

Solicitud de Registro de Patente

Invención

COMBINACIÓN FARMACÉUTICA SINÉRGICA QUE COMPRENDE TRAMADOL CLORHIDRATO Y PREGABALINA, Y SU USO PARA E

Combinación farmacéutica sinérgica que contiene tramadol clorhidrato y pregabalina en una razón p/p entre 1:1,5 a 1:2,5 y excipientes farmacéuticamente aceptables, donde la combinación sinérgica se presenta en una forma farmacéutica de dosificación oral y parenteral. La presente invención proporciona métodos para tratar el dolor neuropático, donde el dolor neuropático puede ser de tipo central y periférico, entre otros; y la combinación farmacéutica sinérgica para su uso en el tratamiento de dolor neuropático.

Titulares

Nombre	Documento	Nacionalidad
GRÜNENTHAL GMBH	.	Alemania Rep. Democratica
Domicilio	País de residencia	CP
Zieglerstraße 6	Alemania Rep. Democratica	52078
Teléfono/FAX		Email
Localidad	Estado	
Aachen	Aachen	

Representante

Nombre	Código de agente	Nacionalidad
GONZALO FERNÁNDEZ SECCO	34	Uruguay
Domicilio	País de residencia	CP
25 DE MAYO 467 OFICINA 501	Uruguay	
Teléfono/FAX	Email	
29161913	info@fernandezsecco.com	
Localidad	Estado	
MONTEVIDEO	MONTEVIDEO	
Tipo de documento		Documento
1		12452465

Inventores

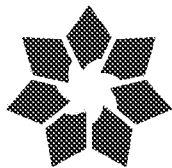
Nombre		Documento	Nacionalidad
PATTARO MARCONDES, Lizandra			Brasil
Domicilio	País de residencia		CP
	Brasil		
Teléfono/FAX		Email	
Localidad		Estado	

Nombre		Documento	Nacionalidad
CHRISTOPH, Thomas		.	Alemania Rep. Democratica
Domicilio	País de residencia		CP
	Alemania Rep. Democratica		
Teléfono/FAX		Email	
Localidad		Estado	

Nombre		Documento	Nacionalidad
SCHIENE, Klaus		..	Alemania Rep. Democratica
Domicilio	País de residencia		CP
	Alemania Rep. Democratica		
Teléfono/FAX		Email	
Localidad		Estado	

Prioridades

Fecha	País	Número
30/08/2018	lib	PCT /IB2018 /000970
25/07/2019	lib	PCT /IB2019 /056363



MIEM

MINISTERIO DE INDUSTRIA,
ENERGÍA Y MINERÍA

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

FECHA DE PRESENTACION: **19/08/2019**

N° DE ACTA

N° DE PATENTE

SOLICITANTE

GRÜNENTHAL GMBH

CODIGO PAIS: DE

TITULO

COMBINACIÓN FARMACÉUTICA SINÉRGICA QUE COMPRENDE TRAMADOL CLORHIDRATO Y PREGABALINA, Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

I. P. C.

AGENTE

NOMBRE Gonzalo Fernández Secco

CODIGO 34

MINISTERIO DE INDUSTRIA, ENERGIA Y MINERIA

ESPACIO RESERVADO PARA LA ADMINISTRACION

FECHA DE SOLICITUD: 19/08/2019

Nº DE SOLICITUD:

FECHA DE RESOLUCION:

Nº DE RESOLUCION:

FIRMA DEL FUNCIONARIO _____

DATOS DEL SOLICITANTE

NOMBRE: GRÜNENTHAL GMBH

C.I.:

DOMICILIO: Zieglerstraße 6, Aachen 52078

CODIGO PAIS: DE

TELEFONO:

CELULAR:

CORREO ELECTRONICO: info@fernandezsecco.com

NOMBRE DEL INVENTOR

PATTARO MARCONDES, Lizandra (BR); CHRISTOPH, Thomas (DE); SCHIENE, Klaus (DE).

PRIORIDAD ☒

DIVISIONAL ☐

PAIS

NUMERO

FECHA

IB

PCT/IB2019/056363

25/07/2019

IB

PCT/IB2018/000970

30/08/2018

DECLARO QUE LOS DATOS QUE ANTECEDEN CORRESPONDEN A LA REALIDAD AL DIA DE HOY

Firma:

ACLARACIÓN DE FIRMA: GONZALO FERNANDEZ SECCO (Ag. 34)

PODER

Conste que el/los abajo firmante/s **Juan Pedro Vallejo López** En representación de **Grünenthal GmbH** en mi calidad de **Representante Legal** con domicilio en **Zieglerstraße 6, 52078 Aachen, Germany (DE)** por el presente otorga a **GONZALO FERNANDEZ SECCO C.I. Nº 1.245.246-5 y/o MARIA INES GIAMBRUNO C.I. Nº 1.387.628-4 y/o ISABEL FERNANDEZ REQUENA C.I. Nº 1.220.511-7 y/o AGUSTINA FERNANDEZ GIAMBRUNO C.I. Nº 3.456.544-8** poder amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan la obtención de **Patentes** a cuyo efecto los facultan para dar ante dichas autoridades los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, oposiciones, apelaciones, acciones de anulación y reivindicación y reclamos, testimonios, recibir documentos, ceder y aceptar transferencias y cesiones, desistir, renunciar o cancelar total o parcialmente un registro o solicitud, retirar oposiciones, presentar nombre de dominio, percibir cualesquier sumas y hacer cuanto fuere necesario ante cualesquier autoridades administrativas o judiciales, dándoles asimismo facultad para otorgar poderes o sustituir el presente.

Dado y firmado en Madrid, el 16 de enero de 2019

POWER

Be it known that I/we the undersigned **Juan Pedro Vallejo López** On behalf of **Grünenthal GmbH** in my capacity of **Legal representative** Residing in **Zieglerstraße 6, 52078 Aachen, Germany** do hereby grant to **GONZALO FERNANDEZ SECCO C.I. Nº 1.245.246-5 and/or MARIA INES GIAMBRUNO C.I. Nº 1.387.628-4 and/or ISABEL FERNANDEZ REQUENA C.I. Nº 1.220.511-7 and/or AGUSTINA FERNANDEZ GIAMBRUNO C.I. Nº 3.456.544-8** a full and sufficient Power of Attorney to apply to the Proper Authorities for the issuance of **Patents** to which end the shall be empowered to take all necessary steps before the said Authorities for the object stated, to file applications, prepare descriptions, make protests, declarations, oppositions, appeals, annulments and claim actions and objections, pay taxes, prove workings, bespeak, certified copies, receive documents, to transfer and assign, accept transfers and assignments, withdraw applications, renounce or cancel a trademark registration or application total or partially, withdraw oppositions, file for domain names, recovery any sums of money and do all and whatsoever shall be necessary before any judicial or administrative authorities, which power also to grant powers of attorney or appoint a substitute hereunder.

Done and signed at Madrid, on January 16, 2019.

FIRMA/SIGNATURE

Juan Pedro Vallejo López
Representante legal / Legal representative

EN CASO DE SOCIEDADES COMERCIALES INDICAR EN QUÉ CAPACIDAD FIRMA EL REPRESENTANTE.
IN CASE OF COMPANIES, PLEASE INDICATE IN WHICH CAPACITY DOES THE REPRESENTATIVE ACTS.

NO NECESITA LEGALIZACION O CERTIFICACIÓN DE LAS FIRMAS
NO LEGALIZATION OR CERTIFICATION OF THE SIGNATURES IS REQUIRED

**COMBINACIÓN FARMACÉUTICA SINÉRGICA QUE COMPRENDE TRAMADOL
CLORHIDRATO Y PREGABALINA, Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR
NEUROPÁTICO.**

5 **MEMORIA DESCRIPTIVA**

La presente invención consiste en una combinación farmacéutica sinérgica que comprende tramadol clorhidrato y pregabalina. La presente invención también se refiere al uso de la combinación farmacéutica sinérgica para aliviar y/o tratar las manifestaciones de dolor neuropático en pacientes que lo padecen, debido a la exposición a diversos tipos de patologías.

10 **ESTADO DE LA TÉCNICA**

De acuerdo con la definición dada por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (<https://www.iasp-pain.org/Taxonomy>), el dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable que genera daño del tejido. Se considera como "desagradable" al conjunto de sentimientos entre los que se encuentran el sufrimiento, la ansiedad, la depresión y la desesperación. Por lo tanto, una pequeña
15 cantidad de dolor, independientemente de la causa, puede producir variaciones en la rutina diaria de un individuo. Existen múltiples sistemas para clasificar el dolor, pero los más utilizados son 1) según la duración del dolor, de acuerdo con su perfil temporal de aparición: dolor agudo y dolor crónico, y 2) según el mecanismo de fisiopatología subyacente: dolor neuropático y dolor nociceptivo (Berry P. H. y cols., Pain: Current understanding of assessment, management, and treatments, 10-12, 2001).

20 En 1994, la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) definió el dolor neuropático como "dolor iniciado o causado por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso". En 2008, un grupo de trabajo iniciado por el Grupo de Interés Especial de la IASP sobre dolor Neuropático (NeuPSIG) se dio cuenta de la necesidad de distinguir el dolor neuropático del dolor nociceptivo que surge indirectamente de los trastornos neurológicos y las afecciones del dolor con cambios neuroplásticos
25 secundarios que ocurren en el sistema nociceptivo, y propuso una nueva definición que omite el término "disfunción", quedando definida como "dolor que surge como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta el sistema somatosensorial". Una versión ligeramente modificada de esta definición fue propuesta por el Comité de Taxonomía de la IASP y aceptada por la IASP, como "dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial" (Finnerup N. B. y cols.,
30 Pain, 00: 1-8, 2016).

El dolor neuropático (NP) surge como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta el sistema somatosensorial, es un importante problema de salud pública y una condición común, crónica y debilitante que afecta a un número significativo de pacientes. La presencia de NP es sugerida por la historia clínica y el examen físico, revelando una ubicación de dolor que es neuroanatómicamente
35 lógica, con evidencia de daño al sistema nervioso (Correa-Illanes, Rev. Med. Clin. Condes 25(2): 189-199, 2014).

Según la distribución anatómica del dolor, es posible tener las siguientes condiciones comunes de dolor neuropático: neuralgia del trigémino, neuralgia postherpética, dolor de la lesión del nervio periférico, dolor postamputación, polineuropatía dolorosa, radiculopatía dolorosa, dolor neuropático asociado con lesión de la médula espinal, dolor central después del accidente cerebrovascular, dolor neuropático central asociado con esclerosis múltiple (Finnerup N. B. y cols., Pain, 00: 1-8, 2016).

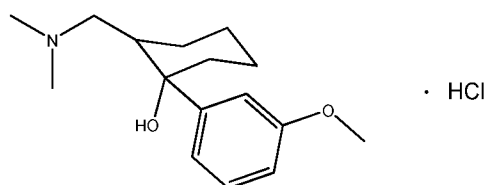
El manejo de los pacientes con NP crónico es complejo, y la respuesta a los tratamientos existentes a menudo es inadecuada. Incluso con medicamentos bien establecidos para el tratamiento de NP, la efectividad es impredecible, la dosificación puede ser complicada, el inicio del analgésico se puede retrasar y se presentan comúnmente efectos secundarios. Además de los posibles beneficios analgésicos aditivos, la terapia combinada puede proporcionar analgesia más rápida combinando un medicamento que tiene un efecto rápido al inicio, con otro que requiera varias semanas de tratamiento antes de lograr el máximo beneficio. Los antidepresivos tricíclicos (TCA), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SSNRI), los ligandos de los canales de calcio $\alpha_2\text{-}\delta$ y la lidocaína tópica, han demostrado eficacia en el tratamiento de NP y se recomiendan como medicamentos de primera línea. En pacientes que no han respondido a estos medicamentos de primera línea solos y en combinación, los analgésicos opioides o tramadol se pueden usar como tratamiento de segunda línea solo o en combinación con uno de los medicamentos de primera línea. Los medicamentos de tercera línea son reconocidos para el tratamiento en NP, que corresponde a antidepresivos, antiepilépticos y antagonistas del receptor NMDA (Dworkin R. H. y cols., Pain, 132: 237-251, 2007).

