



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 120 451**

51 Int. Cl.:

A61K 31/16 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

K61K 31/13 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA LIMITADA

T7

96 Número de solicitud europea: **92919762 .2**

96 Fecha de presentación : **03.09.1992**

97 Número de publicación de la solicitud: **0566709**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.10.1993**

54

Título: **Composición que comprende un compuesto de tramadol y acetaminofeno, y su uso.**

30

Prioridad: **06.09.1991 US 755924**

45

Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **01.11.1998**

45

Fecha de la publicación de la mención de la patente europea limitada BOPI: **05.11.2009**

45

Fecha de publicación de la traducción de patente europea limitada: **05.11.2009**

73

Titular/es:
Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc.
Titusville, New Jersey 08560, US

72

Inventor/es: **Raffa, Robert, B. y**
Vaught, Jeffrey L.

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 120 451 T7

DESCRIPCIÓN

Composición que comprende un compuesto de tramadol y acetaminofeno, y su uso.

5 I. Referencia cruzada

Este caso se relaciona con el Expediente del Abogado N° MCN-499.

10 II. Antecedentes de la invención

10 La Patente Estadounidense N° 3.652.589 describe una clase de ésteres de fenol cicloalcanol-substituidos analgésicos que tienen un grupo amino básico en el anillo cicloalquilo. El compuesto (1RS,2RS)-[(dimetilamino)metil]-l-(3-metoxifenil)ciclohexanol, comúnmente conocido como tramadol, está específicamente descrito en el presente documento. Se puede encontrar una serie de artículos pertenecientes a los estudios farmacológicos, toxicológicos y clínicos del tramadol en *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)*, 28(1), 114 (1978). Driessen y col., *Arch. Pharmacol.*, 341, R104 (1990) describen que el tramadol produce su efecto analgésico a través de un mecanismo que no es totalmente de tipo opiáceo ni de tipo no opiáceo. Los Resúmenes del VI Congreso Mundial sobre el Dolor, 1-6 de Abril (1990) describen que el clorhidrato de tramadol es un analgésico opiáceo agonista puro oralmente activo Sin embargo, la experiencia clínica indica que el tramadol carece de muchos de los efectos típicos colaterales de los agonistas opiáceos, por ejemplo depresión respiratoria (W. Vogel y col., *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)*, 28(1), 183 (1978)), constipación (I. Arend y col., *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)*, 28(1), 199 (1978)), tolerancia (L. Flohe y col., *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)*, 28(1), 213 (1978)) y tendencia al abuso (T. Yanagita, *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)*, 28(1), 158 (1978)). Cuando se da a una dosis de 50 mg por inyección i.v. rápida, el tramadol puede producir determinados efectos colaterales únicos del tramadol, incluyendo los calores súbitos y la sudoración. A pesar de estos efectos colaterales, la combinación de tramadol de actividad no opiácea y opiácea hace que el tramadol sea un fármaco muy particular. El tramadol está siendo comercializado actualmente por Grunenthal GMBH como analgésico.

30 Los opiáceos han sido usados durante muchos años como analgésicos para tratar el dolor grave. Producen, sin embargo, efectos colaterales no deseados y, como resultado, no pueden ser dados repetidamente o a dosis elevadas. Los problemas de los efectos colaterales están bien documentados en la bibliografía. Véase, por ejemplo, J. Jaffe y W. Martin en el capítulo 15 de "The Pharmacological Basis of Therapeutics", editores L. Goodman y A. Gilman, 5- Edition, 245 (1975), donde se describe que la morfina y sus congéneres, por ejemplo codeína, hidrocodona y oxycodona, son analgésicos agonistas opiáceos que exhiben efectos colaterales tales como depresión respiratoria, estreñimiento, tolerancia y tendencia al abuso.

