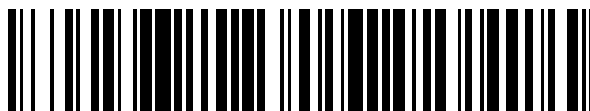


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 255**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/137** (2006.01)  
**A61P 25/04** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08749016 .5**
- 96 Fecha de presentación: **21.04.2008**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **2148670**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.02.2010**

54 Título: **Titulación de tapentadol**

30 Prioridad:  
**23.04.2007 EP 07008218**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**10.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**10.04.2012**

73 Titular/es:  
**GRÜNENTHAL GMBH  
ZIEGLERSTRASSE 6  
52078 AACHEN, DE**

72 Inventor/es:  
**LANGE, Claudia y  
ROMBOUT, Ferdinand**

74 Agente/Representante:  
**Aznárez Urbietta, Pablo**

**ES 2 378 255 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Titulación de tapentadol.

## CAMPO DE LA INVENCIÓN

- 5 La invención se refiere a un régimen de dosificación para la administración del analgésico tapentadol, preferentemente como una forma de dosificación de liberación prolongada. El régimen de dosificación logra el efecto analgésico deseado mientras que reduce o retarda el comienzo de los efectos secundarios.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

- 10 El tapentadol (CG5503), cuyo nombre químico es (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, es un analgésico sintético que actúa centralmente y que es efectivo para el tratamiento del dolor moderado a agudo moderadamente severo o crónico. El compuesto puede emplearse como base libre o en forma de sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables. La preparación de la base libre se conoce del documento EP-A 693 475. Del documento WO 03/035053 se conocen formulaciones farmacéuticas que proporcionan una liberación retardada de tapentadol.

- 15 Los pacientes que experimentan dolor agudo o crónico requieren un régimen terapéutico analgésico que sea tanto efectivo como de alta tolerancia. Las dos categorías tradicionales de analgésicos, esto es opioides y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), son ambas efectivas, pero se asocian a potenciales efectos secundarios serios. Intereses relativos a la tolerancia y la dependencia minimizan el uso de narcóticos tales como morfina y codeína para el tratamiento del dolor agudo o crónico. Pacientes crónicos con terapia de NSAID tienen el riesgo de padecer síntomas gastrointestinales severos, incluyendo ulceración y sangrado, que se estima resultan en hasta 20.000 muertes al año.

- 20 Una alternativa a este dilema es el tapentadol, un analgésico no NSAID indicado para paliar dolor moderado a severo.

El tapentadol es un analgésico en investigación que actúa centralmente, con un modo de acción dual basado en el agonismo con el receptor opioide- $\mu$  (MOR) y la inhibición de la reabsorción de la norepinefrina (NE). La eficacia, seguridad y el perfil farmacocinético del tapentadol indican que el fármaco puede ser útil en el tratamiento del dolor agudo y también del dolor crónico.

- 25 La actividad del tapentadol es independiente de la activación metabólica y reside en un enantiómero único que atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica; por tanto, el tapentadol presenta una acción rápida tras su administración. La biotransformación del tapentadol por enzimas metabólicas resulta en su desactivación, esto es el tapentadol no tiene metabolitos activos, y la ruta metabólica principal para su eliminación es la glucuronidación fase II. Las biotransformaciones de fase I, tales como hidroxilación y N-desmetilación, tan sólo juegan un papel secundario en el destino metabólico del tapentadol. A consecuencia de la menor participación de las rutas metabólicas de fase I, el tapentadol presenta un menor potencial para las interacciones fármaco-fármaco y variabilidad interindividual (cf. Tzschentke T.M. y col., Tapentadol Hydrochloride. *Drugs of the Future* 2006, 31, 1053-1061; Evans W. E., Relling, M. V. Pharmacogenomics: Translating Functional Genomics into Rational Therapies. *Science* 1999, 286, 487-491).

- 35 El tapentadol es bien tolerado, sin embargo puede provocar eventos adversos molestos, tales como somnolencia, por ejemplo al inicio del tratamiento, lo cual puede conducir al abandono temprano del tratamiento. Los eventos adversos reportados con mayor frecuencia y observados en los ensayos clínicos del tapentadol están asociados al sistema nervioso central (por ejemplo somnolencia, mareo/vértigo, jaquecas) y al tracto gastrointestinal (por ejemplo estreñimiento, náuseas, vómitos) (véase Weber H. y col., *Journal of Pain* 2006, 7, S3; Kleinert R. y col., *Journal of Pain* 2006, 7, 44).

- 40 La incidencia de somnolencia es de interés particular debido a que la somnolencia inducida por fármacos puede tener efectos negativos en las actividades diarias y deterioran el funcionamiento físico de pacientes de dolor crónico. Así, la "calidad de vida" puede verse alterada por ello.

- 45 Del estado de la técnica son conocidos diversos conceptos para reducir la incidencia de los efectos secundarios adversos. Por ejemplo pueden modificarse los hábitos de alimentación y bebida, las formulaciones del fármaco y/o la vía de administración. Además, se puede co-administrar un segundo fármaco simultáneamente, antes o después del fármaco de interés para suprimir sus efectos secundarios adversos. Sin embargo, todo ello puede influir en el cumplimiento del paciente, por ejemplo forzándole a cambiar su estilo de vida habitual. Además, el cambio en la forma de administración, por ejemplo de oral a rectal, se percibe por parte de muchos pacientes como incómodo y poco higiénico. El menor cumplimiento por parte del paciente puede resultar en que éste ponga fin a una terapia de farmacológica necesaria.

- 50 Un objeto de la presente invención es mejorar la tolerancia al tapentadol en el tratamiento de dolor, preferentemente de dolor crónico, en particular reduciendo los episodios de somnolencia, uno de los efectos adversos que se suceden con mayor frecuencia, así como también otros eventos adversos, sin disminuir la eficacia del compuesto y el cumplimiento por parte del paciente.

El documento US 6.339.105 da a conocer un régimen para la administración de tramadol.

El objeto anterior se resuelve mediante el objeto de las presentes reivindicaciones.

#### SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un medicamento que comprende:

- 5       – al menos una unidad de administración **A** que contiene una dosis **a** de tapentadol y
- al menos una unidad de administración **B** que contiene una dosis **b** de tapentadol, donde la dosis **a** < dosis **b**,

para el tratamiento del dolor, siendo administradas dicha o dichas unidades de administración **A** durante un primer intervalo de administración de al menos un día y siendo administradas dicha o dichas unidades de administración **B** durante un segundo intervalo de administración de al menos un día después del primer intervalo de administración.

- 10    Preferentemente, el tapentadol se emplea para la fabricación de un medicamento, administrándose la dosis **a** de tapentadol durante un primer intervalo de administración y administrándose la dosis **b** de tapentadol durante un segundo intervalo de administración después del primer intervalo de administración, siendo la dosis **a** < dosis **b**, para el tratamiento del dolor.