Por otra parte, el dolor nociceptivo es causado por la activación continua de los nociceptores $\alpha\text{-}\delta$ y C, involucrando fibras A mielinizadas, principalmente las fibras denominadas A α y A δ , así como a las fibras C no mielinizadas, en respuesta a un estímulo nocivo (por ejemplo, lesión, enfermedad, inflamación). El dolor nociceptivo que surge de los órganos viscerales se llama dolor visceral, mientras que el que proviene de los tejidos como la piel, el músculo, las cápsulas articulares y los huesos se llama dolor somático. El dolor somático se puede categorizar además como dolor somático superficial (cutáneo) o profundo. El tratamiento farmacológico que se aborda clínicamente para el dolor neuropático es diferente al utilizado para el dolor nociceptivo (Berry P. H. y cols., Pain: Current understanding of assessment, management, and treatments, 31-67, 2001), debido a los mecanismos diferenciados que desencadenan estos dos tipos de dolor.

En la literatura, se describen diversas formas farmacéuticas que comprenden combinaciones de opioides y anticonvulsivantes como ingredientes farmacéuticamente activos para el tratamiento del dolor. Algunas de ellas se utilizan para el tratamiento del dolor neuropático y otras se utilizan para el tratamiento del dolor nociceptivo.

Entre los analgésicos opioides, tramadol se distingue por su perfil de seguridad. Específicamente, el tramadol clorhidrato, de nombre químico hidrocloreto de (1RS, 2RS)-2-[(dimetilamino) metil]-1-(3-metoxifenil) ciclohexanol, de estructura química según la Fórmula 1, es un analgésico que alivia el dolor actuando sobre células nerviosas específicas de la médula espinal y el cerebro. Como se presenta en la literatura, en lo sucesivo la nomenclatura común de tramadol se usará

indistintamente para referirse al tramadol clorhidrato. Su comportamiento es atípico en comparación con otros opiáceos de tipo morfina, ya que a pesar de tener un efecto agonista relativamente débil sobre los receptores opioides μ , su efecto analgésico se debe en gran parte a su acción en el sistema de neurotransmisores, ya que libera serotonina e inhibe la recaptación de norepinefrina. Específicamente el enantiómero (+) se une con los receptores μ e inhibe la recaptación de norepinefrina, mientras que el enantiómero (-) inhibe la recaptación de norepinefrina y estimula los receptores α -2 adrenérgicos. El uso de tramadol está indicado para el tratamiento del dolor a corto o largo plazo, con intensidad moderada a severa. La vida media de tramadol es de 6,3 horas (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1999/20281S16LBL.PDF). La dosis recomendada de tramadol de liberación inmediata es de 50 mg a 200 mg por día, y se puede administrar cada 4-6 horas. Cuando se trata de tramadol de liberación retardada, la administración recomendada es una dosis de 100 mg una vez al día. La cantidad de tramadol a administrar dependerá de la intensidad del dolor a tratar (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/75986lbl.pdf, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204421Orig1s000lbl.pdf)



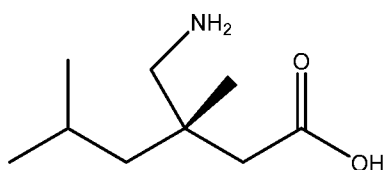
Fórmula 1. Estructura química de tramadol (racemato) clorhidrato

Tramadol presenta menos efectos secundarios en comparación con otros analgésicos de tipo opioide, en lo que se refiere a la dependencia, tolerancia y riesgo de adicción y abuso. A pesar de esto, se sugiere no administrarlo repetidamente en dosis altas, al igual que otros analgésicos opioides (Epstein y cols., Biol. Psychol. 73 (1): 90-99, 2006). Con la finalidad de disminuir el riesgo de los efectos secundarios mencionados anteriormente y aumentar la eficacia analgésica, en la técnica anterior se ha propuesto combinar tramadol con otros fármacos no opioides.

Entre los fármacos anticonvulsivantes utilizados en el tratamiento del dolor neuropático, como se señala por Hwang S. y cols. en US2006257484, se distingue pregabalina, que corresponde a una nueva generación de gabapentinoide que siguió el uso de gabapentina. De hecho, pregabalina, de nombre químico (S) -3- (aminometil) -5-metilhexanoico, de estructura química según la Fórmula 2, es un derivado estructural del neurotransmisor inhibidor ácido γ -aminobutírico (GABA) y tiene un perfil farmacológico similar y actividad anticonvulsiva y analgésica. Se cree que el mecanismo de acción predominante ocurre a través de su unión presináptica a la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio dependientes de voltaje, que a su vez conduce a una liberación reducida de neurotransmisores, por ejemplo, glutamato, sustancia P y péptido relacionado con el gen de calcitonina. Tal disminución en la liberación de neurotransmisores de las sinapsis en varios tejidos neuronales en la médula espinal y el cerebro, es probable que atenúe la hiperexcitabilidad neuronal y la sincronización anormal y, por lo tanto, puede explicar su actividad anticonvulsiva, analgésica y ansiolítica. Se ha observado que pregabalina proporciona una eficacia equivalente a su homólogo gabapentina, pero pregabalina presenta importantes ventajas sobre

gabapentina debido a que su eficacia está asociada a dosis más bajas dada su mayor biodisponibilidad, siendo de 90% para pregabalina versus 33% a 66% para gabapentina. Además pregabalina presenta mayor velocidad de absorción, observándose la concentración máxima plasmática a la hora después de su administración versus las 3 a 4 horas observadas para gabapentina; y a su vez, se ha visto que pregabalina presenta una relación lineal de las concentraciones plasmáticas en función de las dosis administradas (<http://www.globalrph.com/pregabalin.htm>; <http://www.emedexpert.com/compare-meds/gabapentin-pregabalin.shtml>).

Pregabalina no se une a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, penetra fácilmente a la barrera hematoencefálica. Más del 98% de pregabalina se excreta sin cambios en la orina. El tiempo medio de eliminación es de 4,8 a 6,3 horas, pero aumenta en pacientes con insuficiencia renal y depende de la compensación de creatinina. Las dosis iniciales por vía oral deben ser de 75 mg al día o de 75 mg dos veces al día, aumentando gradualmente esta dosis según la tolerancia a una dosis de 150 mg dos veces al día durante 1-2 semanas según la eficacia. Para la mayoría de los pacientes, pregabalina es más efectiva cuando la dosis se optimiza a 300 mg/día o incluso hasta 600 mg/día, aunque algunos pacientes pueden obtener buenos resultados con dosis más bajas. En general, es más probable que las dosis más altas de pregabalina sean intolerables. Si no se logra suficiente alivio del dolor después de 2-4 semanas de tratamiento con 300-600 mg/día, o si se desarrolla intolerancia con dosis entre 75 y 600 mg/día, estos pacientes deben suspender el tratamiento (Thoy C. Therap. Adv. In Drug Safety, 5 (1):38-56, 2014; Nanna B. Finnerup et al, Neuropsychiatr. Dis. Treat. 3(6): 885–891, 2007).



Fórmula 2. Estructura química de pregabalina

Entre las diversas combinaciones farmacéuticas que comprenden opioides y anticonvulsivantes, se distinguen a continuación aquellas que se utilizan para el tratamiento del dolor neuropático.

La solicitud de patente internacional WO2009021058 describe una composición farmacéutica para tratar dolor crónico y dolor asociado con neuropatía, por ejemplo, síndrome de fibromialgia, neuropatía diabética, esclerosis múltiple y/o cáncer. La composición farmacéutica comprende como principios farmacéuticamente activos (APIs), una combinación de tramadol o un análogo de tramadol, un antagonista de NMDA (N metil-D-aspartato glutamato) y gabapentina o un análogo de gabapentina, en donde el análogo de gabapentina se selecciona de pregabalina, entre otros medicamentos anticonvulsivos. Entre las diferentes formulaciones ejemplificadas descritas en este documento, siempre se incluye un antagonista de NMDA, y como uno de sus ejemplos menciona una cápsula que comprende tres APIs que son tramadol, dextrometorfano y pregabalina. De forma similar, en otra publicación, en el documento WO2012048294, se describe una composición farmacéutica de liberación inmediata útil para tratar el dolor crónico y el dolor asociado con neuropatía. Las composiciones farmacéuticas ejemplificadas comprenden una combinación de tramadol, magnesio y gabapentina o pregabalina, donde la función que cumple el ión magnesio es conectar con el receptor de NMDA y evitar que los iones calcio

entren a la célula. En esta publicación, en cada ejemplo siempre se incluye un antagonista de NMDA y se muestran ejemplos de una cápsula que comprende, tramadol, dextrometorfano y pregabalina. Por lo tanto, la materia divulgada en las dos publicaciones mencionadas se refiere a una combinación con al menos tres APIs, donde un antagonista de NMDA es un componente esencial en la formulación.

5 La solicitud de patente WO2001013904 se refiere a una composición que comprende un material de tramadol y un fármaco anticonvulsivante, útil para tratar afecciones de dolor. En esta publicación se indica que para reducir los problemas de efectos secundarios de los opioides, se ha utilizado una combinación con otros fármacos, incluidos los analgésicos no opioides, que reducen la cantidad de opioide necesaria para producir un grado equivalente de analgesia. Los ejemplos relatados en esta
10 publicación incluyen fármacos anticonvulsivos seleccionados de topiramato, gabapentina, lamotrigina o carisbamato. En una de las cláusulas dependientes del pliego de reivindicaciones de este documento se menciona pregabalina, pero no hay ejemplos que la incluyan en una combinación con tramadol. En esta solicitud de patente, WO2001013904, se muestra un efecto analgésico sinérgico para tratar el dolor nociceptivo usando combinaciones que comprenden tramadol y gabapentina.

15 La solicitud de patente mexicana MX20130011079 describe una composición farmacéutica para tratar el dolor agudo y neuropático, que comprende tramadol y otro ingrediente farmacéutico activo, tal como un anticonvulsante seleccionado entre gabapentina o pregabalina. Se describe un ejemplo en forma de comprimido que incluye 25 mg de (+)-tramadol y 300 mg de pregabalina. Aunque en esta publicación se reporta una combinación de tramadol y pregabalina, se usó (+)-tramadol en lugar de una
20 mezcla racémica. De acuerdo a lo reportado en la literatura, si bien (+)-tramadol proporciona una analgesia similar a la proporcionada por la mezcla racémica de tramadol, no es tan bien tolerado como la mezcla racémica (World Health Organization, Expert Committee on Drug Dependence, thirty-sixth meeting, 2014). Además, en MX20130011079 no se muestran resultados en el tratamiento de dolor con la composición farmacéutica reivindicada, que sustenten dicho uso.

25 Tewari S. N. y cols. en Int. J. de Pharm. Sci. y Res., 6 (10), 4406-4414, 2015, mostró un estudio comparativo entre *Nigella Sativa* con pregabalina, tramadol, y la combinación de estos dos APIs, en el tratamiento del dolor neuropático, mediante administración por vía oral. El dolor neuropático fue inducido por inyección intraperitoneal de cisplatino con fármacos anticancerosos en ratas. Se administró una dosis única de medicamentos y la evaluación del dolor se realizó mediante tacto suave, toque crudo, placa calefactora de Eddy y analgesiómetro de sacudida de la cola en diferentes momentos. Se analizaron 6
30 grupos en este estudio: 1) control (agua destilada), 2) pregabalina (30 mg/Kg), 3) tramadol (20 mg/Kg), 4) pregabalina + tramadol (30 mg/Kg + 20 mg/Kg), 5) extracto etanólico de *Nigella sativa* (500 mg/Kg) y 6) extracto etanólico de *Nigella Sativa* (1000 mg/Kg). Al analizar los resultados, se encontró que no hubo diferencias significativas en la actividad analgésica de tramadol y pregabalina y, si bien se observó que
35 existe efecto analgésico de *Nigella Sativa*, su efecto fue menor al presentado por tramadol y pregabalina. Además, la combinación de pregabalina y tramadol no mostró una diferencia significativa con pregabalina y tramadol administrados cada uno por separado.