35 Como alternativas al uso de opiáceos, se utilizan no opiáceos tales como el acetaminofeno (APAP) y la aspirina como analgésicos. El APAP, al igual que la aspirina, no está sujeto a la tolerancia, adicción y toxicidad de los analgésicos opiáceos. Sin embargo, el APAP y la aspirina son solo útiles para aliviar el dolor de intensidad moderada, mientras que los analgésicos opiáceos son útiles para aliviar un dolor mas intenso; véase Woodbury, D. y Fingl, E. en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 5- Ed., Goodman, L. y Gilman, A., Capítulo 15, paginas 325 (1975).

40 Para reducir los problemas de los efectos colaterales de los opiáceos, los opiáceos han sido combinados con otros fármacos, incluyendo agentes analgésicos no opiáceos, lo que reduce la cantidad de opiáceo necesaria para producir un grado equivalente de analgesia. Se ha reivindicado que algunos de estos productos de combinación tienen también la ventaja de producir un efecto analgésico sinérgico. Por ejemplo, A. Takemori, *Annals New York Acad. Sci.*, 281, 262 (1976), describe que las composiciones que incluyen combinaciones de analgésicos opiáceos con fármacos distintos de analgésicos exhiben una variedad de efectos, es decir, subaditivos (inhibitorios), aditivos o superaditivos. R. Taber y col., *J. Pharm. Expt. Thera.*, 169(1), 29 (1969) describen que la combinación de morfina y metadona, otro analgésico opiáceo, exhibe un efecto aditivo. La Patente Estadounidense N° 4.571.400 describe que la combinación de dihidro-codeína, un analgésico opiáceo, e ibuprofeno, un analgésico no opiáceo, proporciona efectos superaditivos cuando los componentes están en determinadas proporciones. A. Pircio y col., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 235, 116 (1978) describe analgesia superaditiva con una mezcla 1:125 de butorfanol, otro analgésico opiáceo, y acetaminofeno (APAP), un analgésico no opiáceo, mientras que una mezcla 1:10 no mostró ninguna analgesia superaditiva estadísticamente significativa.

55 También se han preparado combinaciones de analgésicos no opiáceos para evitar los efectos colaterales asociados a los opiáceos y se observa que las combinaciones tienen el beneficio de requerir menos de cada componente y de producir efectos superaditivos. G. Stacher y col., *Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharmacy*, 1/7, 250 (1979) describen que la combinación de analgésicos no opiáceos, es decir, tolmetina y APAP, permite una marcada reducción de la cantidad de tolmetina requerida para producir analgesia. Además, la Patente Estadounidense N° 4.260.629 describe que la composición administrada por vía oral de APAP y zomepirac, un analgésico no opiáceo, en un rango particular de razones de peso, produce un alivio superaditivo del dolor en mamíferos. Mas aún, la Patente Estadounidense N° 4.132.788 describe que los derivados del ácido 5-aroil-l-alquil(inferior)pirrol-2-acético, analgésicos no opiáceos, cuando se combinan con APAP o aspirina exhiben actividad antiartrítica superaditiva. Sin embargo, se ha avisado en contra del consumo diario de mezclas de analgésicos no opiáceos y del consumo de un solo analgésico no opiáceo en grandes cantidades o a lo largo de largos periodos (véase D. Woodbury y E. Fingl, en la pagina 349).

La técnica anterior, sin embargo, no describe que el tramadol, un analgésico opiáceo “atípico”, puede o se podría combinar con otro analgésico para reducir los efectos colaterales de cada uno o para dar lugar a una composición consistente en un material tramadol y otro analgésico que exhibe analgesia superaditiva.

5 III. Sumario de la invención

Se ha visto ahora que el material tramadol, que incluye varias formas de tramadol según se define a continuación, se puede combinar con APAP para producir analgesia. La combinación emplea cantidades menores tanto del material tramadol como de APAP de lo que sería necesario para producir la misma cantidad de analgesia si se utilizara
10 cualquiera de ellos solo. Utilizando cantidades menores de ambos fármacos, se reducen los efectos colaterales asociados a cada uno en número y grado. Sorprendentemente, las composiciones consistentes en el material tramadol y APAP han resultado exhibir efectos analgésicos sinérgicos cuando se combinan en determinadas proporciones. Las composiciones según esta invención pueden ser también útiles en el tratamiento de condiciones tusivas.

