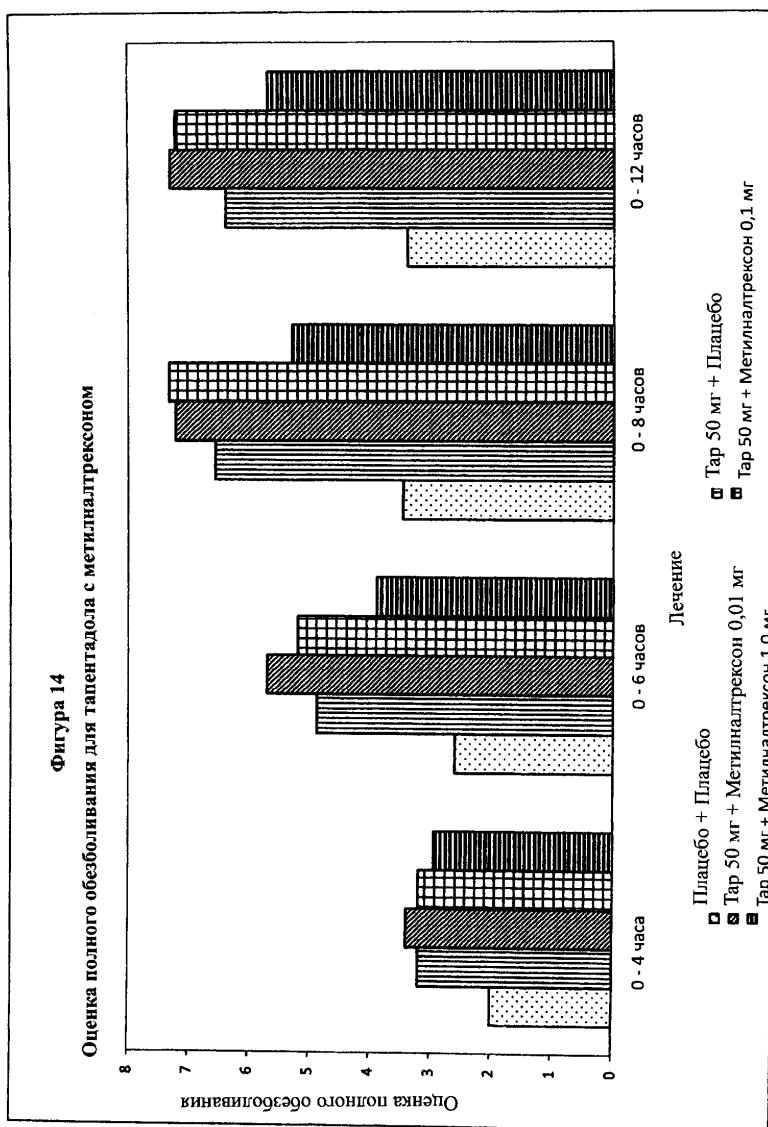
Фигура 11
Изменение Δ среднего значения оценки облегчения боли для тапентадола + напроксен с налтрексоном