En otra publicación, se evaluó el uso de pregabalina como coadyuvante de tramadol para el tratamiento de dolor neuropático en cáncer pediátrico (Azer MS, Med. J. Cairo Univ., 78 (1), 371-376,

2010). En un estudio prospectivo, aleatorio, realizado a grupos de tratamiento paralelos de simple ciego, 32 pacientes fueron asignados al azar al grupo al cual se administró tramadol o bien al grupo que se administró una combinación de pregabalina y de tramadol. Los resultados de este estudio demostraron que el efecto complementario de pregabalina con tramadol dio una buena respuesta en cuanto al alivio del dolor y alodinia, en el tratamiento de dolor neuropático en pacientes pediátricos con cáncer. Aunque la dosis de tramadol se redujo a la mitad cuando se administró en la combinación, la marcada reducción en la intensidad del puntaje asignado al dolor, sugeriría un efecto aditivo o incluso sinérgico. Sin embargo, este estudio carece de un grupo comparativo al cual se hubiese administrado solo pregabalina, y por lo tanto no permite evaluar la naturaleza de la interacción entre tramadol y pregabalina, descartándose la demostración de algún efecto potenciado.

Nishikawa y cols., en *Cancer & Chemotherapy*, 44 (3):227-231, 2017, evaluaron el efecto clínico en pacientes con cáncer ginecológico al usar una combinación oral de pregabalina y tramadol en el tratamiento de neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN). En el análisis retrospectivo realizado, se utilizaron diferentes combinaciones de pregabalina con tramadol. Se encontró que la tasa de mejoría, medida de acuerdo a los criterios de terminología común para eventos adversos (CTCAE), dependía de la combinación usada de cada API, obteniéndose el mejor resultado en una combinación que tenía mayor cantidad de tramadol que de pregabalina, específicamente la combinación pregabalina/tramadol de 75 mg/100 mg, donde aproximadamente la mitad de los casos pasaron de Grado 3 (efecto adverso grave) a Grado 1 (efecto adverso leve). Este hallazgo sugiere que la dosis 75 mg/100 mg de pregabalina/tramadol, sería eficaz contra CIPN. En este estudio no se evaluó el efecto sinérgico de la combinación pregabalina/tramadol.

Recientemente, se han encontrado en la literatura estudios dirigidos a evaluar la interacción entre tramadol y pregabalina. En un resumen publicado por Lee y cols., se revelan resultados de análisis aleatorios, aplicando dosis múltiple a 21 individuos sanos, en la evaluación de interacciones farmacocinéticas y de seguridad de estos dos APIs. Los autores concluyeron que no hubo interacciones farmacológicas significativas entre pregabalina y tramadol, y que además ambos APIs fueron bien tolerados al ser administrados concomitantemente (Lee S. y cols., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 103, suppl. 1, S41-S42, 2018, Abstract). Por otra parte, Kamble y cols. en *Int. J. of Pharm. Sc. And Res.*, 9 (7), 2832-2841, 2018, diseñaron experimentos para desarrollar y caracterizar comprimidos en bicapa que comprenden 50 mg de tramadol clorhidrato de liberación inmediata, y 100 mg de pregabalina de liberación sostenida, con la finalidad de lograr un alivio rápido en el tiempo para dolor neuropático, y a la vez lograr un alivio que se mantenga en el tiempo, pero no se muestran estudios dirigidos a mostrar algún efecto para dicha condición.

Del estado de la técnica anteriormente relatado se desprende que, si bien una de las tendencias actuales ha sido el desarrollo de combinaciones farmacéuticas, con el fin de obtener un efecto terapéutico en el tratamiento del dolor, con menores dosis y de acción rápida, existe la necesidad de disponer de un tratamiento eficaz para el tratamiento del dolor neuropático, en dosis terapéuticas lo más baja posibles, que permita disminuir los efectos secundarios intrínsecos asociados a la terapia farmacológica y que facilite el cumplimiento del tratamiento. Tramadol y pregabalina parecen ser

excelentes candidatos, dadas las superioridades que presentan por sus menores efectos adversos y mejor biodisponibilidad que sus análogos, respectivamente, pero se desconoce alguna ventaja en cuanto a la eficacia de la administración combinada para el dolor neuropático, si las hubiere. Monoterapias de tramadol y pregabalina han demostrado ser eficaces en el dolor neuropático tanto en modelos animales como en pacientes. La combinación de ambos fármacos para el tratamiento de pacientes con dolor neuropático revela una interacción analgésica aditiva en el dolor neuropático inducido por quimioterapia (Nishikawa y cols., en *Cancer & Chemotherapy*, 44 (3):227-231, 2017), mientras que los datos de combinación preclínica en modelos animales de dolor neuropático no se han informado.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los inventores de la presente invención han encontrado sorprendentemente, que la combinación de tramadol y pregabalina en proporciones determinadas genera una potenciación o sinergia analgésica contra el dolor de tipo neuropático. Los únicos antecedentes disponibles hasta la fecha hablaban de un efecto sinérgico de esta combinación en el dolor nociceptivo (Meymandi M. S. y cols., *Pharm. Reports*, 64, 567-585, 2012; Keyhanfar F. y cols, *Iran J. Phram. Res.*, 12, 3, 483-493, 2013), lo que no permite extrapolar el efecto al dolor neuropático, que se genera por mecanismos diferentes, como ha sido discutido en la descripción. Además, antecedentes de un efecto sinérgico con otras combinaciones de ingredientes activos para tratar el dolor neuropático (Miranda y cols., *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 2018), tampoco permiten extrapolar una sinergia para la combinación específica de la presente invención, dada las particularidades en cuanto a la farmacocinética y mecanismos de acción, entre otros, de cada componente.

La presente invención se refiere a una combinación sinérgica que comprende tramadol y pregabalina en una razón p/p entre 1:1,5 a 1:2,5, en particular entre 1:1,7 a 1:2,5 o entre 1:1,5 a 1:2,3 o incluso entre 1:1,7 a 1:2,3.

Más preferentemente se refiere a una combinación sinérgica que comprende tramadol y pregabalina en una razón p/p de 1:1,7.

En otro aspecto se refiere a una combinación sinérgica que comprende tramadol y pregabalina en una razón p/p de 1:2,3.

En particular, la presente invención se refiere a una combinación farmacéutica sinérgica que comprende un mínimo de 8,0% p/p de tramadol, en particular un mínimo de 8,3% p/p de tramadol, más en particular un mínimo de 10,0% p/p de tramadol y un máximo de 20,0% p/p de tramadol, más en particular un máximo de 18,0% p/p de tramadol y más en particular un máximo de 15,0% p/p de tramadol, donde todos los % están referidos al peso total de la combinación. Un mínimo de 8,3% p/p de tramadol y un máximo de 20,0% p/p de tramadol pueden ser preferibles.

En particular, la presente invención se refiere a una combinación farmacéutica sinérgica que comprende un mínimo de 14,0% p/p de pregabalina, en particular un mínimo de 15,0% p/p de pregabalina, más en particular un mínimo de 16,7 % p/p de pregabalina, más en particular un mínimo de 17,0 % p/p de pregabalina, aún más en particular un mínimo de 19,0 % p/p de pregabalina y todavía más

en particular un mínimo de 19,2 % p/p de pregabalina y un máximo de 46,0% p/p de pregabalina, en particular un máximo de 40,0% p/p de pregabalina, más en particular un máximo de 35,0% p/p de pregabalina, aún más en particular un máximo de 33,0% p/p de pregabalina,

5 En particular, la presente invención se refiere a una combinación farmacéutica sinérgica que comprende entre 8,0% a 18,0% de tramadol y entre 15,0% a 35,0% de pregabalina, donde todos los % están referidos al peso total de la combinación.

Más preferentemente, se refiere a una combinación farmacéutica sinérgica que comprende entre 10,0% a 15,0% de tramadol y entre 17,0% a 25,0% de pregabalina, donde todos los % están referidos al peso total de la combinación.

10 Más preferentemente aún, se refiere a una combinación farmacéutica sinérgica que comprende entre 10,0% a 15,0% de tramadol y entre 19,0% a 35,0% de pregabalina, donde todos los % están referidos al peso total de la combinación.

Además de tramadol y pregabalina la combinación sinérgica generalmente comprende excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 En ciertos aspectos la presente invención se refiere a una combinación farmacéutica sinérgica que comprende entre 8,3% y 20,0% p/p de tramadol clorhidrato, entre 14,0% y 33,0% p/p de pregabalina, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

En ciertos aspectos la presente invención se refiere a una combinación farmacéutica sinérgica que comprende entre 8,3% y 20,0% p/p de tramadol clorhidrato, entre 16,7% y 40,0% p/p de pregabalina, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

20

En ciertos aspectos la presente invención se refiere a una combinación farmacéutica sinérgica que comprende entre 8,3% y 20,0% p/p de tramadol clorhidrato, entre 19,2% y 46,0% p/p de pregabalina, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 Específicamente, la presente invención se refiere a combinaciones farmacéuticas sinérgicas que comprenden un mínimo de 25 mg y un máximo de 100 mg de tramadol

Específicamente, la presente invención se refiere a combinaciones farmacéuticas sinérgicas que comprenden un mínimo de 25 mg de tramadol y en particular un mínimo de 30 mg de tramadol, y comprenden un máximo de 100 mg de tramadol y en particular un máximo de 90 mg de tramadol.

30 La presente invención también se refiere a combinaciones farmacéuticas sinérgicas que comprenden un mínimo de 40 mg de pregabalina, en particular un mínimo de 42 mg de pregabalina, más en particular un mínimo de 50 mg de pregabalina, y aún más en particular 52 mg de pregabalina y comprenden un máximo de 250 mg de pregabalina, en particular un máximo de 210 mg de pregabalina, y más en particular un máximo de 150 mg de pregabalina,

35 Específicamente, la presente invención se refiere a combinaciones farmacéuticas sinérgicas que comprenden entre 25 mg a 100 mg de tramadol y entre 40 mg a 250 mg de pregabalina. En particular, se

refiere a combinaciones farmacéuticas sinérgicas que comprenden entre 25 mg y 90 mg de tramadol clorhidrato y entre 42 mg y 150 mg de pregabalina.

Preferentemente, la combinación farmacéutica sinérgica puede comprender entre 25 mg y 90 mg de tramadol clorhidrato y entre 50 mg y 150 mg de pregabalina.

5 En ciertos aspectos, la combinación farmacéutica sinérgica puede comprender entre 25 mg y 90 mg de tramadol clorhidrato, entre 58 mg a 210 mg de pregabalina.

Más preferente, se refiere a combinaciones farmacéuticas sinérgicas que comprenden entre 30 mg a 90 mg de tramadol y entre 50 mg a 150 mg de pregabalina.

10 Más preferentemente aún, se refiere a combinaciones farmacéuticas sinérgicas que comprenden 25 mg de tramadol y 58 mg de pregabalina.

Más preferentemente aún, se refiere a combinaciones farmacéuticas sinérgicas que comprenden 30 mg de tramadol y 50 mg de pregabalina.

Más preferentemente aún, se refiere a combinaciones farmacéuticas sinérgicas que comprenden 30 mg de tramadol y 70 mg de pregabalina.

15 Más preferentemente aún, se refiere a combinaciones farmacéuticas sinérgicas que comprenden 75 mg de tramadol y 175 mg de pregabalina.

Más preferente aún, se refiere a combinaciones farmacéuticas sinérgicas que comprenden 90 mg de tramadol y 150 mg de pregabalina.

20 Más preferentemente aún, se refiere a combinaciones farmacéuticas sinérgicas que comprenden 90 mg de tramadol y 210 mg de pregabalina.

25 De una manera preferida, la combinación farmacéutica sinérgica de tramadol y pregabalina puede formularse para administración oral o bien para administración parenteral mediante inyección, que puede ser intravenosa, intramuscular o subcutánea. La combinación farmacéutica cuando es de tipo oral, puede ser preparada en forma de comprimidos, cápsulas duras, jarabes, suspensiones acuosas u oleosas, polvos dispersibles o gránulos, emulsiones, formulaciones multiparticuladas, sachets, entre otras; y cuando es de tipo parenteral, puede ser formulada en forma líquida, de polvo, suspensión o elixir. Todas y cada una de las formulaciones señaladas, pueden prepararse utilizando cualquiera de los procedimientos y excipientes farmacéuticamente aceptables, conocidos en la técnica usual farmacéutica.