15 IV. Breve descripción de los dibujos

La Figura es un isoblograma que muestra el efecto analgésico de la composición de clorhidrato de tramadol y acetaminofeno sobre la constricción abdominal inducida por acetilcolina en ratones.

20 V. Descripción detallada de la invención

La presente invención va dirigida a composiciones consistentes en un material tramadol y acetaminofeno. El material tramadol es cualquiera de (1R,2R 6 1S,2S)-(dimetilaminometil)-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol (tramadol), su derivado N-óxido (“tramadol-N-óxido”) y su derivado O-desmetilo (“O-desmetiltramadol”) o mezclas de estos. También
25 incluye los estereoisómeros individuales, mezclas de estereoisómeros, incluidos los racematos, sales farmacéuticamente aceptables de las aminas, tales como la sal clorhidrato, solvatos y polimorfos del material tramadol. El tramadol puede ser adquirido comercialmente de Grunenthal o puede ser preparado mediante el procedimiento descrito en la Patente Estadounidense N° 3.652.589, aquí incorporada a modo de referencia.

El tramadol-N-óxido se prepara tratando el tramadol como base libre con un agente oxidante, por ejemplo peróxido de hidrógeno (30%), en un solvente orgánico, por ejemplo metanol o isopropanol, con y, preferiblemente, sin calentamiento. Véase “Reagents For Organic Synthesis”, 1, 471, Fieser & Fieser eds., Wiley N.Y. (1987), B. Kelentey y col., *Arzneim. Forsch.*, 7, 594 (1957). Con calentamiento, la reacción dura aproximadamente 1 hora, mientras que, sin calentamiento, la reacción dura aproximadamente 3 días. Después de la oxidación, la mezcla se trata con un agente,
35 por ejemplo PtO₂ o, preferiblemente, Pt/C, durante aproximadamente un día, para destruir el exceso de peróxido de hidrógeno. Se filtra la mezcla, seguido de evaporación del filtrado, y luego se recrystaliza el residuo a partir de una mezcla solvente orgánica, por ejemplo cloruro de metileno/acetato de etilo.

El O-desmetiltramadol se prepara tratando tramadol como base libre en condiciones de reacción de O-desmetilación, por ejemplo por reacción de este con una base fuerte, tal como NaH o KH tiofenol y dietilenglicol (DEG), con calentamiento a reflujo. Véase Wildes y col., *J. Org. Chem.*, 36, 721 (1971). La reacción dura aproximadamente una hora, refrigerando a continuación y deteniendo luego en agua la mezcla de reacción. Se acidifica la mezcla detenida, se extrae con un solvente orgánico, tal como éter etílico, se basifica y se extrae después con un solvente orgánico halogenado, tal como cloruro de metileno. Se seca entonces el extracto y se evapora el solvente para obtener el producto
45 O-desmetilo, que puede ser entonces destilado por trayecto corto, convertido en su correspondiente sal, por ejemplo tratado con una solución acidificada (HCl etanol) y recrystalizado a partir de una mezcla de solventes orgánicos, por ejemplo etanol/éter etílico.

La farmacología del acetaminofeno está revisada por B. Ameer y col., *Ann. Int. Med.*, 87, 202 (1977), y la preparación de acetaminofeno está descrita en la Patente Estadounidense N° 2.998.450, aquí incorporada a modo de referencia.

El APAP y el material tramadol están generalmente presentes en una razón de peso de material tramadol a APAP de aproximadamente 1:1 a 1:1600. Determinadas proporciones dan lugar a una composición que exhibe efectos analgésicos sinérgicos. Por ejemplo, en una composición consistente en un material tramadol y APAP, la proporción material tramadol:APAP es preferiblemente de aproximadamente 1:5 a 1:1600 y, mas preferiblemente, de aproximadamente 1:19 a 1:800.

Las razones mas preferidas son de aproximadamente 1:19 a 1:50. Las composiciones de un material tramadol y APAP en estas razones de peso han mostrado exhibir efectos analgésicos sinérgicos. Además, las composiciones particulares en las que la proporción de los componentes es de aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:5 están incluidas en la presente invención.