- 15    Sorprendentemente se ha encontrado que la tolerabilidad del tapentadol puede mejorarse iniciando el tratamiento a una dosis comparativamente baja de tapentadol e incrementando sucesivamente la dosis de acuerdo con un régimen de titulación.

#### BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

- Figuras 1, 2, 3 y 4:       muestran modalidades preferentes del medicamento según la invención en forma de "blíster".
- 20    Figuras 5 y 6:           muestran el efecto de la titulación de la liberación prolongada del tapentadol (PR) en la incidencia de somnolencia observada en ensayos clínicos (ejemplos E-1 y E-2 contra ejemplos comparativos C-1 y C-2).
- Figura 7:                 ilustra esquemáticamente un régimen de titulación preferente de liberación prolongada del tapentadol (PR).
- 25    Figura 8:                 muestra el efecto de titulación de la liberación controlada de oxicodona (CR) en la incidencia de somnolencia en ensayos clínicos (ejemplo E-1 contra ejemplo comparativo C-1).
- Figuras 9 A/B:           análisis matemático de la distribución de concentración en suero del tapentadol (ng/ml) después de la administración en ensayos clínicos comparativos (ejemplos comparativos C-1 y C-2).
- 30    Figuras 10 A/B:         análisis matemático de la distribución de concentración en suero del tapentadol (ng/ml) después de la administración en ensayos clínicos según la invención (ejemplos E-1 y E-2).

#### DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

##### *Definiciones*

- 35    En el presente contexto, el término "tapentadol" incluye (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico (HCl de tapentadol), ácido bromhídrico y ácido sulfúrico, y sales de ácidos orgánicos, tales como de los ácidos metanosulfónico, fumárico, maleico, acético, oxálico, succínico, málico, tartárico, mandélico, láctico, cítrico, glutámico, acetilsalicílico, nicotínico, aminobenzoico, ácido  $\alpha$ -lipónico, ácido hipúrico y ácido asparagínico. La sal preferente es la sal clorhidrato.

- 40    Para el propósito de la descripción, las dosis de tapentadol se refieren a la base libre. Así, cuando se emplea una sal farmacéuticamente aceptable en su lugar, tal dosis debe adaptarse a la dosis equivalente de la base libre. Por ejemplo, una dosis de "200 mg" significa una cantidad de 200 mg de base libre o cualquier cantidad equivalente de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable que corresponda a 200 mg de la base libre (por ejemplo aproximadamente 233 mg del clorhidrato). Si no se indica expresamente de otro modo, las dosis son "por administración", no "por día".

##### *Uso de tapentadol para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor*

- 45    El tapentadol está indicado para el tratamiento del dolor moderado a severo, agudo y crónico.

Los estudios clínicos han demostrado que la liberación prolongada (PR) de tapentadol es un tratamiento efectivo contra el dolor crónico articular (osteoartritis de cadera o rodilla) y la lumbalgia. También se indica que la liberación prolongada de tapentadol (PR) es útil para el tratamiento del dolor crónico canceroso y de la neuropatía periférica diabética dolorosa

5 crónica (DPN). Además, estudios clínicos revelaron que la liberación inmediata de tapentadol (IR) es útil para el tratamiento del dolor dental agudo, de dolor agudo tras la bunionectomía y del dolor agudo después de una cirugía abdominal. Además, estudios en curso están relacionados con el dolor agudo después del reemplazo de caderas, dolor agudo después de la histerectomía abdominal (dolor visceral) y dolor agudo en pacientes en espera de reemplazo articular.

Aunque el tapentadol es bien tolerado, pueden producirse eventos adversos molestos al inicio del tratamiento con tapentadol. Estos efectos secundarios pueden conducir a una interrupción temprana de la terapia con tapentadol.

10 A veces los especialistas clínicos emplean la titulación de un agente terapéutico para minimizar los eventos adversos asociados a agentes que actúan centralmente, tales como antidepresivos y anticonvulsivos. Aunque la titulación puede minimizar los efectos secundarios adversos asociados a un agente particular, también puede retardar igualmente el momento de hacer efecto el agente.

15 Por ejemplo, se ha descrito la titulación lenta del fármaco tramadol para reducir la frecuencia de ciertos efectos adversos tales como mareos, náuseas y vómitos (Ruoff G.E., Slowing the Initial Titration Rate of Tramadol Improves Tolerability. *Pharmacotherapy* 1999, 19, 88-93). Sin embargo, este estudio demostró que la frecuencia de somnolencia no se redujo significativamente por la titulación lenta del tramadol. Este comportamiento farmacológico específico del tramadol probablemente se debe a sus propiedades individuales, en particular a su naturaleza racémica, a su vía de activación metabólica y al número de metabolitos activos, al cambio de la contribución relativa de los metabolitos individuales a la eficacia total del fármaco en el tiempo, a su mecanismo inhibitorio de la reabsorción de 5-HT y similares. Los resultados de Ruoff y col. apoyan la idea de que es todavía impredecible en general cuándo los eventos adversos pueden verse influidos por la titulación de los fármacos, aún menos cuándo un evento adverso particular podría verse afectado.

20 Se ha descubierto ahora que iniciando la terapia con tapentadol de acuerdo con un régimen de titulación se minimizan los efectos secundarios adversos asociados al tapentadol, en particular la somnolencia, a la vez que se mantiene su efectividad terapéutica, lo cual resulta en una mayor tolerabilidad del fármaco durante la terapia.

25 Sorprendentemente se ha encontrado que eventos particularmente adversos asociados al sistema nervioso central, tales como la somnolencia, pueden ser minimizados por la titulación según la invención. Incluso en caso de eventos adversos asociados al tracto gastrointestinal, la titulación del tapentadol de acuerdo con la presente invención también es ventajosa.

30 Además, se ha encontrado sorprendentemente que al final de un régimen de dosificación a largo plazo, la incidencia de los síntomas de abstinencia media-moderada tras la interrupción del fármaco es significativamente menor en comparación con otros opioides, por ejemplo con la oxicodona. Así, existe poca indicación de la necesidad de reducir el fármaco (titulación descendente) al final del régimen de dosificación total.

Un primer aspecto de la invención se refiere a un medicamento que comprende:

- al menos una unidad de administración **A** que contiene una dosis **a** de tapentadol y
- al menos una unidad de administración **B** que contiene una dosis **b** de tapentadol, donde dosis **a** < dosis **b**,

35 para el tratamiento del dolor, preferentemente del dolor crónico, siendo administradas dicha o dichas unidades de administración **A** durante un primer intervalo de administración de al menos un día y siendo administradas dicha o dichas unidades de administración **B** durante un segundo intervalo de administración de al menos un día después del primer intervalo de administración.