30 Preferentemente, la presente invención consiste en una combinación farmacéutica sinérgica en la cual el tramadol clorhidrato y la pregabalina se formulan de manera separada en distintas formas farmacéuticas.

Más preferentemente, la presente invención consiste en una combinación farmacéutica sinérgica en la forma de una unidad de dosificación oral sólida que comprende tramadol y pregabalina, junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.

La combinación farmacéutica según la presente invención es útil para el tratamiento del dolor neuropático, donde dicho dolor es un dolor asociado con: (i) dolor neuropático periférico, tales como: radiculopatía lumbosacra torácica o cervical, polineuropatía diabética, polineuropatía alcohólica, polineuropatía post-quimioterapia, polineuropatía VIH, neuralgia postherpética, neuralgia post-quirúrgica, trauma del nervio periférico, neuropatía compresiva y neuralgia del trigémino; (ii) dolor neuropático central, tales como: accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, dolor del miembro fantasma, siringomielia, mielitis; y (iii) otros como dolor lumbar crónico y dolor regional complejo, entre otros.

En particular, la presente invención se refiere a una combinación farmacéutica sinérgica tal y como se describe aquí para su uso en el tratamiento del dolor neuropático.

Específicamente, la presente invención se refiere a una combinación farmacéutica sinérgica tal y como se describe aquí para su uso en el tratamiento del dolor neuropático, donde el dolor neuropático es un dolor asociado con: (i) dolor neuropático periférico, tales como: radiculopatía lumbosacra torácica o cervical, polineuropatía diabética, polineuropatía alcohólica, polineuropatía post-quimioterapia, polineuropatía VIH, neuralgia postherpética, neuralgia post-quirúrgica, trauma del nervio periférico, neuropatía compresiva y neuralgia del trigémino; (ii) dolor neuropático central, tales como: accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, dolor del miembro fantasma, siringomielia, mielitis; y (iii) otros como dolor lumbar crónico y dolor regional complejo, entre otros.

En la presente invención, se usó la mezcla racémica de tramadol clorhidrato.

El término “ingrediente farmacéuticamente activo” o “API”, como se utiliza en la presente invención, se refiere a una sustancia que tiene un efecto terapéutico.

Los ingredientes farmacéuticamente activos de la presente invención pueden mezclarse con excipientes inertes. El término “excipiente farmacéuticamente aceptable”, como se utiliza en la presente invención, significa que es un excipiente aceptable desde el punto de vista de su toxicidad para el ser humano. Los excipientes usados son aquellos de uso común en el campo de la técnica, donde dichos excipientes pueden ser desintegrantes, tales como glicolato de sodio, crospovidona, croscarmelosa, celulosa microcristalina, sodio carboximetil almidón, carboximetilcelulosa sódica y almidón de maíz, entre otros; lubricantes, tales como son talco, estearato de magnesio, estearato de calcio y dióxido de silicio coloidal, entre otros; matrices de liberación prolongada, tales como alginato de sodio, polímeros hidrófilos de distintos grados y polímeros de poliacrilato, entre otros; aglutinantes tales como compuestos del grupo de las polivinilpirrolidonas (PVP), copolímeros de vinilpirrolidonas con otros derivados de vinilo, celulosa microcristalina, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, almidón pregelatinizado, o sus mezclas; disolventes o vehículos tales como agua, etanol, polietilenglicoles y glicerina, entre otros; agentes aromatizantes; agentes de carga; modificadores de flujo; adhesivos; agentes colorantes; y agentes edulcorantes, entre otros.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La invención se ilustra, pero no está limitada por los dibujos adjuntos, en los cuales:

Figura 1. Efecto de tramadol sobre hiperalgesia de calor en ratones C57BL/6 diabéticos. Se muestran los valores del efecto máximo de tramadol (%MPE), que es el porcentaje de eficacia anti-hiperalgésica resultante al administrar tramadol clorhidrato a distintas dosis, utilizando un modelo de dolor neuropático, al inducir diabetes a ratones C57BL/6 mediante estreptozotocina (STZ) vía intraperitoneal (i.p.). Los resultados corresponden al promedio de medidas obtenido para cada muestra, registradas después de la administración, a tiempo 0, 15, 30, 45 y 60 minutos. También se adjuntan los datos obtenidos para el control usado (vehículo) y para estreptozotocina. Además, se muestra con barras verticales, la desviación estándar en cada punto.

Figura 2. Efecto de pregabalina sobre hiperalgesia de calor en ratones C57BL/6 diabéticos. Se muestran los valores del efecto máximo de pregabalina (%MPE), que es el porcentaje de eficacia anti-hiperalgésica resultante al administrar pregabalina a distintas dosis, utilizando un modelo de dolor neuropático, al inducir diabetes a ratones C57BL/6 mediante estreptozotocina (STZ) vía intraperitoneal (i.p.). Los resultados corresponden al promedio de medidas obtenido para cada muestra, registradas después de la administración, a tiempo 0, 15, 30, 45 y 60 minutos. También se adjuntan los datos obtenidos para el control usado (vehículo) y para estreptozotocina. Además, se muestra con barras verticales, la desviación estándar en cada punto.

Figura 3. Efecto de tramadol + pregabalina en razón de 1:1,7, sobre hiperalgesia de calor en ratones C57BL/6 diabéticos. Se muestran los valores del efecto máximo de tramadol + pregabalina (%MPE), que es el porcentaje de eficacia anti-hiperalgésica resultante al administrar distintas dosis de una combinación de tramadol clorhidrato + pregabalina en una razón de 1:1,7, utilizando un modelo de dolor neuropático, al inducir diabetes a ratones C57BL/6 mediante estreptozotocina (STZ) vía intraperitoneal (i.p.). Los resultados corresponden al promedio de medidas obtenido para cada muestra, registradas después de la administración a tiempo 0, 15, 30, 45 y 60 minutos. También se adjuntan los datos obtenidos para el control usado (vehículo) y para estreptozotocina. Además, se muestra con barras verticales, la desviación estándar en cada punto.

Figura 4. Efecto de tramadol + pregabalina en razón de 1:2,28, sobre hiperalgesia de calor en ratones C57BL/6 diabéticos. Se muestran los valores del efecto máximo de tramadol + pregabalina (%MPE), que es el porcentaje de eficacia anti-hiperalgésica resultante al administrar distintas dosis de una combinación de tramadol clorhidrato + pregabalina en una razón de 1:2,28, utilizando un modelo de dolor neuropático, al inducir diabetes a ratones C57BL/6 mediante estreptozotocina (STZ) vía intraperitoneal (i.p.). Los resultados corresponden al promedio de medidas obtenido para cada muestra, registradas después de la administración a tiempo 0, 15, 30, 45 y 60 minutos. También se adjuntan los datos obtenidos para el control usado (vehículo) y para estreptozotocina. Además, se muestra con barras verticales, la desviación estándar en cada punto.

Figura 5. Análisis isobolográfico del efecto de tramadol + pregabalina en una razón de 1:1,7 sobre hiperalgesia de calor en ratones C57BL/6 diabéticos, obtenido a partir del %MPE. Se muestra la interacción entre tramadol clorhidrato y pregabalina, resultante al administrar una combinación de tramadol clorhidrato + pregabalina en una razón de 1:1,7 utilizando un modelo de dolor neuropático, al

inducir diabetes a ratones C57BL/6 mediante estreptozotocina (STZ) vía intraperitoneal (i.p.). Además se grafican los valores obtenidos del 95% CI para cada uno de los puntos.

Figura 6. Análisis isobolográfico del efecto de tramadol + pregabalina en una razón de 1:1,7 sobre hiperalgesia de calor en ratones C57BL/6 diabéticos, obtenido a partir del AUD. Se muestra la

interacción entre tramadol clorhidrato y pregabalina, resultante al administrar una combinación de tramadol clorhidrato + pregabalina en una razón de 1:1,7 utilizando un modelo de dolor neuropático, al inducir diabetes a ratones C57BL/6 mediante estreptozotocina (STZ) vía intraperitoneal (i.p.). Además se grafican los valores obtenidos del 95% CI para cada uno de los puntos.

Figura 7. Análisis isobolográfico del efecto de tramadol y pregabalina en una razón de 1:2,28

sobre hiperalgesia de calor en ratones C57BL/6 diabéticos, obtenido a partir del %MPE. Se muestra la interacción entre tramadol clorhidrato y pregabalina, resultante al administrar una combinación de tramadol clorhidrato + pregabalina en una razón de 1:2,28, utilizando un modelo de dolor neuropático, al inducir diabetes a ratones C57BL/6 mediante estreptozotocina (STZ) vía intraperitoneal (i.p.). Además se grafican los valores obtenidos del 95% CI para cada uno de los puntos.

Figura 8. Análisis isobolográfico del efecto de tramadol y pregabalina en una razón de 1:2,28 sobre hiperalgesia de calor en ratones C57BL/6 diabéticos, obtenido a partir del AUD. Se muestra

la interacción entre tramadol clorhidrato y pregabalina, resultante al administrar una combinación de tramadol clorhidrato + pregabalina en una razón de 1:2,28, utilizando un modelo de dolor neuropático, al inducir diabetes a ratones C57BL/6 mediante estreptozotocina (STZ) vía intraperitoneal (i.p.). Además se grafican los valores obtenidos del 95% CI para cada uno de los puntos.

EJEMPLOS

Con la finalidad de ilustrar la presente invención, se proporcionan los siguientes ejemplos, los cuales deben ser interpretados de manera no limitativa.

Un experto en el arte podrá apreciar que se pueden realizar variaciones y modificaciones rutinarias a los siguientes ejemplos, sin exceder el campo de la invención.

EJEMPLO 1. Efecto sinérgico para dolor neuropático entre tramadol y pregabalina

Para determinar la interacción entre tramadol y pregabalina se evaluó el efecto farmacodinámico en un modelo de ratón para dolor neuropático. Se midió el efecto al administrar tramadol, pregabalina y combinaciones de ambos APIs.

• **Animales**

Se utilizaron ratones cuya especie es C57BL/6, de 7 semanas de edad, con un peso corporal entre 22-24 g, los cuales fueron mantenidos en IVCs (*Individual Ventilated Cages*) sobre madera blanda estándar. Se aplicó un ciclo de 12 horas luz/oscuridad. Los ratones fueron aclimatados por lo menos 5 días. Pasado ese tiempo, fueron utilizados para los ensayos aquellos que se observaron sanos. La dieta suministrada consistió en alimento de laboratorio estándar en forma de pellets y agua, ambos suspendidos durante los ensayos.

Cabe señalar que en este estudio, todos los experimentos realizados con animales siguieron la Ley alemana de bienestar animal, aprobada por la autoridad del gobierno local.

- **Administración de los fármacos**

Se usó tramadol clorhidrato y pregabalina, en 0,9 % NaCl como vehículo. La forma de administración de los APIs fue intraperitoneal (i.p.) una vez al día. Las dosis administradas fueron 0,316; 1,0; 3,16 y 10 mg/Kg, en volúmenes de 10 mL/Kg de peso corporal.

- **Inducción de diabetes**

Los ratones fueron inyectados intraperitonealmente con estreptozotocina (STZ) (200 mg/Kg), disuelta en solución de citrato. Una semana después, se midió el nivel de glucosa en la sangre de los animales para confirmar la presencia de diabetes, mediante Haemoglukotest 20R-800R (Boehringer Mannheim GmbH) y mediante un colorímetro de reflectancia (Hestia Pharma GmbH). Los animales que se usaron como control, son aquellos que fueron tratados solo con el vehículo.

- **Pruebas de comportamiento de dolor**

Para medir el comportamiento de los animales frente al dolor, pasado 1 o 2 semanas del tratamiento con estreptozotocina o con el vehículo, los ratones diabéticos fueron ubicados al azar en los distintos grupos de tratamiento. Para el test de hiperalgesia, los animales fueron colocados sobre una placa de metal caliente a 50°C, en una caja transparente de Plexiglas por periodos de 2 minutos. La hiperalgesia de calor se midió en diferentes puntos de tiempo a los 30 minutos y 15 minutos antes (línea base 1) de la administración de los fármacos y después (línea base 2) de la administración de los fármacos (15, 30, 45 y 60 minutos) mediante el recuento del número de conductas nocifensivas. Los datos se colectaron como el número de reacciones nocifensivas cada 2 minutos.