Se pueden preparar composiciones farmacéuticas consistentes en el material tramadol y acetaminofeno como componentes activos en una mezcla íntima con un vehículo farmacéutico según técnicas farmacéuticas convencionales de formación de compuestos. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo intravenosa, oral o parenteral. La composición también se puede administrar por medio de un aerosol. Al preparar las composiciones en una forma de dosificación oral, se puede em-

ES 2 120 451 T7

plear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Por ejemplo, en el caso de las preparaciones líquidas orales (tales como suspensiones, elixires y solución), se pueden usar agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares. En el caso de las preparaciones sólidas orales (tales como, por ejemplo polvos, cápsulas y comprimidos), se pueden usar vehículos tales como almidones, azúcares, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, ligantes, agentes disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden estar revestidos de azúcar o de un revestimiento entérico por técnicas convencionales. Para los parenterales, el vehículo consistirá normalmente en agua estéril, aunque se pueden incluir otros componentes, por ejemplo para ayudar a la solubilidad o con fines conservantes. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. Las composiciones farmacéuticas estarán generalmente en forma de una unidad de dosificación, por ejemplo comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, que contenga de 0,1 a aproximadamente 800 mg/kg y, preferiblemente, de aproximadamente 0,3 a 200 mg/kg de los componentes activos.

Los siguientes ejemplos experimentales describen la invención con mayor detalle y pretenden ser una forma de ilustración, pero no limitar la invención.

Ejemplo 1

Preparación de las dosis combinadas de tramadol y APAP

La preparación de diferentes proporciones de una combinación tramadol/APAP se efectúa preparando primeramente una solución madre de tramadol con una concentración expresada en mg_{farmacos} por 10 ml de agua destilada. Por ejemplo, se disuelven 8 mg de tramadol como base libre por 10 ml de agua para producir la dosis más alta de solución madre de tramadol. La solución madre del tramadol es entonces diluida con una cantidad suficiente de agua destilada para preparar las dosis menores del tramadol por 10 ml de agua destilada. Se hacen entonces las combinaciones añadiendo 10 ml de cada dilución a los mg apropiados de APAP para conseguir la proporción deseada de tramadol a APAP. Para el ejemplo 1:50: se suspenden 400 mg de APAP como base libre con 10 ml de la solución de 8 mg de tramadol y 2 gotas de TWEEN 80, un dispersante farmacológico fabricado por Fisher Scientific Company, obteniendo la proporción 1:50, es decir, la combinación (8 mg:400 mg) por 10 ml de agua. Se preparó cada proporción por separado de una forma similar y se inyectó en un volumen de 10 ml/kg por ratón.

Ejemplo 2

Preparación de las dosis combinadas de tramadol-N-óxido y APAP

Se preparó primeramente tramadol-N-óxido según se indica a continuación. Se convirtió clorhidrato de tramadol (0,5 ml) en su base libre en agua basificada (pH >9) y se extrajo después con éter. Se evaporó el éter obteniendo el hidrato cristalino de tramadol. Se calentó entonces el sólido con vapor a un elevado vacío para eliminar todo el agua posible y obtener 131,5 g de material. Se disolvió el material en metanol (500 ml) y se añadieron 65 g de H₂O₂ 30%. Se agitó la solución durante 3 horas y se añadieron luego 65 g adicionales del H₂O₂ al 30%. Se agitó la reacción durante 2,5 días a temperatura ambiente. Se añadieron aproximadamente 10 mg de PtO₂ sobre carbono a la mezcla de reacción y tuvo lugar una formación muy suave de espuma. Se añadieron 10 mg adicionales de PtC₂ (el uso de Pt/C es sugerido por su facilidad de eliminación) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche y se filtró después a través de una ayuda de filtro. Se concentró el filtrado a vacío mientras que se calentaba a una temperatura de < 40°C. Se recogió el residuo en cloruro de metileno. Dado que la solución de cloruro de metileno contenía algo de platino coloidal, se diluyó la solución con acetato de etilo a 1 L y se filtró a través de un filtro de membrana de nylon (0,45 μ de tamaño de poro) obteniendo un filtrado incoloro transparente. Se concentró el filtrado a 600 ml y luego se añadió acetato de etilo de forma continua para mantener un volumen de 800 ml, mientras que se calentaba la solución hasta alcanzar una temperatura de vapor de 74°C. Se enfrió entonces la solución a temperatura ambiente. Se recogió el sólido por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a vacío obteniendo 126,6 g del tramadol-N-óxido (pf. 159,5-160°C).