40 Para el propósito de la descripción, una “unidad de administración” puede estar compuesta de una forma de dosificación individual o de un grupo de formas de dosificación. En otras palabras, la unidad de administración **X** comprende  $n_x$  formas de dosificación, siendo  $n_x$  un número entero  $\geq 1$ .

45 Cuando  $n_x = 1$ , la unidad de administración **X** comprende una forma de dosificación individual. Cuando  $n_x > 1$ , la unidad de administración **X** comprende un grupo de formas de dosificación adaptadas y propuestas para la administración simultánea. En este contexto, “simultáneamente” no significa exactamente al mismo tiempo, sino aproximadamente al mismo tiempo, por ejemplo dentro de un intervalo de hasta cinco minutos, preferentemente de hasta un minuto. Por ejemplo, una unidad de administración que contiene 200 mg de tapentadol puede ser o bien una forma de dosificación única ( $n_x = 1$ ) que contiene la cantidad total de tapentadol (200 mg) o un grupo de formas de dosificación ( $n_x > 1$ ), por ejemplo dos formas de dosificación ( $n_x = 2$ ), cada una conteniendo 100 mg de tapentadol; o, por ejemplo, tres formas de dosificación ( $n_x = 3$ ), dos de las cuales contienen 50 mg de tapentadol y una de las cuales conteniendo 100 mg de tapentadol; o, por ejemplo, cuatro formas de dosificación ( $n_x = 4$ ) cada una con 50 mg de tapentadol

50 De este modo, la administración de la dosis **x** de tapentadol se consigue bien administrando una unidad de administración **X** compuesta de una forma de dosificación única que contiene la dosis **x** de tapentadol o bien administrando una unidad de administración **X** compuesta de un grupo de formas de dosificación  $n_x$  (con  $n_x > 1$ ), conteniendo la totalidad de dicho grupo de formas de dosificación  $n_x$  la dosis **x** de tapentadol, estando el grupo de formas de dosificación  $n_x$  adaptado y siendo propuesto para ser administrado simultáneamente.

Preferentemente, la invención se refiere al uso de tapentadol para la fabricación de un medicamento que comprende:

- al menos una unidad de administración **A** que está compuesta de  $n_A$  formas de dosificación, la totalidad de ellas conteniendo una dosis **a** de tapentadol y
- 5      - al menos una unidad de administración **B** que está compuesta de  $n_B$  formas de dosificación, la totalidad de ellas conteniendo una dosis **b** de tapentadol,

donde

dosis **a** < dosis **b**, y

$n_A$  y  $n_B$  son, independientemente entre sí, un número entero  $\geq 1$ ,

para el tratamiento de dolor. Preferentemente  $n_A = n_B$ ,  $n_A > n_B$  o  $n_A < n_B$ .

- 10      Preferentemente la unidad de administración **A** y la unidad de administración **B** son sólidas.

En una realización preferente, se emplea el tapentadol para la fabricación de un medicamento, donde una dosis **a** de tapentadol se administra durante un primer intervalo de administración de al menos un día y una dosis **b** de tapentadol se administra durante un segundo intervalo de administración de al menos un día después del primer intervalo de administración, siendo dosis **a** < dosis **b**, para el tratamiento de dolor, preferiblemente del dolor crónico.

- 15      Preferentemente, la dosis **a** está dentro de un intervalo del 10 al 90% en peso de la dosis **b**, en especial del 20 al 80% en peso, en particular del 45 al 70% en peso.

- 20      En una realización preferente, la dosis **a** es inferior a la dosis farmacéuticamente efectiva de tapentadol para tratar el dolor. La dosis farmacéuticamente efectiva de tapentadol para tratar el dolor puede variar individualmente y puede determinarse por experimentación rutinario para un sujeto dado. Habitualmente la dosis farmacéuticamente efectiva mínima para tratar el dolor será superior a 50 mg dos veces al día (*bid*). Preferentemente se considera el tratamiento de dolor efectivo como aquel que reduce al menos un 5% el dolor en un individuo, en especial al menos un 10%, en particular al menos un 15% y con total preferencia al menos un 20%, en un individuo, teniendo en cuenta que concentraciones bajas en suero de tapentadol son suficientes para demostrar un efecto en individuos relativamente sensibles y concentraciones elevadas en suero de tapentadol son necesarias para demostrar un efecto en personas que
- 25      son relativamente poco sensibles. Ensayos clínicos preliminares revelaron que se observa un efecto significativo para tratar el dolor a concentraciones en suero en el intervalo de aproximadamente 5 ng/ml (aproximadamente -2 mm de escala análoga visual (VAS) en una población media) a aproximadamente 300 ng/ml (aproximadamente -15 mm de escala análoga visual (VAS) en una población media).

Preferentemente, la proporción dosis **a**:dosis **b** ([mg]:[mg]) se selecciona de entre el grupo consistente en:

- 30      • (25±5%):(50±5%), (25±5%):(75±5%), (25±5%):(100±5%),  
           (25±5%):(125±5%), (25±5%):(150±5%), (25±5%):(175±5%),  
           (25±5%):(200±5%), (25±5%):(225±5%), (25±5%):(250±5%);
- (50±5%):(75±5%), (50±5%):(100±5%), (50±5%):(125±5%),  
 35      (50±5%):(150±5%), (50±5%):(175±5%), (50±5%):(200±5%),  
           (50±5%):(225±5%), (50±5%):(250±5%);
- (75±5%):(100±5%), (75±5%):(125±5%), (75±5%):(150±5%),  
           (75±5%):(175±5%), (75±5%):(200±5%), (75±5%):(225±5%),  
 40      (75±5%):(250±5%);
- (100±5%):(125±5%), (100±5%):(150±5%), (100±5%):(175±5%),  
           (100±5%):(200±5%), (100±5%):(225±5%), (100±5%):(250±5%);

- (125±5%):(150±5%), (125±5%):(175±5%), (125±5%):(200±5%),  
(125±5%):(225±5%), (125±5%):(250±5%);

5

- (150±5%):(175±5%), (150±5%):(200±5%), (150±5%):(225±5%),  
(150±5%):(250±5%);

- (175±5%):(200±5%), (175±5%):(225±5%), (175±5%):(250±5%);

- (200±5%):(225±5%), (200±5%):(250±5%); y

- (225±5%):(250±5%).

10

En una realización preferente, bajo condiciones *in vitro*, la unidad de administración **A** libera el 50% de la dosis **a** en un intervalo de tiempo más corto o más largo que la unidad de administración **B** libera el 50% de la dosis **b**. El experto en la materia conoce las condiciones *in vitro* adecuadas, por ejemplo, se puede estudiar la liberación de conformidad con la Farmacopea Europea, método de palas, 100 Upm, jugo gástrico artificial.