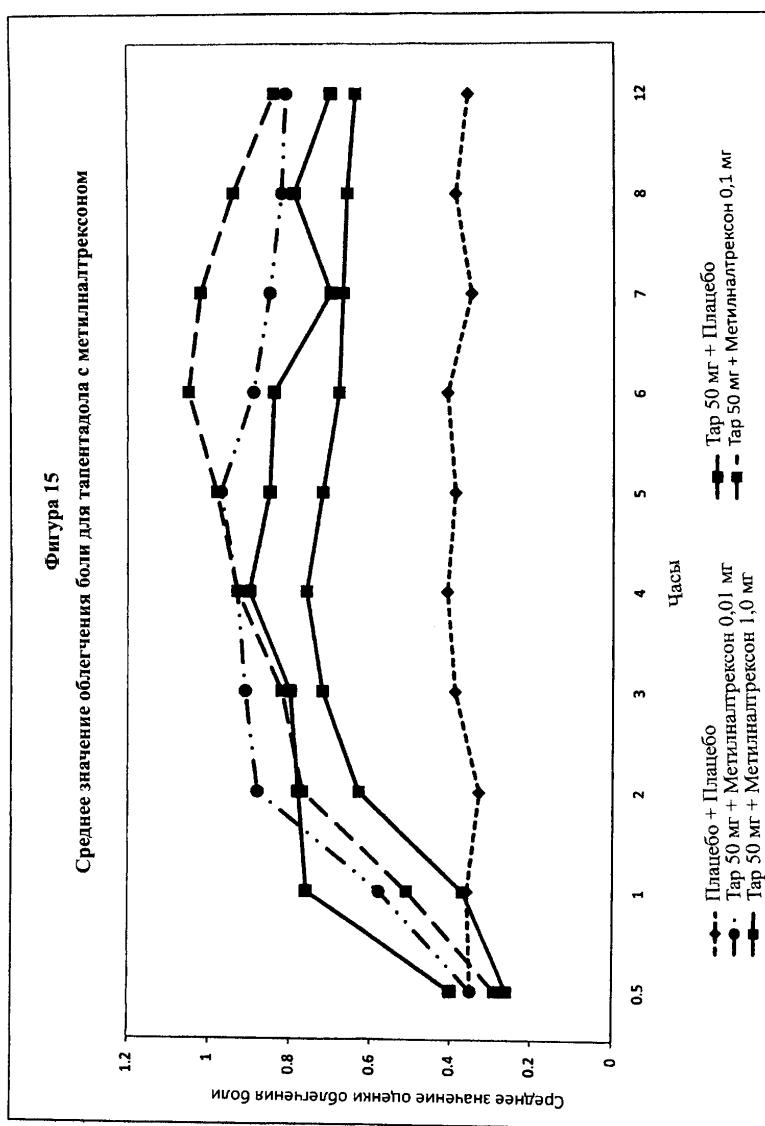


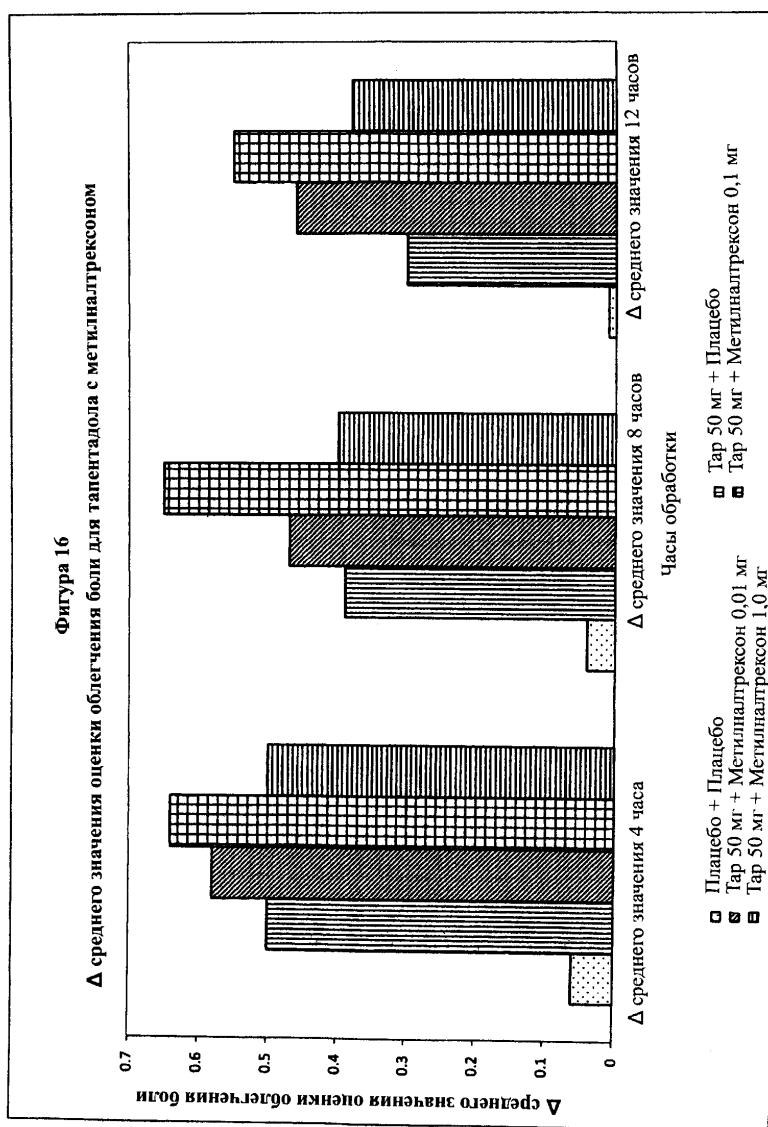
Фигура 12
Среднее значение оценки VAS для тапентадола + прегабалин с налтрексоном











Фигура 17				
Группа патентов	Форма 1	Форма 2	Форма 3	Форма 4
Лок. сростства			Глазничная 50 мг + Метамизопрекс (0,1 мг)	Глазничная 50 мг + Метамизопрекс (1 мг)
Рин.-глот.-бронх.	(Планардо - Планардо)	Тимералана 50 мг + Глазично Совместноеведение		Тимералана 50 мг + Метамизопрекс (0,1 мг)
Ко-ко-патентов	51	50	51	52
Конституция	18.00%	35.00%	45.00%	21.00%
Конституция				43.00%