- **Análisis de los datos**

Análisis estadístico

El análisis de los datos fue llevado a cabo mediante un análisis de varianza de dos factores (ANOVA) con repetición de las medidas. Además se utilizó análisis post hoc con ajuste de Bonferroni, usando el Software SYSTAT (versión 13.1). La dosis efectiva mínima (MED) se definió como la dosis más baja que induce un efecto con significancia estadística ($p < 0,05$) en comparación con el tratamiento realizado solo con el vehículo. Los resultados fueron considerados estadísticamente significativos si $p < 0,05$. Los valores de ED_{50} y los intervalos de confianza del 95% (95% CI) fueron determinados para la eficacia anti-hiperalgésica en el momento del efecto máximo (%MPE), y para el área bajo los datos (AUD) entre 0-60 minutos *post* administración de cada droga, mediante análisis de regresión lineal. La línea base 2 para los controles diabéticos y no diabéticos fueron usadas como 0% y 100% MPE, respectivamente.

Análisis Isobolográfico

El análisis isobolográfico fue calculado de acuerdo a lo descrito por Tallarida y cols. en Life Science, 45: 947-961, 1989. El isoblograma permite obtener un gráfico de las dosis respectivas usando un sistema cartesiano para representar los pares equi-efectivos de las dosis de cada droga. Para el

cálculo descrito por Tallarida, se usaron los dos valores de ED_{50} obtenidos para ambos APIs y para su combinación, y comparando las dosis equi-efectivas. Los dos valores de ED_{50} usados fueron aquellos obtenidos a partir de los valores de efecto máximo (%MPE) a los 45 minutos y considerando el área bajo los datos obtenidos al graficar el %MPE para cada API versus el tiempo después de la administración de cada API, es decir, entre 0 a 60 minutos.

Para obtener la línea de aditividad, el isoblograma es realizado conectando el gráfico de valores de ED_{50} de tramadol sobre el gráfico de valores de ED_{50} de pregabalina, en el eje de las abscisas. El valor de ED_{50} para la combinación de ambos APIs puede representarse como un punto sobre la isobola X-Y. El valor de ED_{50} para la combinación fue calculado basado en los datos experimentales, y comparados estadísticamente con la aditividad teórica de ED_{50} que podría esperarse si la combinación se comportase como aditiva. Los puntos de la isobola que son estadísticamente significativos bajo la línea de aditividad, indican sinergia o interacción super-aditiva. Un valor experimental de ED_{50} es definido como estadísticamente diferente desde la aditividad teórica cuando este valor numérico está fuera del intervalo de confianza (CI) del valor ED_{50} aditivo teórico. Las combinaciones que son estadísticamente significativas sobre esta línea indican sub-aditividad y aquellas que no difieren significativamente de la línea de aditividad, representan interacción aditiva. De acuerdo con lo señalado por Tallarida y cols. en Life Science, 45: 947-961, 1989 y por Tallarida en Pain, 49: 93-97, 1992, la aplicación de un análisis de t-student que resulta en un p-valor es válido cuando $g < 0,1$.

RESULTADOS

A partir de los datos recopilados en la Tabla 1, se observó que el porcentaje máximo de efecto anti-hiperalgésico posible (%MPE) para tramadol clorhidrato, utilizando un rango de dosis entre 0,316 a 10 mg/Kg, al medir la hiperalgesia de calor en ratones diabéticos, ocurrió a un tiempo de 30 minutos cuando la dosis de tramadol usada fue de 10 mg/Kg, donde el valor máximo de %MPE fue $81,0 \pm 7,2$. En la Figura 1 se ve reflejado el comportamiento de %MPE a distintos tiempos después de administrar 4 dosis diferentes de tramadol. Se observa que los resultados obtenidos al administrar el vehículo (círculos vacíos) y estreptozotocina/vehículo (cuadrados vacíos), estuvieron cercanos a la línea 0%MPE. Comparativamente, al utilizar la dosis de 10,0 mg/Kg de tramadol se generaron los mayores valores de %MPE en cada uno de los tiempos medidos (triángulos llenos), seguido de la dosis 3,16 mg/Kg (círculos llenos). Los menores valores de %MPE registrados se obtuvieron al aplicar la dosis más baja, 0,316 mg/Kg. A partir de los 45 minutos de administración de la dosis de 1,0 mg/Kg de tramadol (rombos llenos), se obtuvo una disminución del %MPE en relación a los tiempos 0, 15 y 30 minutos, donde se aprecia que el %MPE iba en aumento. Adicionalmente, los puntos obtenidos a los 45 minutos cuando las dosis administradas fueron 1,0 y 0,316 mg/Kg fueron cercanos entre sí. Como se comentará más adelante, esto dio origen al cálculo de dos valores de ED_{50} para tramadol.

Tabla 1. Efecto de tramadol clorhidrato sobre hiperalgesia de calor, administrado por vía intraperitoneal a ratones diabéticos C57BL/6, donde STZ es estreptozotocina y n es el número de animales por grupo.

TABLA 1					
Dosis	n	% MPE			
		15 min	30 min	45 min	60 min
vehículo	7	3,5 ± 1,3	5,1 ± 1,9	3,6 ± 1,8	4,2 ± 1,1
STZ-vehículo	7	4,4 ± 1,4	3,9 ± 1,7	3,0 ± 1,0	-1,6 ± 1,0
STZ-0,316 mg/Kg	7	21,8 ± 7,6	32,9 ± 4,7	34,3 ± 5,2	25,4 ± 5,7
STZ-1,0 mg/Kg	7	28,1 ± 4,0	52,8 ± 10,6	37,2 ± 3,7	31,7 ± 3,1
STZ-3,16 mg/Kg	7	47,4 ± 6,7	61,9 ± 2,6	57,7 ± 4,0	56,2 ± 5,2
STZ-10,0 mg/Kg	7	67,1 ± 6,5	81,0 ± 7,2	79,5 ± 7,9	72,6 ± 8,4

Realizando el mismo ensayo para pregabalina, se obtuvo que la máxima eficacia anti-hiperalgésica ocurrió a un tiempo de 60 minutos cuando la dosis de pregabalina usada fue de 10 mg/Kg, tal como se muestra en la Tabla 2. La máxima eficacia anti-hiperalgésica (%MPE) obtenida fue 68,6±7,8, en el rango de dosis de pregabalina utilizado. En la Figura 2 se ve reflejado el comportamiento de %MPE a distintos tiempos después de administrar 3 dosis diferentes de pregabalina. Se observa que los resultados obtenidos al administrar el vehículo (círculos vacíos) y estreptozotocina/vehículo (cuadrados vacíos), estuvieron cercanos a la línea 0% MPE. Al comparar, se obtuvo que al utilizar la dosis de 10,0 mg/Kg de pregabalina se generan los mayores valores de %MPE en cada uno de los tiempos medidos (círculos llenos), seguido de la dosis que es 3,16 mg/Kg (rombos llenos) y finalmente los menores valores de %MPE en cada uno de los tiempos registrados se presentaron al administrar la dosis de 1,0 mg/Kg, que corresponde a la dosis más baja.

Tabla 2. Efecto de pregabalina sobre hiperalgesia de calor, administrada por vía intraperitoneal a ratones diabéticos C57BL/6, donde STZ es estreptozotocina y n es el número de animales por grupo.

TABLA 2					
Dosis	n	% MPE			
		15 min	30 min	45 min	60 min
vehículo	7	3,5 ± 1,3	5,1 ± 1,9	3,6 ± 1,8	4,2 ± 1,1
STZ-vehículo	6	3,4 ± 1,1	2,6 ± 1,2	2,6 ± 1,2	0,6 ± 2,3
STZ-1,0 mg/Kg	7	10,0 ± 6,2	21,3 ± 3,9	30,9 ± 5,2	25,1 ± 7,1
STZ-3,16 mg/Kg	7	41,4 ± 5,2	42,1 ± 5,7	48,3 ± 4,5	46,4 ± 3,8
STZ-10,0 mg/Kg	7	43,5 ± 3,4	45,3 ± 8,3	66,7 ± 8,1	68,6 ± 7,8

De los resultados previamente mostrados junto con el análisis estadístico de los mismos, en el rango de dosis administradas, se evidencia que tramadol presentó una inhibición de hiperalgesia de calor dependiente de la dosis y lo mismo ocurrió con pregabalina, obteniéndose una eficacia máxima del 69% para pregabalina y del 81% para tramadol.

Cabe señalar, que al obtener los valores del porcentaje de efecto máximo posible, %MPE, tanto tramadol como pregabalina mostraron diferente comportamiento en el intervalo de tiempo medido. Los valores máximos obtenidos fueron a los 30 minutos para tramadol (ver Figura 1) y a los 60 minutos para pregabalina (ver Figura 2). Como el objetivo de este estudio consistió en evaluar la interacción entre

ambos APIs, tramadol y pregabalina, en una combinación que fuese administrada con ambos APIs simultáneamente, los cálculos de ED₅₀ fueron realizados a los 45 minutos, ya que es el menor tiempo común al que se registró la mayor eficacia para cada uno de los agentes. El valor de ED₅₀ (95%CI) para tramadol fue de 1,51 (0,94-2,34) mg/Kg basado en el %MPE en un intervalo de dosis de 0,316 a 10 mg/Kg. En este caso en particular, y debido a que al calcular ED₅₀ el efecto no fue diferente entre las dosis más bajas usadas, es decir, 0,316 y 1,0 mg/Kg, se calculó un valor adicional de ED₅₀ basado en el %MPE cuando la dosis estuvo entre 1,0 a 10,0 mg/Kg, el cual fue de 2,03 (1,22-2,90) mg/Kg. Para pregabalina, el ED₅₀ (95% CI) fue de 3,45 (2,07-6,08) mg/Kg basado en el %MPE.

Por otra parte, y tal como se señaló anteriormente, otra forma de calcular los valores de ED₅₀ fue considerar el área bajo los datos (AUD) obtenidos al graficar el %MPE en el tiempo, luego de la administración de tramadol, pregabalina y ambos. Para tramadol, en el intervalo de dosis de 0,3-10 mg/Kg el valor obtenido para ED₅₀ (95% CI) fue de 1,73 (1,18-2,54) mg/Kg y en el intervalo de dosis de 1,0-10,0 mg/Kg fue de 1,92 (1,05-2,84) mg/Kg. Para pregabalina, en el intervalo de dosis de 1,0-10 mg/Kg el ED₅₀ (95% CI) fue de 6,30 (4,44-10,90) mg/Kg.

Las eficacias de tramadol y pregabalina encontradas a los 45 minutos, fueron usadas para calcular las razones equi-efectivas de ambos APIs. En base a los datos disponibles de ED₅₀ se generaron 2 razones: 3,45/2,03 y 3,45/1,51 que dieron como resultado relaciones entre tramadol y pregabalina (T:P) de 1:1,7 y 1:2,28, respectivamente.

Tabla 3. Efecto de tramadol (T) + pregabalina (P), T:P = 1:1,7, sobre hiperalgesia de calor, administrada por vía intraperitoneal a ratones diabéticos C57BL/6, donde STZ es estreptozotocina y n es el número de animales por grupo.