15

En una realización preferente, la unidad de administración **A** y la unidad de administración **B** están adaptadas para ser administradas por diferentes vías, las cuales preferentemente se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en la vía oral, bucal, sublingual, transmucosal, intralumbar, intraperitoneal, transdérmica, intravenosa, intramuscular, intragluteal, intracutánea y subcutánea. En especial, sin embargo, la unidad de administración **A** y la unidad de administración **B** están adaptadas para ser administradas por la misma vía, en particular oralmente.

20

En una realización preferente, el medicamento comprende además al menos, una unidad de administración **C** que contiene una dosis **c** de tapentadol, siendo la dosis **b** < dosis **c**. Preferentemente la dosis **a** está dentro del intervalo de 10 al 65% en peso de la dosis **c**, en especial del 20 al 55% en peso, y la dosis **b** está dentro del intervalo del 35 al 90% en peso de la dosis **c**, en especial del 45 al 80% en peso.

25

En una realización preferente, el tapentadol se emplea para la fabricación de un medicamento donde se administra una dosis **a** de tapentadol durante un primer intervalo de administración de al menos un día, la dosis **b** de tapentadol se administra durante un segundo intervalo de administración de al menos un día después del primer intervalo de administración y la dosis **c** de tapentadol se administra durante un tercer intervalo de administración de al menos un día después del segundo intervalo de administración, siendo dosis **a** < dosis **b** < dosis **c**, para el tratamiento del dolor, preferentemente del dolor crónico.

30

Preferentemente la proporción dosis **a** : dosis **b** : dosis **c** ([mg]:[mg]:[mg]) se selecciona de entre el grupo consistente en:

- (25±5%):(50±5%):(75±5%), (25±5%):(50±5%):(100±5%), (25±5%):(50±5%):(125±5%),  
(25±5%):(50±5%):(150±5%), (25±5%):(50±5%):(175±5%), (25±5%):(50±5%):(200±5%),  
(25±5%):(50±5%):(225±5%), (25±5%):(50±5%):(250±5%); (25±5%):(75±5%):(100±5%),  
(25±5%):(75±5%):(125±5%), (25±5%):(75±5%):(150±5%), (25±5%):(75±5%):(175±5%),  
(25±5%):(75±5%):(200±5%), (25±5%):(75±5%):(225±5%), (25±5%):(75±5%):(250±5%);  
(25±5%):(100±5%):(125±5%), (25±5%):(100±5%):(150±5%), (25±5%):(100±5%):(175±5%),  
(25±5%):(100±5%):(200±5%), (25±5%):(100±5%):(225±5%), (25±5%):(100±5%):(250±5%);  
(25±5%):(125±5%):(150±5%), (25±5%):(125±5%):(175±5%), (25±5%):(125±5%):(200±5%),  
(25±5%):(125±5%):(225±5%), (25±5%):(125±5%):(250±5%); (25±5%):(150±5%):(175±5%),  
(25±5%):(150±5%):(200±5%), (25±5%):(150±5%):(225±5%), (25±5%):(150±5%):(250±5%);  
(25±5%):(175±5%):(200±5%), (25±5%):(175±5%):(225±5%), (25±5%):(175±5%):(250±5%);  
(25±5%):(200±5%):(225±5%), (25±5%):(200±5%):(250±5%); (25±5%):(225±5%):(250±5%);

35

40

45

50

- (50±5%):(75±5%):(100±5%), (50±5%):(75±5%):(125±5%), (50±5%):(75±5%):(150±5%),  
(50±5%):(75±5%):(175±5%), (50±5%):(75±5%):(200±5%), (50±5%):(75±5%):(225±5%),  
(50±5%):(75±5%):(250±5%); (50±5%):(100±5%):(125±5%), (50±5%):(100±5%):(150±5%),  
(50±5%):(100±5%):(175±5%), (50±5%):(100±5%):(200±5%), (50±5%):(100±5%):(225±5%),  
(50±5%):(100±5%):(250±5%); (50±5%):(125±5%):(150±5%), (50±5%):(125±5%):(175±5%),  
(50±5%):(125±5%):(200±5%), (50±5%):(125±5%):(225±5%), (50±5%):(125±5%):(250±5%);  
(50±5%):(150±5%):(175±5%), (50±5%):(150±5%):(200±5%), (50±5%):(150±5%):(225±5%),  
(50±5%):(150±5%):(250±5%); (50±5%):(175±5%):(200±5%), (50±5%):(175±5%):(225±5%),  
(50±5%):(175±5%):(250±5%);

## ES 2 378 255 T3

(50±5%):(175±5%):(250±5%); (50±5%):(200±5%):(225±5%), (50±5%):(200±5%):(250±5%);  
(50±5%):(225±5%):(250±5%);

- 5
- (75±5%):(100±5%):(125±5%), (75±5%):(100±5%):(150±5%), (75±5%):(100±5%):(175±5%),  
(75±5%):(100±5%):(200±5%), (75±5%):(100±5%):(225±5%), (75±5%):(100±5%):(250±5%);  
(75±5%):(125±5%):(150±5%), (75±5%):(125±5%):(175±5%), (75±5%):(125±5%):(200±5%),  
(75±5%):(125±5%):(225±5%), (75±5%):(125±5%):(250±5%); (75±5%):(150±5%):(175±5%),  
(75±5%):(150±5%):(200±5%), (75±5%):(150±5%):(225±5%), (75±5%):(150±5%):(250±5%);  
(75±5%):(175±5%):(200±5%), (75±5%):(175±5%):(225±5%), (75±5%):(175±5%):(250±5%);  
10 (75±5%):(200±5%):(225±5%), (75±5%):(200±5%):(250±5%); (75±5%):(225±5%):(250±5%);
- 15
- (100±5%):(125±5%):(150±5%), (100±5%):(125±5%):(175±5%), (100±5%):(125±5%):(200±5%),  
(100±5%):(125±5%):(225±5%), (100±5%):(125±5%):(250±5%); (100±5%):(150±5%):(175±5%),  
(100±5%):(150±5%):(200±5%), (100±5%):(150±5%):(225±5%), (100±5%):(150±5%):(250±5%);  
20 (100±5%):(175±5%):(200±5%), (100±5%):(175±5%):(225±5%), (100±5%):(175±5%):(250±5%);  
(100±5%):(200±5%):(225±5%), (100±5%):(200±5%):(250±5%); (100±5%):(225±5%):(250±5%);
- (125±5%):(150±5%):(175±5%), (125±5%):(150±5%):(200±5%), (125±5%):(150±5%):(225±5%),  
(125±5%):(150±5%):(250±5%); (125±5%):(175±5%):(200±5%), (125±5%):(175±5%):(225±5%),  
25 (125±5%):(175±5%):(250±5%); (125±5%):(200±5%):(225±5%), (125±5%):(200±5%):(250±5%);  
(125±5%):(225±5%):(250±5%);
- (150±5%):(175±5%):(200±5%), (150±5%):(175±5%):(225±5%), (150±5%):(175±5%):(250±5%);  
(150±5%):(200±5%):(225±5%), (150±5%):(200±5%):(250±5%); (150±5%):(225±5%):(250±5%);
- 25
- (175±5%):(200±5%):(225±5%), (175±5%):(200±5%):(250±5%);  
(175±5%):(225±5%):(250±5%); y
- (200±5%):(225±5%):(250±5%).