$C_{16}H_{25}NO_3$ Teórico: C, 68,78; H, 9,27; N, 5,01.
Encontrado: C, 68,65; H, 9,22; N, 4,99.

La preparación de diferentes proporciones de una combinación tramadol-N-óxido/APAP se efectúa preparando primeramente una solución madre de tramadol-N-óxido que tiene una concentración expresada en mg_{farmacos} por 10 ml de agua destilada. Por ejemplo, se disuelven 8 mg de tramadol-N-óxido como base libre por 10 ml de agua obteniendo la dosis más alta de la solución madre de tramadol. Se diluye entonces la solución madre de tramadol-N-óxido con una cantidad suficiente de agua destilada para preparar las dosis menores del tramadol-N-óxido por 10 ml de agua destilada. Se hacen entonces las combinaciones añadiendo 10 ml de cada dilución a los mg apropiados de APAP para conseguir la proporción deseada de tramadol-N-óxido a APAP. Para el ejemplo 1:50: se suspenden 400 mg de APAP como base libre con 10 ml de la solución de 8 mg de tramadol-N-óxido y 2 gotas de TWEEN 80, un dispersante farmacológico fabricado por Fisher Scientific Company, obteniendo la proporción 1:50, es decir, la combinación (8 mg:400 mg) por 10 ml de agua. Se preparó cada proporción por separado de una forma similar y se inyectó en un volumen de 10 ml/kg por ratón.

ES 2 120 451 T7

Ejemplo 3

Enantiómeros (-) y (+) de O-desmetiltramadol: su síntesis y la preparación de dosis de O-desmetiltramadol con APAP

5 En primer lugar, Se preparó O-desmetiltramadol según se indica a continuación. Se añadió dietilenglicol (125 ml) con refrigeración a hidruro de potasio (9,5 g), manteniendo la temperatura a <50°C. Se añadió a la solución tiofenol (10 ml) disuelto en dietilenglicol (25 ml) y luego (-)-tramadol como base libre (9,3 g) en dietilenglicol (50 ml). Se calentó la mezcla final de reacción lentamente a reflujo durante 45 minutos. Se enfrió la mezcla y se detuvo entonces con agua. Se ajustó el pH a aproximadamente 3 y se extrajo la mezcla con éter etílico. Se volvió a ajustar el pH a
10 aproximadamente 8 y se extrajo la mezcla resultante 5 veces mas con cloruro de metileno. Se secó el extracto y se evaporo el cloruro de metileno obteniendo 4,6 g del compuesto del titulo como aceite. Se destilo el aceite (Kugelrohr), se disolvió en tetrahidrofurano y se trato con una solución de etanol/HCl para dar 2,3 g de la sal. Se recrystalizó la sal a partir de una solución de etanol/éter etílico y Se secó obteniendo 1,80 g de la sal del enantiómero (-) de O-desmetiltramadol (pf. 242-3°C), $[\alpha]_D^{25} = -32,9$ (C=1, EtOH).

15

$C_{15}H_{23}NO_2 \cdot HCl$	Teórico:	C, 63,04;	H, 8,46;	N, 4,90.
	Encontrado:	C, 63,00;	H, 8,51;	N, 4,94.

20

Para preparar el enantiómero (+) del compuesto del titulo, se llevo a cabo la reacción en las mismas condiciones, excepto por la utilización de (+)-tramadol como base libre en lugar de (-)-tramadol, obteniendo 2,8 g del enantiómero (+) de O-desmetiltramadol (pf. 242-3°C), $[\alpha]_D^{25} = +32,2$ (C=1, EtOH).