TABLA 3					
Dosis	n	% MPE			
		15 min	30 min	45 min	60 min
Vehículo	7	1,6 ± 1,9	2,7 ± 1,3	2,7 ± 1,3	2,9 ± 1,4
STZ-vehículo	7	0,6 ± 1,9	0,0 ± 1,3	1,5 ± 1,6	1,5 ± 2,3
STZ-0,08 mg/Kg T+0,23 mg/Kg P	7	16,2 ± 2,4	26,9 ± 3,7	38,8 ± 3,2	32,0 ± 1,8
STZ-0,26 mg/Kg T+0,74 mg/Kg P	7	22,3 ± 4,7	42,7 ± 2,6	58,6 ± 2,5	54,3 ± 2,2
STZ-0,83 mg/Kg T+2,33 mg/Kg P	7	40,5 ± 2,8	61,6 ± 6,3	80,9 ± 5,1	75,4 ± 5,2

Ambas razones, 1:1,7 y 1:2,28, fueron usadas para obtener las curvas de respuesta a la dosis, donde el intervalo de dosis usado para cada combinación fue 0,316 a 3,16 mg/Kg. Como se observa en la Figura 3, para la razón T:P=1:1,7, así como en la Figura 4 para la razón T:P=1:1,28, y del análisis estadístico de los datos colectados en las Tablas 3 y 4; ambas combinaciones que contienen tramadol y pregabalina, T:P=1:1,7 y T:P=1:1,28, dieron como resultado anti-hiperalgesia dependiente de la dosis, con eficacias cercanas al 80% para el valor de MPE a los 45 minutos. Los valores de ED₅₀ fueron 0,60 (0,43-0,77) mg/Kg y 1,22 (0,91-) mg/Kg para T:P=1:1,7 y T:P=1:2,28, respectivamente. De forma análoga, utilizando los valores de AUD para el cálculo de ED₅₀ para cada una de las razones de

tramadol:pregabalina, se obtuvo ED_{50} (1:1,7)=1,42 (1,15-1,80) mg/Kg y ED_{50} (1:2,28)=1,95 (1,15-2,75) mg/Kg.

Tabla 4. Efecto de tramadol (T) + pregabalina (P), T:P = 1:2,28, sobre hiperalgesia de calor, administrados por vía intraperitoneal a ratones diabéticos C57BL/6, donde STZ es estreptozotocina y n es el número de animales por grupo.

TABLA 4					
Dosis	n	% MPE			
		15 min	30 min	45 min	60 min
vehículo	7	3,5 ± 1,3	5,1 ± 1,9	3,6 ± 1,8	4,2 ± 1,1
STZ-vehículo	7	2,2 ± 2,0	0,9 ± 2,4	1,5 ± 1,6	0,2 ± 1,7
STZ-0,096 mg/Kg T+0,219 mg/Kg P	7	12,6 ± 3,4	16,7 ± 2,2	16,0 ± 9,2	16,3 ± 5,8
STZ-0,304 mg/Kg T+0,696 mg/Kg P	7	21,5 ± 3,7	30,6 ± 6,3	42,8 ± 3,6	37,2 ± 2,6
STZ-0,962 mg/Kg T+2,198 mg/Kg P	7	49,0 ± 6,2	58,8 ± 5,4	76,0 ± 5,0	64,8 ± 5,8

En la tabla 5 se resumen todos los valores de ED_{50} obtenidos desde los ensayos con cada uno de los APIs en forma independiente, y para las combinaciones en las razones 1:1,7 y 1:2,28 para tramadol y pregabalina, respectivamente. Considerando los datos obtenidos a partir de los experimentos realizados con tramadol, pregabalina y la combinación de ambos, sus valores de %MPE a los 45 minutos, así como los valores de ED_{50} obtenidos, se realizó el análisis isobolográfico. La Figura 5, corresponde al isoblograma para la combinación cuya razón T:P es 1:1,7, donde la línea de aditividad une los valores de ED_{50} , obtenidos para cada API a los 45 minutos de administración. En el eje de las ordenadas el valor para ED_{50} pregabalina fue 3,45 mg/Kg, y en el eje de las abscisas se graficó el valor para ED_{50} tamadol que es 2,03 mg/Kg. Sobre la línea de aditividad se muestra el valor teórico de ED_{50} para la combinación que es 2,74 mg/Kg. El valor obtenido para el punto que representa el valor experimental de ED_{50} para la combinación fue 0,596 mg/Kg, que al graficar quedó ubicado bajo la línea de aditividad. De manera similar, y tal como se muestra en la Figura 7, se realizó el análisis isobolográfico para la combinación cuya razón de T:P es 1:2,28, obteniéndose un valor teórico de aditividad ED_{50} de 2,48 mg/Kg y 1,22 mg/Kg para el valor experimental de ED_{50} . Al igual que lo obtenido anteriormente para T:P=1:1,7, al graficar el valor obtenido de ED_{50} experimental, quedó ubicado bajo la línea de aditividad. Estos resultados revelaron sorprendentemente una interacción supraaditiva o sinérgica para la combinación de tramadol y pregabalina, tanto para una combinación en razón de 1:1,7 como 1:2,28, que excedió significativamente la interacción teórica aditiva predicha por el efecto de ambos fármacos cuando cada API se analizó por separado.

Tabla 5. Valores de ED_{50} obtenidos al administrar intraperitonealmente tramadol, pregabalina, tramadol + pregabalina, T:P = 1:1,7, y tramadol + pregabalina, T:P = 1:2,28, a ratones C57BL/6 con diabetes inducida por estreptozotocina (STZ) aplicado a un modelo de hiperalgesia de calor.

TABLA 5			
Tratamiento	dosis (mg/Kg)	ED ₅₀ (mg/Kg)(*)	ED ₅₀ (mg/Kg)(**)
Tramadol (T)	0,3-10	1,51	1,73
Tramadol (T)	1,0-10,0	2,03	1,92
Pregabalina (P)	1,0-10,0	3,45	6,30
T+P 1:1,7	0,3-3,0	0,6	1,42
T+P 1:2,28	0,3-3,0	1,22	1,95

(*): Valores obtenidos a los 45 minutos después de la administración.

(**): Valores obtenidos calculando el área bajo los datos (AUD) entre 0-60 minutos después de la administración.

Un segundo análisis isobolográfico para cada una de las razones T:P fue realizado, considerando los valores de ED₅₀ obtenidos a partir de los respectivos cálculos de las áreas bajo los datos, AUD, entre 0-60 minutos de administración. La Figura 6, corresponde al isoblograma para la combinación cuya razón T:P es 1:1,7. En el eje de las ordenadas el valor para ED₅₀ pregabalina fue 6,30 mg/Kg, y en el eje de las abscisas se graficó el valor para ED₅₀ tramadol que fue 1,91 mg/Kg. Sobre la línea de aditividad se muestra el valor teórico de ED₅₀ para la combinación que fue 3,41 mg/Kg. El valor obtenido para el punto que representa el valor experimental de ED₅₀ para la combinación fue 1,42 mg/Kg, que al graficar quedó ubicado bajo la línea de aditividad. De manera similar, y tal como se muestra en la Figura 8, se realizó el análisis isobolográfico para la combinación cuya razón de T:P es 1:2,28, obteniéndose un valor teórico de aditividad ED₅₀ de 3,49 mg/Kg y 1,95 mg/Kg para el valor experimental de ED₅₀. Al igual que lo obtenido anteriormente, al graficar el valor obtenido de ED₅₀ experimental, quedó ubicado bajo la línea de aditividad. Nuevamente, y tal como se obtuvo al utilizar los cálculos de ED₅₀ basado en el %MPE, los resultados revelaron interacción supraaditiva o sinérgica para la combinación de tramadol y pregabalina, tanto para una combinación en razón de 1:1,7 como 1:2,28, que excedió significativamente la interacción teórica aditiva predicha por el efecto de ambos fármacos cuando cada API se analizó por separado.

Si bien los puntos experimentales de ED₅₀ obtenidos estuvieron ubicados bajo la línea de aditividad y al mismo tiempo fueron estadísticamente significativos, indicando así que existe sinergia tanto para la razón T:P que es 1:1,7 como para la razón 1:2,28, ya sea utilizando los cálculos basado en %MPE así como aquellos basados en AUD; se puede hacer un análisis comparativo entre los resultados arrojados para las dos razones, como se muestra a continuación. En la Tabla 6 se resumen los valores experimentales y calculados de ED₅₀ para las dos combinaciones T:P, y los valores de 95% CI asociados a cada uno de los datos.

Tabla 6. Valores de ED₅₀ para combinaciones de tramadol (T) + pregabalina (P), T:P = 1:1,7 y T:P=1:2,28 obtenidos a partir de análisis isobolográficos, al administrar intraperitonealmente tramadol a ratones C57BL/6 con diabetes inducida por estreptozotocina (STZ) aplicado a un modelo de hiperalgesia de calor.

TABLA 6				
ED ₅₀ (mg/Kg) usando %MPE (45 minutos)				
T:P	experimental	95% CI	teórico	95% CI
1:1,7	0,596	0,430-0,767	2,74	1,83-3,94
1:2,28	1,22	0,907- 1,70	2,48	1,58 -3,58
ED ₅₀ (mg/Kg) usando AUD (0-60 minutos)				
T:P	experimental	95% CI	teórico	95% CI
1:1,7	1,42	1,15-1,80	3,41	2,22-4,61
1:2,28	1,95	1,51- 2,75	3,49	2,39 -4,60

Tal como se observa en la Tabla 6, para la combinación cuya razón T:P es 1:1,7, los valores experimentales de ED₅₀ obtenidos fueron 0,596 mg/Kg y 1,42 mg/Kg, mientras que los valores teóricos de aditividad fueron 2,74 mg/Kg y 3,41 mg/Kg, respectivamente. La diferencia (Δ) entre cada valor experimental y teórico fue cercana al doble, siendo de $\Delta=2,14$ y $\Delta=1,99$ para cada caso. Al realizar el mismo cálculo entre los valores experimentales y teóricos obtenidos para la combinación T:P=1:2,28, arrojó $\Delta=1,26$ y $\Delta=1,54$. Se observó que existe una mayor diferencia entre el valor experimental y teórico para la combinación T:P=1:1,7 que para la combinación T:P=1:2,28, lo que implica que la sinergia que presenta T:P=1:1,7 es mayor que para la combinación T:P=1:2,28.

Por otra parte, los valores numéricos experimentales de ED₅₀ tanto en T:P=1:1,7 como en T:P=1:2,28 estuvieron fuera del intervalo de confianza (CI) de sus respectivos valores ED₅₀ obtenidos desde la aditividad teórica, es decir, fueron estadísticamente diferentes (ver Tabla 6). Al mismo tiempo, analizando los intervalos de confianza experimentales con los intervalos de confianza teóricos se observó que existe superposición entre aquellos obtenidos para la combinación T:P=1:2,28; no así para la combinación T:P=1:1,7.

Los resultados obtenidos mostraron, por primera vez, que existe efecto sinérgico para la combinación de tramadol clorhidrato con pregabalina en un modelo de dolor neuropático, tanto para la razón 1:2,28 como 1:1,7, siendo mayor el efecto observado con la combinación 1:1,7. De los resultados se desprende un intervalo de razones que serían útiles para la formulación de combinaciones farmacéuticas, siendo la preferida la razón 1:1,7.

Es así como en la presente invención se entregan ejemplos de combinaciones farmacéuticas, considerando que dado el efecto sinérgico sorprendentemente encontrado por los inventores para la combinación de tramadol clorhidrato con pregabalina, es posible disminuir las dosis de cada uno de los APIs, respecto a lo que el estado de la técnica o la práctica común podrían sugerir si se considerara solamente las dosis que se utilizan cuando se administran por separado.

EJEMPLO 2. Combinaciones Farmacéuticas

En las Tablas 7 y 8 se detallan las formulaciones generales (F1 a F12) para las combinaciones farmacéuticas sinérgicas de la presente invención. Se especifican las diferentes razones en peso (Razón T:P) de tramadol clorhidrato y pregabalina empleadas.

Tabla 7. Formulaciones de las combinaciones farmacéuticas que contienen tramadol clorhidrato (T) y pregabalina (P) en razones T:P de 1:1,5 y 1:1,7. Cada formulación se expresa como una fórmula general (F) en % p/p.

TABLA 7						
INGREDIENTE	% p/p					
	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Tramadol (T)	8 - 21	8 - 10	12 - 18	8 - 21	8 - 10	12 - 18
Pregabalina (P)	12 - 32	12 - 15	18 - 27	13 - 35	13 - 17	20 - 30
Excipientes (*)	47 - 80	75 - 80	55 - 70	44 - 79	73 - 79	52 - 68
Contenido total	100	100	100	100	100	100
Razón T:P	1:1,5			1:1,7		

(*): Excipientes farmacéuticamente aceptables para una formulación oral o inyectable.