30 En una realización preferente, el medicamento además comprende al menos una unidad de administración **D** que contiene una dosis **d** de tapentadol, siendo dosis **c** < dosis **d**.

35 En una realización preferente, el tapentadol se emplea para la fabricación de un medicamento donde se administra la dosis **a** de tapentadol durante un primer intervalo de administración de al menos un día, la dosis **b** de tapentadol se administra durante un segundo intervalo de administración de al menos un día después del primer intervalo de administración, la dosis **c** de tapentadol se administra durante un tercer intervalo de administración de al menos un día después del segundo intervalo de administración y la dosis **d** de tapentadol se administra durante un cuarto intervalo de administración de al menos un día después del tercer intervalo de administración, siendo dosis **a** < dosis **b** < dosis **c** < dosis **d**, para el tratamiento del dolor, en especial del dolor crónico.

40 Preferentemente, la dosis **a** está en el intervalo del 10 al 55% en peso de la dosis **d**, en especial del 15 al 50% en peso, la dosis **b** está en el intervalo del 35 al 75% en peso de la dosis **d**, en especial del 40 al 70% en peso, y la dosis **c** está en el intervalo del 60 al 95% en peso de la dosis **d**, en especial del 65 al 90% en peso.

Con especial preferencia, el medicamento comprende además al menos una unidad de administración **E** que contiene una dosis **e** de tapentadol, siendo dosis **d** < dosis **e**.

45 En una realización preferente, el tapentadol se emplea para la fabricación de un medicamento donde se administra la dosis **a** de tapentadol durante un primer intervalo de administración de al menos un día, la dosis **b** de tapentadol se administra durante un segundo intervalo de administración de al menos un día después del primer intervalo de administración, la dosis **c** de tapentadol se administra durante un tercer intervalo de administración de al menos un día después del segundo intervalo de administración, la dosis **d** de tapentadol se administra durante un cuarto intervalo de administración de al menos un día después del tercer intervalo de administración y la dosis **e** de tapentadol se administra durante un quinto intervalo de administración de al menos un día después del cuarto intervalo de administración, siendo dosis **a** < dosis **b** < dosis **c** < dosis **d** < dosis **e**, para el tratamiento del dolor.

50 Preferentemente, la dosis **a** está en el intervalo del 10 al 30% en peso de la dosis **e**, en especial del 15 al 25% en peso,

la dosis **b** está en el intervalo del 30 al 50% en peso de la dosis **e**, en especial del 35 al 45% en peso, la dosis **c** está en el intervalo del 50 al 70% en peso de la dosis **e**, en especial del 55 al 65% en peso y la dosis **d** está en el intervalo del 70 al 90% en peso de la dosis **e**, en especial del 75 al 85% en peso.

5 Preferentemente la dosis diaria de tapentadol está en el intervalo de 20 a 550 mg, en especial de 30 a 530 mg y en particular de 40 a 520 mg.

10 En una realización preferente, la unidad de administración **A**, la unidad de administración **B**, la unidad de administración opcional **C**, la unidad de administración opcional **D** y la unidad de administración opcional **E** están adaptadas para ser administradas una vez al día (*sid*) cada una, y la dosis **a**, la dosis **b**, la dosis opcional **c**, la dosis opcional **d** y la dosis opcional **e** están cada una independientemente en el intervalo de 20 a 550 mg, en especial de 30 a 530 mg y en particular de 40 a 520 mg.

15 En otra realización preferente, la unidad de administración **A**, la unidad de administración **B**, la unidad de administración opcional **C**, la unidad de administración opcional **D** y la unidad de administración opcional **E** están adaptadas para ser administradas dos veces al día (*bid*) cada una, y la dosis **a**, la dosis **b**, la dosis opcional **c**, la dosis opcional **d** y la dosis opcional **e** están cada una independientemente en el intervalo de 10 a 275 mg, en especial de 15 a 265 mg y en particular de 20 a 260 mg.

20 En todavía otra realización preferente, la unidad de administración **A**, la unidad de administración **B**, la unidad de administración opcional **C**, la unidad de administración opcional **D** y la unidad de administración opcional **E** están adaptadas para ser administradas tres veces al día (*tid*) cada una, y la dosis **a**, la dosis **b**, la dosis opcional **c**, la dosis opcional **d** y la dosis opcional **e** están cada una independientemente en el intervalo de 6 a 180 mg, en especial de 10 a 175 mg y en particular de 13 a 170 mg.

25 En una realización preferente del medicamento según la invención, la unidad de administración **A** comprende  $n_A$  formas de dosificación, la unidad de administración **B** comprende  $n_B$  formas de dosificación, la unidad de administración opcional **C** comprende  $n_C$  formas de dosificación, la unidad de administración opcional **D** comprende  $n_D$  formas de dosificación y la unidad de administración opcional **E** comprende  $n_E$  formas de dosificación, donde  $n_A = n_B$  o  $n_A < n_B$  o  $n_A > n_B$ . Las formas de dosificación  $n_X$  que pertenecen a la unidad de administración **X** se administran simultáneamente, es decir aproximadamente al mismo tiempo. Preferentemente,  $n_A \leq n_B \leq n_C$  opcional  $\leq n_D$  opcional  $\leq n_E$  opcional.

30 El medicamento según la invención está adaptado para administrar el tapentadol iniciando el tratamiento a una dosis comparativamente baja de tapentadol (dosis **a**), preferentemente a una dosis de 25 mg $\pm$ 5%, 50 mg $\pm$ 5%, 75 mg $\pm$ 5% o 100 mg $\pm$ 5%, en especial por debajo de la dosis farmacéuticamente efectiva de tapentadol para tratar el dolor, y sucesivamente se incrementa la dosis de conformidad con un régimen de titulación (dosis **b**, dosis opcional **c**, dosis opcional **d** y dosis opcional **e**).