25

$C_{15}H_{23}NO_2 \cdot HCl$	Teórico:	C, 63,04;	H, 8,46;	N, 4,90.
	Encontrado:	C, 63,14;	H, 8,49;	N, 4,86.

30

Se efectúa la preparación de diferentes proporciones de una combinación O-desmetil/APAP preparando primeramente una solución madre de O-desmetiltramadol que tenia una concentración expresada en $mg_{\text{fármacos}}$ por 10 ml de agua destilada. Por ejemplo, se disuelven 8 mg de O-desmetiltramadol como base libre por 10 ml de agua obteniendo la dosis más alta de solución madre de O-desmetiltramadol. Se diluye entonces la solución madre del O-desmetiltramadol con una cantidad suficiente de agua destilada para preparar las dosis menores del O-desmetiltramadol por 10 ml de agua destilada. Las combinaciones son entonces preparadas añadiendo 10 ml de cada dilución a los mg apropiados de APAP para conseguir la proporción deseada de tramadol a APAP. Para el ejemplo 1:50: se suspenden 400 mg de APAP como base libre con 10 ml de la solución de 8 mg de O-desmetiltramadol y 2 gotas de TWEEN 80, un dispersante farmacológico fabricado por Fisher Scientific Company, obteniendo la proporción 1:50, es decir, la combinación (8 mg: 400 mg) por 10 ml de agua. Se preparó cada proporción por separado de una forma similar y se inyectó en un volumen de 10 ml/kg por ratón.

40

Ejemplo 4

45

Actividad analgésica

50

Se utilizaron ratones CD1 machos (con un peso de 18-24 g) en la determinación de los efectos analgésicos asociados a las composiciones de la invención. Los ratones fueron todos dosificados oralmente con clorhidrato de tramadol (calculado como base), que fue completamente disuelto en agua destilada, y acetaminofeno (calculado como base), que se disolvió completamente en agua destilada o en agua destilada que contenía un 2% en volumen de Tween 80 que contenía polisorbato 80 100%. El volumen de dosificación fue de 10 ml/kg.

55

El procedimiento utilizado en la detección y comparación de la actividad analgésica de diferentes clases de fármacos analgésicos para los cuales existe una buena correlación con la eficacia humana es la prevención de la constricción abdominal inducida por acetilcolina en ratones (H. Collier y col., *Br. J. Pharmacol*, 32, 295 (1968)).

60

Los ratones, intubados con varias dosis de clorhidrato de tramadol solo, acetaminofeno solo, dosis combinadas de clorhidrato de tramadol y acetaminofeno, o vehículo, tal como agua destilada o agua destilada que contenía un 2% en volumen de Tween 80, fueron inyectados intraperitonealmente con una dosis provocadora de bromuro de acetilcolina. La acetilcolina fue completamente disuelta en agua destilada a una concentración de 5,5 mg/kg e inyectada en una proporción de 0,20 ml/20 g. Con fines de puntuación, se definió una "constricción abdominal" como una contracción de la musculatura abdominal acompañada por arqueo del dorso y extensión de los miembros. Los ratones fueron observados durante 10 minutos en cuanto a la presencia o ausencia de la respuesta de constricción abdominal, comenzando inmediatamente después de recibir la dosis de acetilcolina, que fue a los 30 minutos de haber recibido la administración oral de clorhidrato de tramadol, acetaminofeno, dosis combinadas de clorhidrato de tramadol y acetaminofeno o
65 vehículo. Cada ratón fue utilizado solamente una vez.