- 5 **Tabla 8.** Formulaciones de las combinaciones farmacéuticas que contienen tramadol clorhidrato (T) y pregabalina (P) en razones T:P de 1:2,0 y 1:2,3. Cada ingrediente en la fórmula general (F) se expresa en % p/p.

TABLA 8						
INGREDIENTE	% p/p					
	F7	F8	F9	F10	F11	F12
Tramadol (T)	8 - 21	8 - 10	12 - 18	8 - 21	8 - 10	12 - 18
Pregabalina (P)	16 - 42	16 - 20	24 - 36	18 - 48	18 - 23	28 - 41
Excipientes (*)	37 - 76	70 - 76	46 - 64	31 - 74	67 - 74	41 - 60
Contenido total	100	100	100	100	100	100
Razón T:P	1:2,0			1:2,3		

(*): Excipientes farmacéuticamente aceptables para una formulación oral o inyectable.

- 10 En las Tablas 9, 10, 11 y 12 se detallan formulaciones específicas (E1 a E24) para las combinaciones farmacéuticas sinérgicas de la presente invención, en las diferentes razones en peso (Razón T:P) de tramadol clorhidrato y pregabalina empleadas.

Tablas 9 a 12. Formulaciones de las combinaciones farmacéuticas que contienen tramadol clorhidrato (T) y pregabalina (P) en razones T:P de 1:1,5 (Tabla 9), 1:1,7 (Tabla 10), 1:2,0 (Tabla 11) y 1:2,3 (Tabla 12). Cada ingrediente en su fórmula específica se expresa en % p/p.

15

TABLA 9						
INGREDIENTE	% p/p					
	E1	E2	E3	E4	E5	E6
Tramadol (T)	8,3	10	12,5	13,3	15	20
Pregabalina (P)	12,5	15	18,8	20	22,5	30
Excipientes (*)	79,2	75	68,7	66,7	62,5	50
Contenido total	100	100	100	100	100	100
Razón T:P	1:1,5					

TABLA 10						
INGREDIENTE	% p/p					
	E7	E8	E9	E10	E11	E12
Tramadol (T)	8,3	10	12,5	13,3	15	20
Pregabalina (P)	14	16,7	21	22	25	33
Excipientes (*)	77,7	73,3	66,5	64,5	60	47
Contenido total	100	100	100	100	100	100
Razón T:P	1:1,7					

TABLA 11						
INGREDIENTE	% p/p					
	E13	E14	E15	E16	E17	E18
Tramadol (T)	8,3	10	12,5	13,3	15	20
Pregabalina (P)	16,7	20	25	26,7	30	40
Excipientes (*)	75	70	62,5	60	55	40
Contenido total	100	100	100	100	100	100
Razón T:P	1:2,0					

5

TABLA 12						
INGREDIENTE	% p/p					
	E19	E20	E21	E22	E23	E25
Tramadol (T)	8,3	10	12,5	13,3	15	20
Pregabalina (P)	19,2	23	28,8	30,1	34,5	46
Excipientes (*)	72,5	67	58,7	56,6	50,5	34
Contenido total	100	100	100	100	100	100
Razón T:P	1:2,3					

(*): Excipientes farmacéuticamente aceptables para una formulación oral o inyectable.

En las Tablas 13 a 16 se ejemplifican formulaciones (M1 a M32) para las combinaciones farmacéuticas de la presente invención, de administración oral. Se especifican las diferentes razones en peso (Razón T:P) de tramadol clorhidrato y pregabalina empleadas.

- 10 **Tablas 13 a 16.** Formulaciones de las combinaciones farmacéuticas para administración oral que contienen tramadol clorhidrato (T) y pregabalina (P) en razones T:P de 1:1,5 (Tabla 13), 1:1,7 (Tabla 14), 1:2,0 (Tabla 15) y 1:2,3 (Tabla 16). Cada ingrediente en su fórmula específica se expresa en miligramos (mg).

TABLA 13								
INGREDIENTE	mg							
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8
Tramadol (T)	25	25	30	30	40	40	75	90
Pregabalina (P)	37,5	37,5	45	45	60	60	113	135
Excipientes (**) c.s.p.	300	200	300	200	300	200	600	600
Razón T:P	1:1,5							

TABLA 14								
INGREDIENTE	mg							
	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16
Tramadol (T)	25	25	30	30	40	40	75	90
Pregabalina (P)	42	42	50	50	66	60	125	150
Excipientes (**) c.s.p.	200	300	200	300	200	300	600	600
Razón T:P	1:1,7							

TABLA 15								
INGREDIENTE	mg							
	M17	M18	M19	M20	M21	M22	M23	M24
Tramadol (T)	25	25	30	30	40	40	75	90
Pregabalina (P)	50	50	60	60	80	80	150	150
Excipientes (**) c.s.p.	200	300	200	300	300	200	600	600
Razón T:P	1:2,0							

TABLA 16								
INGREDIENTE	mg							
	M25	M26	M27	M28	M29	M30	M31	M32
Tramadol (T)	25	25	30	30	40	40	75	90
Pregabalina (P)	58	58	70	70	92	92	175	210
Excipientes (**) c.s.p.	200	300	200	300	200	300	600	600
Razón T:P	1:2,3							

(**): Excipientes farmacéuticamente aceptables para una formulación oral en la forma de cápsulas, comprimidos, granulados o sachets.

Un experto en la materia puede identificar los excipientes necesarios para las formulaciones de la combinación que comprende tramadol y pregabalina, tal como se ha descrito en la presente invención.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una combinación farmacéutica sinérgica que contiene tramadol clorhidrato y pregabalina CARACTERIZADA porque tramadol clorhidrato y pregabalina se encuentran en una razón p/p entre 1:1,5 a 1:2,5.
2. Una combinación farmacéutica sinérgica que contiene tramadol clorhidrato y pregabalina de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque tramadol clorhidrato y pregabalina se encuentran en una razón p/p 1:1,7 a 1:2,5.
- 10 3. Una combinación farmacéutica sinérgica que contiene tramadol clorhidrato y pregabalina de acuerdo a las reivindicaciones 1 o 2, CARACTERIZADA porque tramadol clorhidrato y pregabalina se encuentran en una razón p/p 1:1,7 o en una razón p/p 1:2,3.
- 15 4. Una combinación farmacéutica sinérgica de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADA porque dicha combinación comprende
- entre 8,3% y 20,0% p/p de tramadol clorhidrato, entre 14,0% y 33,0% p/p de pregabalina, y excipientes farmacéuticamente aceptables, o
 - entre 8,3% y 20,0% p/p de tramadol clorhidrato, entre 16,7% y 40,0% p/p de pregabalina, y excipientes farmacéuticamente aceptables, o
 - entre 8,3% y 20,0% p/p de tramadol clorhidrato, entre 19,2% y 46,0% p/p de pregabalina, y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 20 5. Una combinación farmacéutica sinérgica de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADA porque dicha combinación comprende
- entre 25 mg y 90 mg de tramadol clorhidrato, entre 42 mg y 150 mg de pregabalina, y excipientes farmacéuticamente aceptables, o
 - entre 25 mg y 90 mg de tramadol clorhidrato, entre 50 mg y 150 mg de pregabalina, y
- 25 excipientes farmacéuticamente aceptables, o
- entre 25 mg y 90 mg de tramadol clorhidrato, entre 58 mg a 210 mg de pregabalina y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 30 6. Una combinación farmacéutica sinérgica de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 5 CARACTERIZADA porque dicha combinación comprende 30 mg de tramadol clorhidrato, 50 mg de pregabalina, y excipientes farmacéuticamente aceptables
7. Una combinación farmacéutica sinérgica de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 5 CARACTERIZADA porque dicha combinación comprende 90 mg de tramadol clorhidrato, 150 mg de pregabalina, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

8. Una combinación farmacéutica sinérgica de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADA porque dicha combinación comprende 30 mg de tramadol clorhidrato, 70 mg de pregabalina, y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 5 9. Una combinación farmacéutica sinérgica de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADA porque dicha combinación comprende 90 mg de tramadol clorhidrato, 210 mg de pregabalina, y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 10. Una combinación farmacéutica sinérgica de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADA porque dicha combinación comprende 25 mg de tramadol clorhidrato, 58 mg de pregabalina, y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 11. Una combinación farmacéutica sinérgica de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADA porque dicha combinación comprende 75 mg de tramadol clorhidrato, 175 mg de pregabalina, y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 15 12. Una combinación farmacéutica sinérgica de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 11, CARACTERIZADA porque el tramadol clorhidrato y la pregabalina se formulan de manera separada en distintas formas farmacéuticas.
- 15 13. Una combinación farmacéutica sinérgica de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 11, CARACTERIZADA porque el tramadol clorhidrato y la pregabalina se formulan de manera combinada en la misma forma farmacéutica.
- 20 14. Una combinación farmacéutica sinérgica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 13, CARACTERIZADA porque dicha combinación está en una forma farmacéutica de dosificación oral o parenteral.
- 25 15. Una combinación farmacéutica sinérgica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 14, CARACTERIZADA porque dicha combinación está en una forma farmacéutica de dosificación oral que comprende cápsulas, comprimidos, granulados o sachets.
- 25 16. Una combinación farmacéutica sinérgica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 14, CARACTERIZADA porque dicha combinación se encuentra en forma inyectable intravenosa, intramuscular o subcutánea.
- 30 17. Una combinación farmacéutica sinérgica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 14, CARACTERIZADA porque dicha combinación está en la forma de líquido, polvo, suspensión o elixir.
- 30 18. Una combinación farmacéutica sinérgica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17, para su uso en el tratamiento del dolor neuropático.
- 35 19. Una combinación farmacéutica sinérgica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 18, para su uso en el tratamiento del dolor neuropático, donde el dolor neuropático es un dolor asociado con: (i) dolor neuropático periférico, tales como: radiculopatía lumbosacra torácica o cervical, polineuropatía diabética, polineuropatía alcohólica, polineuropatía post-quimioterapia, polineuropatía VIH, neuralgia postherpética, neuralgia post-quirúrgica, trauma del nervio

periférico, neuropatía compresiva y neuralgia del trigémino; (ii) dolor neuropático central, tales como: accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, dolor del miembro fantasma,iringomielia, mielitis; y (iii) otros como dolor lumbar crónico y dolor regional complejo, entre otros.

RESUMEN

5 Combinación farmacéutica sinérgica que contiene tramadol clorhidrato y pregabalina en una razón p/p entre 1:1,5 a 1:2,5 y excipientes farmacéuticamente aceptables, donde la combinación sinérgica se presenta en una forma farmacéutica de dosificación oral y parenteral. La presente invención proporciona métodos para tratar el dolor neuropático, donde el dolor neuropático puede ser de tipo central y periférico, entre otros; y la combinación farmacéutica sinérgica para su uso en el tratamiento de dolor neuropático.