Habitualmente la dosis inicial **a** no se administra sólo una vez, sino varias veces durante varios días, preferentemente dos veces al día (*bid*) durante un cierto periodo de tiempo (primer intervalo de administración), por ejemplo durante tres días. De este modo, por ejemplo, la dosis inicial **a** se administra

- 35 - el primer día del primer intervalo de administración mediante dos unidades de administración **A** (por ejemplo una unidad de administración **A** por la mañana y la otra unidad de administración **A** por la tarde del primer día),
- en el segundo día del primer intervalo de administración mediante dos unidades de administración **A** adicionales (por ejemplo, una unidad de administración **A** se administra por la mañana y la otra unidad de administración **A** se administra por la tarde del segundo día) y
- 40 - en el tercer día del primer intervalo de administración mediante dos adicionales unidades de administración **A** (por ejemplo, una unidad de administración **A** se administra por la mañana y la otra unidad de administración **A** se administra por la tarde del tercer día).

45 Así, se necesitan un total de seis unidades de administración **A**, cada una conteniendo la dosis **a** de tapentadol, para administrar el tapentadol durante este primer intervalo de administración ilustrado.

Posteriormente, después del primer intervalo de administración, puede incrementarse la dosis de tapentadol de conformidad con el régimen de titulación, administrando la dosis **b**, por ejemplo también durante un periodo de tres días (segundo intervalo de administración), por ejemplo dos veces al día (*bid*). De esto modo, por ejemplo, la dosis consecutiva **b** se administra

- 50 - el primer día del segundo intervalo de administración mediante dos unidades de administración **B** (por ejemplo, una unidad de administración **B** se administra por la mañana y la otra unidad de administración **B** se administra por la tarde del primer día),
- el segundo día del segundo intervalo de administración mediante dos unidades de administración **B** (por ejemplo, una unidad de administración **B** se administra por la mañana y la otra unidad de administración **B** se administra por



la tarde del segundo día) y

- el tercer día del segundo intervalo de administración mediante dos unidades de administración **B** (por ejemplo, una unidad de administración **B** se administra por la mañana y la otra unidad de administración **B** se administra por la tarde del tercer día).

5 Así, se necesitan un total de seis unidades de administración **B**, cada una conteniendo la dosis **b** de tapentadol, para administrar tapentadol durante este segundo intervalo de administración ilustrado.

10 Posteriormente, después del segundo intervalo de administración, opcionalmente se incrementa adicionalmente la dosis de tapentadol de conformidad con el régimen de titulación administrando las dosis **c**, **d** y **e** de tapentadol, es decir, administrando las unidades de administración **C**, **D** y **E** durante un tercero, cuarto y quinto intervalo de administración, respectivamente.

A los pacientes se les puede permitir 1, 2 o más dosis de tapentadol, por ejemplo 25 mg, separadas al menos 6 horas como analgesia complementaria.

Debido a que la unidad de administración **X** puede comprender  $n_x$  formas de dosificación, se pueden distinguir dos casos:

- 15
- cuando  $n_x = 1$ , cada administración de la unidad de administración **X** se realiza administrando una forma de dosificación individual que contiene la dosis **x** de tapentadol en el momento respectivo durante el régimen de titulación;
  - cuando  $n_x > 1$ , cada administración de la unidad de administración **X** se realiza administrando simultáneamente una pluralidad de formas de dosificación, es decir  $n_x$  formas de dosificación, en el momento respectivo durante el régimen de titulación, conteniendo cada una de las  $n_x$  formas de dosificación tapentadol en una cantidad por debajo de la dosis **x**, pero conteniendo la totalidad de todas las  $n_x$  formas de dosificación la dosis **x** de tapentadol. Las  $n_x$  formas de dosificación de la unidad de administración **X** pueden ser idénticas o diferentes.
- 20

25 Cuando  $n_x > 1$ , las formas de dosificación que pertenecen a la unidad de administración **X** pueden ser idénticas o diferentes y pueden proporcionarse en el mismo paquete o en diferentes paquetes. Por ejemplo, si la dosis **x** de la unidad de administración **X** es 250 mg y  $n_x$  es 2, la primera forma de dosificación puede contener 100 mg de tapentadol y la segunda forma de dosificación puede contener 150 mg de tapentadol, o la primera forma de dosificación puede contener 200 mg de tapentadol y la segunda forma de dosificación puede contener 50 mg de tapentadol, de forma que la totalidad de las 2 formas de dosificación de la unidad de administración **X** contienen la dosis requerida **x** de 250 mg de tapentadol. El experto reconocerá que las  $n_x$  formas de dosificación pueden ser proporcionadas en el mismo paquete o en diferentes paquetes. Por ejemplo, se puede tomar una primera forma de dosificación que contiene 200 mg de tapentadol de un primer paquete y se puede tomar una segunda forma de dosificación que contiene 50 mg de tapentadol de un segundo paquete y ambas formas de dosificación pueden ser combinadas con el fin de formar una unidad de administración que contiene una dosis de 250 mg de tapentadol.

30

35 Esta realización se ilustra en la Figura 1. Por ejemplo, la administración de una unidad de administración que contiene una dosis de 150 mg de tapentadol puede llevarse a cabo administrando

- tres formas de dosificación, cada una con 50 mg de tapentadol (a la izquierda);
- una forma de dosificación que contiene 50 mg de tapentadol (a la izquierda) y una forma de dosificación que contiene 100 mg de tapentadol (a la mitad); o
- una forma individual de dosificación que contiene 150 mg de tapentadol (a la derecha).

40 Preferentemente  $n_A$ ,  $n_B$ ,  $n_C$  opcional,  $n_D$  opcional y  $n_E$  opcional son, independientemente entre sí, 1, 2, 3, 4 o 5.

En una realización preferente, todas las formas de dosificación contenidas en el medicamento según la invención son diferentes y/o  $n_A = n_B = n_C$  opcional =  $n_D$  opcional =  $n_E$  opcional = 1.

45 En otra realización preferente, todas las formas de dosificación contenidas en el medicamento según la invención son idénticas, es decir, contienen la misma cantidad de tapentadol, y  $n_A < n_B < n_C$  opcional <  $n_D$  opcional <  $n_E$  opcional, en especial  $n_A = 1$ ,  $n_B = 2$ ,  $n_C$  opcional = 3,  $n_D$  opcional = 4, y  $n_E$  opcional = 5. Preferentemente, dosis  $a/n_A =$  dosis  $b/n_B =$  dosis opcional  $c/n_C =$  dosis opcional  $d/n_D =$  dosis opcional  $e/n_E$ .

50 Preferentemente, el medicamento según la invención se proporciona en forma de un paquete que contiene una o más unidades de administración **A**, una o más unidades de administración **B**, opcionalmente una o más unidades de administración **C**, opcionalmente una o más unidades de administración **D** y opcionalmente una o más unidades de administración **E**.