ES 2 120 451 T7

El análisis de la posible superaditividad para las composiciones en cada proporción fijada se determinó según describen R.J. Tallarida y col., *Life Sci.*, 45, 947 (1989). Este procedimiento implicaba la determinación de la cantidad total en la mezcla que se necesita para producir un nivel especificado de efecto, tal como 50% ($DE50_{mezcla}$), y la correspondiente cantidad total que se esperaría bajo aditividad simple ($DE50_{ad.}$). Cuando se estableció que $DE50_{mezcla}$ < $DE50_{ad.}$ para una proporción fijada específica, entonces esta proporción de la composición era superaditiva. Ambas cantidades $DE50_{mezcla}$ y $DE50_{ad.}$ eran variables aleatorias; se estimó la $DE50_{mezcla}$ por la curva dosis-respuesta para una proporción fijada específica; se obtuvo la $DE50_{ad.}$ combinando las estimaciones de $DE50$ para los dos fármacos bajo aditividad. Se comparó entonces la $DE50_{mezcla}$ con la $DE50_{ad.}$ mediante una prueba t de Student. El valor de $DE50$ para el clorhidrato de tramadol solo era 5,5 (4,8-6,4) mg/kg. El valor de $DE50$ para el acetaminofeno solo era 164,3 (122,7-129,9) mg/kg.

La interacción entre el tramadol y el acetaminofeno fue determinada en proporciones precisas de dosificación de clorhidrato de tramadol y acetaminofeno. Se estudiaron múltiples dosis codificadas (típicamente 4-6) de cada combinación seleccionada en cuanto a la eficacia analgésica después de 30 minutos, usando un diseño experimental que permitía la completa aleatorización de las formas de dosificación por separado estudiadas.

La interacción de clorhidrato de tramadol y acetaminofeno sobre la constricción abdominal inducida por acetilcolina en ratones fue demostrada por los datos de la Tabla I y se muestra en el isoblograma de Loewe, Figura 1 (véase S. Loewe, *Pharm. Rev.*, 9: 237 (1957) en relación a la preparación y a la base de un isoblograma). En la Figura 1, la línea diagonal que une los valores de $DE50$ de los dos fármacos dados por separado representa la aditividad simple de efectos a diferentes proporciones de componentes. Las líneas discontinuas adyacentes a la línea diagonal definen el intervalo de confianza del 95%. Los valores de $DE50$ que caen debajo de la curva (entre la línea y el origen) indican superaditividad, es decir, una inesperada potenciación de efectos. Las líneas discontinuas diagonales que irradian del origen representan las razones de dosis de APAP a clorhidrato de tramadol usadas en ratones que reciben las dosificaciones de fármacos combinados. Las barras a través de los puntos de $DE50$ para la composición de tramadol y APAP representan los intervalos de confianza del 95% del valor $DE50$. Los datos experimentales representados en la Figura I establecen que las composiciones que tienen una proporción de tramadol a APAP de 1:1 a 1:1600 (representada por la línea curva) dan una actividad inesperadamente aumentada, ya que la $DE50_{mezcla}$ es inferior a la $DE50_{ad.}$

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 120 451 T7

TABLA I

Tramadol: APAP

Combinaciones de fármacos (Tramadol: APAP)	DOSIS (mg/kg, p.o.)			DE ₅₀ a 30 min. (IC 95%)	
	Tramadol	APAP	Analgesia	Tramadol	APAP
Tramadol solo	2 3 4 6 8 10 16	0 0 0 0 0 0 0	3/15 4/15 14/15 20/45 40/60 15/15 14/15	5,5 (4,8-6,4)	
1000:1	3,75 7,5 15	0,00375 0,0075 0,015	1/13 8/15 15/15	7,0 (5,7-8,4)	0,01 (0,1-0,1)
100:1	1,875 3,75 7,5 15	0,01875 0,0375 0,075 0,15	0/15 4/15 5/15 15/15	6,9 (5,2-9,0)	0,1 (0,1-0,1)
20:1	1,875 3,75 7,5 15	0,09375 0,1875 0,375 0,75	0/15 4/15 7/15 15/15	6,5 (5,1-8,3)	0,3 (0,3-0,4)
3:1	3,75 7,5 15	1,25 2,5 5	3/30 12/30 28/30	7,8 (6,6-9,1)	2,6 (2,2-3,0)
1:1	0,94 1,875 3,75 5 7,5 15	0,94 1,875 3,75 5 7,5 15	3/15 8/30 14/30 12/28 24/30 15/15	3,8 (3,0-4,8)	3,8 (3,0-4,8)