Figura 1/8

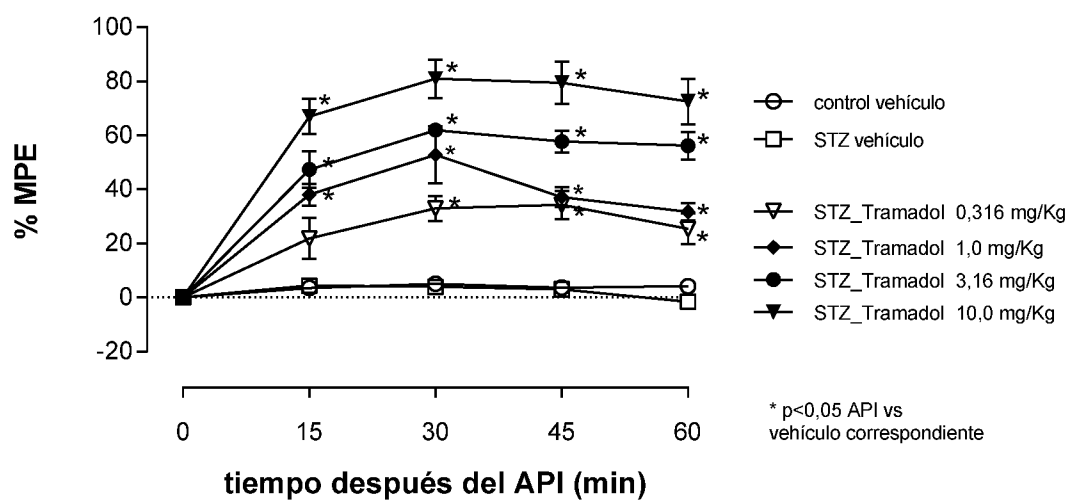


Figura 2/8

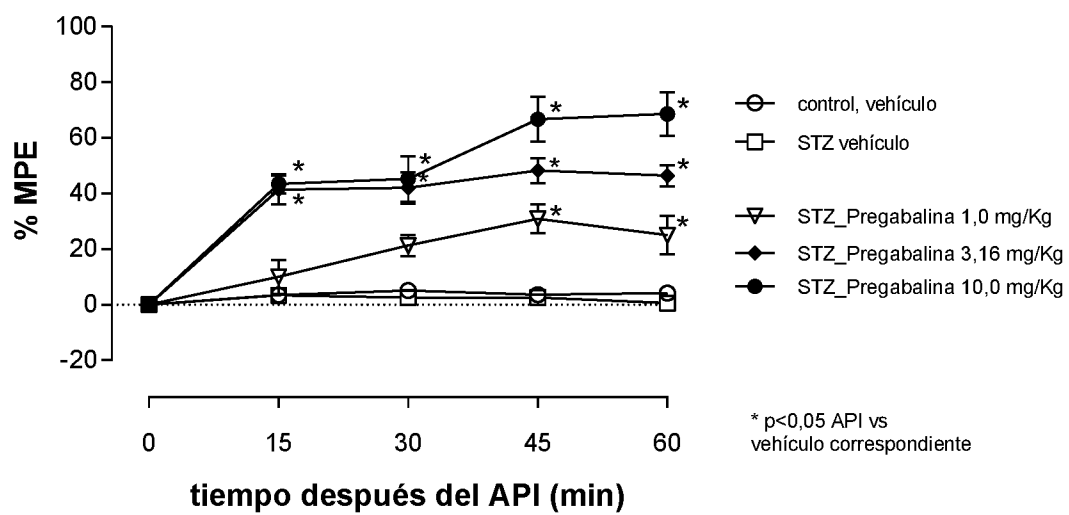


Figura 3/8

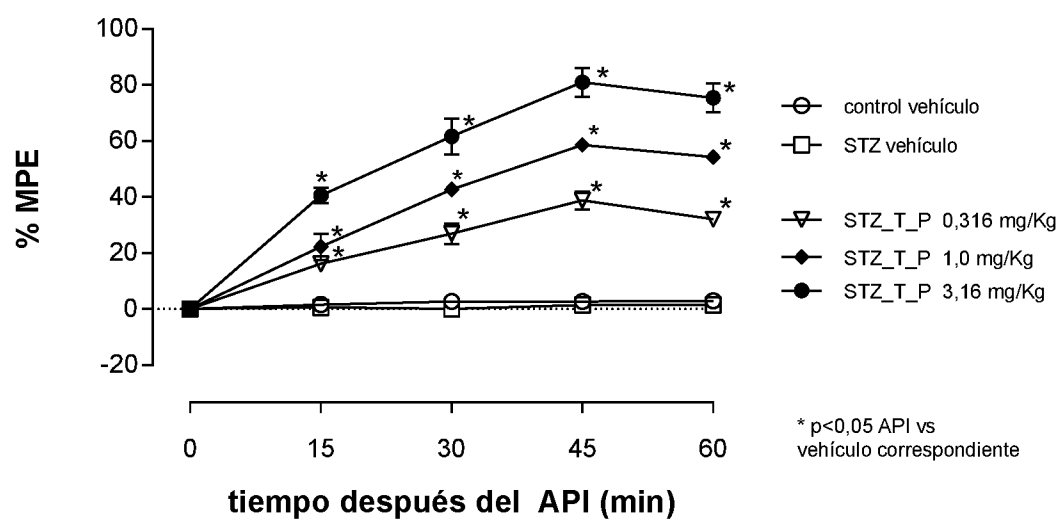


Figura 4/8

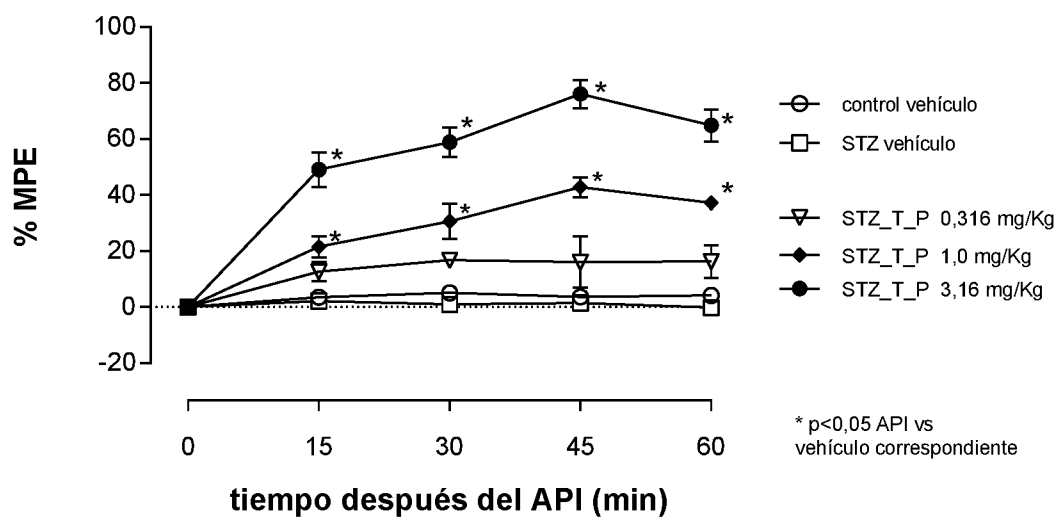


Figura 5/8

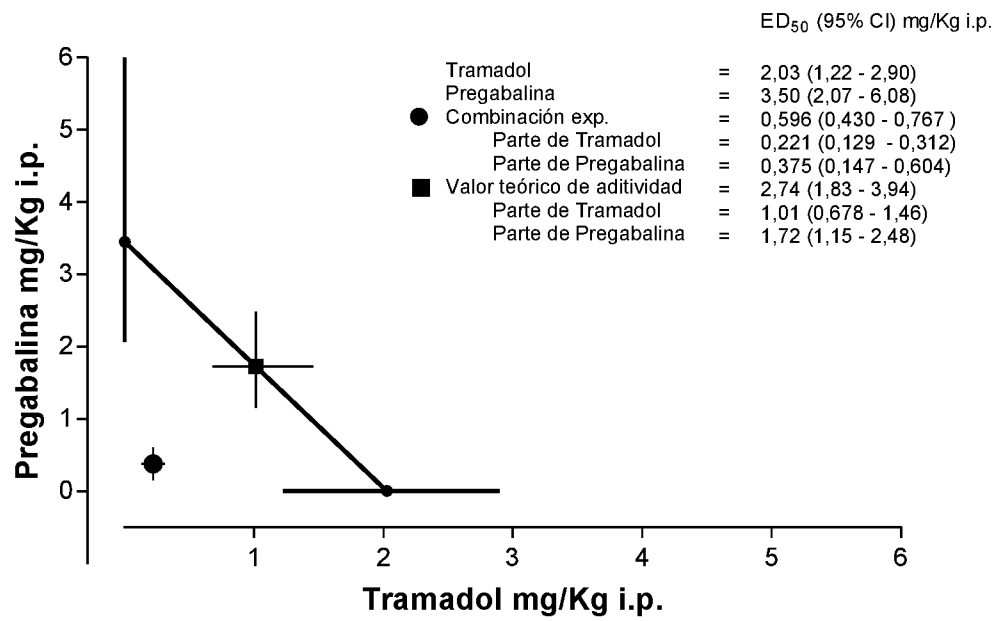


Figura 6/8

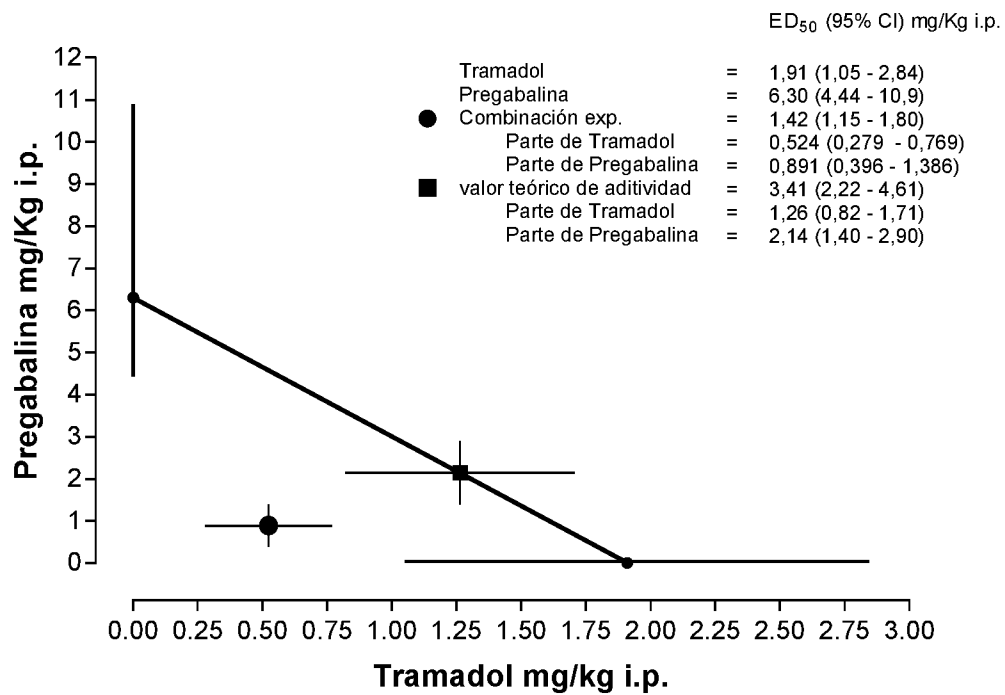


Figura 7/8

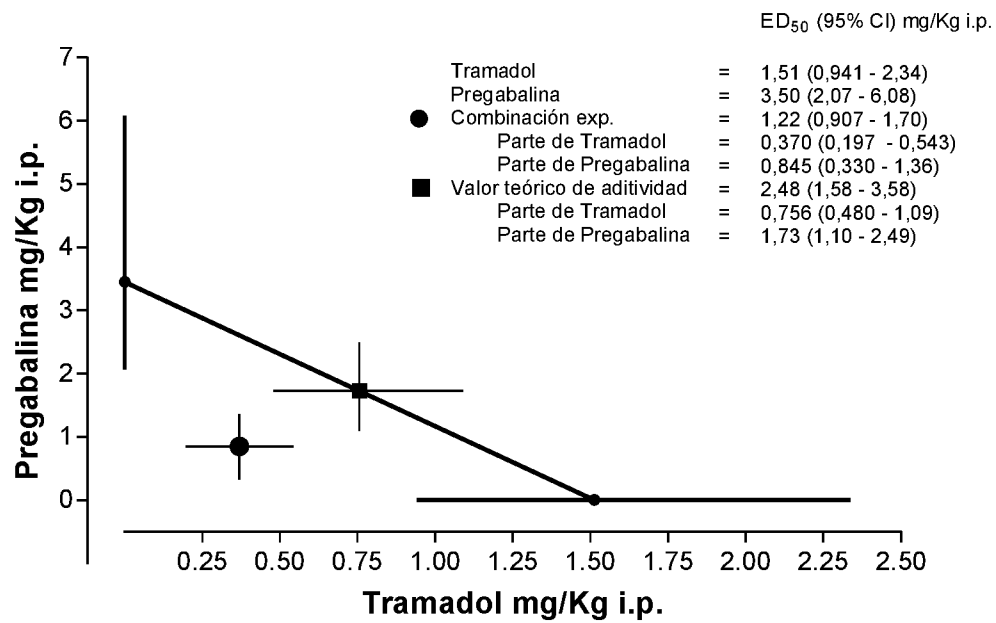


Figura 8/8