Por ejemplo, el medicamento según la invención puede proporcionarse en forma de un blíster que contiene 36 formas de dosificaciones idénticas, cada una con, por ejemplo, 50 mg $\pm$ 5% de tapentadol. Cuando la dosis **a** equivale a, por

ejemplo, 50 mg±5% de tapentadol, cada unidad de administración **A** comprende una forma de dosificación individual ( $n_A = 1$ ). Por ejemplo, seis de las formas de dosificación del blíster pueden comercializarse como unidades de administración **A** y/o pueden colocarse separadamente de las otras formas de dosificación en el blíster. Cuando la dosis **b** equivale a, por ejemplo, 100 mg±5% de tapentadol, cada unidad de administración **B** comprende dos formas de dosificación ( $n_B = 2$ ). Por ejemplo, doce de las formas de dosificación del blíster pueden estar divididas en seis grupos, cada uno comprendiendo dos formas de dosificación. Cada grupo puede comercializarse como una unidad de administración **B** y/o puede colocarse separadamente de las otras formas de dosificación del blíster. Cuando la dosis **c** equivale a, por ejemplo, 150 mg±5% de tapentadol, cada unidad de administración **C** comprende tres formas de dosificación ( $n_C = 3$ ). Por ejemplo, dieciocho de las formas de dosificación del blíster pueden dividirse en seis grupos, cada uno comprendiendo tres formas de dosificación. Cada grupo puede comercializarse como una unidad de administración **C** y/o puede colocarse separadamente de las otras formas de dosificación del blíster. Esta realización del medicamento según la invención se ilustra en las Figuras 2 y 3.

Alternativamente, el medicamento según la invención puede proporcionarse en forma de un blíster que contiene, por ejemplo, 18 unidades de administración, cada una consistiendo en una forma de dosificación individual ( $n_x = 1$ ). Estas unidades de administración pueden dividirse en tres grupos, comprendiendo cada una 6 formas de dosificación. Por ejemplo, seis de las formas de dosificación del blíster puede cada una contener la dosis **a**, por ejemplo, 50 mg±5% de tapentadol, y pueden comercializarse como unidades de administración **A** y/o pueden colocarse separadamente de las otras formas de dosificación del blíster. Otras seis de las formas de dosificación del blíster puede cada una contener la dosis **b**, por ejemplo 100 mg±5% de tapentadol, y pueden comercializarse como unidad de administración **B** y/o pueden colocarse separadamente de las otras formas de dosificación del blíster. Las seis formas de dosificación restantes del paquete blíster pueden cada una contener la dosis **c**, por ejemplo, 150 mg±5% de tapentadol, y pueden comercializarse como la unidad de administración **C** y/o pueden colocarse separadamente de las otras formas de dosificación del blíster. Esta realización del medicamento según la invención se ilustra en la Figura 4.

Preferentemente el medicamento según la invención comprende una pluralidad de unidades de administración **A**, una pluralidad de unidades de administración **B**, opcionalmente una pluralidad de unidades de administración **C**, opcionalmente una pluralidad de unidades de administración **D** y opcionalmente una pluralidad de unidades de administración **E**. Preferentemente, estas unidades de administración están adaptadas para ser administradas secuencialmente, en especial en orden alfabético. Preferentemente, la totalidad de las unidades de administración **A** (cada una comprendiendo  $n_A$  formas de dosificación) está adaptada para ser administrada durante un primer intervalo de administración y la totalidad de las unidades de administración **B** (cada una comprendiendo  $n_B$  formas de dosificación) está adaptada para ser administrada durante un segundo intervalo de administración después del primer intervalo de administración, es decir, después de completarse la administración de la totalidad de todas las unidades de administración **A**.

En una realización preferente de la presente invención, el medicamento se proporciona en forma de un paquete que comprende una pluralidad de unidades de administración **A**, una pluralidad de unidades de administración **B**, opcionalmente una pluralidad de unidades de administración **C**, opcionalmente una pluralidad de unidades de administración **D** y opcionalmente una pluralidad de unidades de administración **E**, las cuales están adaptadas para ser administradas en orden alfabético, secuencial, preferiblemente dos veces al día (*bid*), de manera que todas las unidades de administración **A** están adaptadas para ser administradas durante un primer intervalo de administración, todas las unidades de administración **B** están adaptadas para ser administradas durante un segundo intervalo de administración después del primer intervalo de administración, opcionalmente todas las unidades de administración **C** están adaptadas para ser administradas durante un tercer intervalo de administración después del segundo intervalo de administración, opcionalmente todas las unidades de administración **D** están adaptadas para ser administradas durante un cuarto intervalo de administración después del tercer intervalo de administración, y opcionalmente todas las unidades de administración **E** están adaptadas para ser administradas durante un quinto intervalo de administración después del cuarto intervalo de administración.

Preferentemente las unidades de administración **A**, las unidades de administración **B**, las unidades de administración opcionales **C**, las unidades de administración opcionales **D** y las unidades de administración opcionales **E** están cada una adaptadas para ser administradas una vez al día (*sid*), dos veces al día (*bid*) o tres veces al día (*tid*), en particular dos veces al día (*bid*).

De acuerdo con una realización preferente de la presente invención, el medicamento comprende

- (i) una pluralidad de las unidades de administración **A** como se ha definido arriba, adaptadas para ser administradas durante un primer intervalo de administración de al menos 2 días, en especial al menos 3 días, en particular dos veces al día (*bid*),
- (ii) una pluralidad de las unidades de administración **B** como se ha definido arriba, adaptadas para ser administradas durante un segundo intervalo de administración de al menos 2 días, preferiblemente al menos 3 días, en especial al menos 11 días, después del primer intervalo de administración, en particular dos veces al día (*bid*),
- (iii) opcionalmente, una pluralidad de las unidades de administración **C** como se ha definido arriba, adaptadas

para ser administradas durante un tercer intervalo de administración de al menos 2 días, preferiblemente al menos 3 días, en especial al menos 14 días, después del segundo intervalo de administración, en particular dos veces al día (*bid*),