65

ES 2 120 451 T7

DOSIS (mg/kg, p.o.) DE ₅₀ a 30 min. (IC 95%)					
Combinaciones de fármacos (Tramadol: APAP)	Tramadol	APAP	Analgesia	Tramadol	APAP
1:3	3,75 5 7,5	11,25 15 22,5	7/30 7/15 29/30	4,7 (4,3-5,2)	14,2 (12,8-15,7)
1:5	2,5 5 10	12,5 25 50	7/30 8/30 30/30	4,0 (3,3-4,7)	19,8 (16,7-23,4)
1:5,7	0,47 0,94 1,88 3,75 7,5 15	2,66 5,313 10,625 21,25 42,5 85	0/15 4/15 1/15 5/15 11/15 15/15	4:1 (3,0-5,7)	23,3 (16,8-32,3)
1:19	0,94 1,88 3,75 5 7,5 15	17,813 36,625 71,25 95 142,5 285	4/30 10/28 21/30 22/30 29/30 15/15	2,5 (2,0-3,0)	47,3 (38,9-57,5)
1:50	0,25 0,5 1 2 4 8	12,5 25 50 100 200 400	3/30 7/30 9/30 19/30 27/30 30/30	1,2 (1,0-1,5)	61,4 (49,0-77,1)
1:100	0,25 0,5 1 2 4 8	25 50 100 200 400 800	3/60 12/60 19/60 51/60 55/60 30/30	1,1 (1,0-1,3)	111,3 (96,4-128,6)
1:200	0,125 0,25 0,5 1 2 4	25 50 100 200 400 800	1/60 9/60 27/60 44/60 48/60 30/30	0,6 (0,6-0,8)	129,7 (110,4-152,4)

ES 2 120 451 T7

DOSIS (mg/kg, p.o.) DE ₅₀ a 30 min. (IC 95%)					
Combinaciones de fármacos (Tramadol: APAP)	Tramadol	APAP	Analgésia	Tramadol	APAP
1:400	0,0625	25	2/15	0,2 (0,2-0,3)	95,1 (75,4-119,8)
	0,125	50	4/30		
	0,25	100	18/30		
	0,5	200	12/15		
	1	400	28/30		
1:800	0,03125	25	4/30	0,1 (0,1-0,1)	77,4 (62,9-95,2)
	0,0625	50	9/30		
	0,125	100	15/30		
	0,25	200	27/30		
	0,5	400	30/30		
1:1600	0,03125	50	2/30	0,1 (0,1-0,1)	125,7 (102,7-153,8)
	0,0625	100	14/30		
	0,125	200	22/30		
	0,25	400	27/30		
	0,5	800	30/30		
APAP solo	0	30	2/15	—	164,3 (122,7-219,9)
	0	40	12/43		
	0	50	1/15		
	0	60	8/30		
	0	80	23/60		
	0	100	13/30		
	0	120	13/30		
	0	160	10/30		
	0	200	13/25		
	0	240	14/25		
	0	400	12/15		
	0	800	13/15		

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de tramadol y acetaminofeno como únicos ingredientes activos, en la que la proporción del compuesto tramadol a acetaminofeno está en una proporción en peso entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:1600.
- 10 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el compuesto de tramadol es clorhidrato de tramadol.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la que el clorhidrato de tramadol es racémico.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la proporción en peso es aproximadamente 1:1.
- 15 5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la proporción en peso es de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:1600.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la proporción en peso es aproximadamente 1:5.
- 20 7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la proporción en peso es de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:50.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la proporción en peso es de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:19.
- 25 9. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la proporción en peso es de aproximadamente 1:19 a aproximadamente 1:50.
- 30 10. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.
11. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en la terapia de mamíferos.
- 35 12. El uso de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor en mamíferos.

40

45

50

55

60

65

FIG. 1