- 5 (iv) opcionalmente, una pluralidad de las unidades de administración **D** como se ha definido arriba, adaptadas para ser administradas durante un cuarto intervalo de administración de al menos 2 días, preferiblemente al menos 3 días, después del tercer intervalo de administración, en particular dos veces al día (*bid*), y
- (v) opcionalmente, una pluralidad de las unidades de administración **E** como se ha definido arriba, adaptadas para ser administradas durante un quinto intervalo de administración de al menos 2 días, preferiblemente al menos 3 días, después del cuarto intervalo de administración, en particular dos veces al día (*bid*).
- 10 De forma particularmente preferente, el medicamento comprende
- (i) una pluralidad de las unidades de administración **A** que contienen la dosis **a** de tapentadol, adaptadas para administrarse vía oral dos veces al día (*bid*) durante un primer intervalo de administración de al menos  $\alpha$  días consecutivos,
- 15 (ii) una pluralidad de las unidades de administración **B** que contienen la dosis **b** de tapentadol, adaptadas para administrarse vía oral dos veces al día (*bid*) durante un segundo intervalo de administración de al menos  $\beta$  días consecutivos después del primer intervalo de administración,
- (iii) opcionalmente, una pluralidad de las unidades de administración **C** que contienen la dosis **c** de tapentadol, adaptadas para administrarse vía oral dos veces al día (*bid*) durante un tercer intervalo de administración de al menos  $\chi$  días consecutivos después del segundo intervalo de administración,
- 20 (iv) opcionalmente, una pluralidad de las unidades de administración **D** que contienen la dosis **d** de tapentadol, adaptadas para administrarse vía oral dos veces al día (*bid*) durante un cuarto intervalo de administración de al menos  $\delta$  días consecutivos después del tercer intervalo de administración, y
- (v) opcionalmente, una pluralidad de las unidades de administración **E** que contienen la dosis **e** de tapentadol, adaptadas para administrarse vía oral dos veces al día (*bid*) durante un quinto intervalo de administración de al menos  $\epsilon$  días consecutivos después del cuarto intervalo de administración;
- 25

donde **a**, **b**, **c**, **d**, **e** y  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\chi$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ , satisfacen cualquier requerimiento seleccionado del grupo de requerimientos P<sub>1-9</sub>, Q<sub>1-9</sub>, R<sub>1-9</sub> y S<sub>1-9</sub>:

[mg]	d	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>	P <sub>6</sub>	P <sub>7</sub>	P <sub>8</sub>	P <sub>9</sub>
<b>a</b> = 25±5%	$\alpha$	≥ 2	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 4
<b>b</b> = 50±5%	$\beta$	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 4	≥ 5
<b>c</b> = 100±5%	$\chi$	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5
<b>d</b> = 150±5%	$\delta$	0/≥ 2	0/≥ 3	0/≥ 3	0/≥ 3	0/≥ 4	0/≥ 4	0/≥ 4	0/≥ 5	0/≥ 5
<b>e</b> = 200±5%	$\epsilon$	0/≥ 2	0/≥ 3	0/≥ 3	0/≥ 3	0/≥ 4	0/≥ 4	0/≥ 4	0/≥ 5	0/≥ 5

[mg]	d	Q <sub>1</sub>	Q <sub>2</sub>	Q <sub>3</sub>	Q <sub>4</sub>	Q <sub>5</sub>	Q <sub>6</sub>	Q <sub>7</sub>	Q <sub>8</sub>	Q <sub>9</sub>
<b>a</b> = 50±5%	$\alpha$	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6
<b>b</b> = 100±5%	$\beta$	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6	≥ 6
<b>c</b> = 150±5%	$\chi$	0/≥ 2	0/≥ 2	0/≥ 3	0/≥ 4	0/≥ 4	0/≥ 5	0/≥ 5	0/≥ 6	0/≥ 6
<b>d</b> = 200±5%	$\delta$	0/≥ 2	0/≥ 2	0/≥ 3	0/≥ 4	0/≥ 4	0/≥ 5	0/≥ 5	0/≥ 6	0/≥ 6
<b>e</b> = 250±5%	$\epsilon$	0/≥ 2	0/≥ 2	0/≥ 3	0/≥ 4	0/≥ 4	0/≥ 5	0/≥ 5	0/≥ 6	0/≥ 6

[mg]	d	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>
<b>a</b> = 50±5%	α	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6
<b>b</b> = 100±5%	β	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6	≥ 6
<b>c</b> = 200±5%	χ	0/≥ 2	0/≥ 3	0/≥ 3	0/≥ 4	0/≥ 4	0/≥ 5	0/≥ 5	0/≥ 6	0/≥ 6

[mg]	d	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>	S <sub>4</sub>	S <sub>5</sub>	S <sub>6</sub>	S <sub>7</sub>	S <sub>8</sub>	S <sub>9</sub>
<b>a</b> = 100±5%	α	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6
<b>b</b> = 150±5%	β	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6	≥ 6
<b>c</b> = 200±5%	χ	0/≥ 2	0/≥ 3	0/≥ 3	0/≥ 4	0/≥ 4	0/≥ 5	0/≥ 5	0/≥ 6	0/≥ 6
<b>d</b> = 250±5%	δ	0/≥ 2	0/≥ 3	0/≥ 3	0/≥ 4	0/≥ 4	0/≥ 5	0/≥ 5	0/≥ 6	0/≥ 6

5 En las tablas anteriores, por ejemplo, "0/≥ 2" significa que o bien la dosis respectiva no se administra, esto es el régimen de titulación no abarca esta etapa ("0"), o bien la dosis respectiva se administra durante un intervalo de administración de al menos 2 días ("≥ 2").

10 Preferentemente el tapentadol se emplea en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor donde la dosis **a** de tapentadol se administra dos veces al día (*bid*) durante α días; después, la dosis **b** de tapentadol se administra dos veces al día (*bid*) durante β días; después, opcionalmente, la dosis **c** de tapentadol se administra dos veces al día (*bid*) durante χ días; después, opcionalmente, la dosis **d** de tapentadol se administra dos veces al día durante δ días; y después, opcionalmente, la dosis **e** de tapentadol se administra dos veces al día durante ε días; donde **a**, **b**, **c**, **d**, **e** y α, β, χ, δ, ε satisfacen cualquier requerimiento seleccionado del grupo de los requerimientos anteriores P<sub>1-9</sub>, Q<sub>1-9</sub>, R<sub>1-9</sub> y S<sub>1-9</sub>.

Las realizaciones P<sub>1</sub> a P<sub>9</sub> son particularmente útiles para el tratamiento del dolor crónico, especialmente por osteoartritis (cadera o rodilla) o lumbalgia.

15 Las realizaciones Q<sub>1</sub> a Q<sub>9</sub> son particularmente útiles para el tratamiento del dolor crónico, especialmente por osteoartritis (cadera o rodilla), lumbalgia o neuropatía periférica diabética dolorosa (DPN).

Las realizaciones R<sub>1</sub> a R<sub>9</sub> son particularmente útiles para el tratamiento del dolor crónico, especialmente por osteoartritis (cadera o rodilla) o lumbalgia.

20 Las realizaciones S<sub>1</sub> a S<sub>9</sub> son particularmente útiles para el tratamiento del dolor crónico, especialmente dolor crónico relacionado con tumores malignos.

Preferentemente la unidad de administración **A**, la unidad de administración **B**, la unidad de administración opcional **C**, la unidad de administración opcional **D** y la unidad de administración opcional **E** y las formas de dosificación que pertenecen a las unidades de administración, respectivamente, cada una

-está adaptada para ser administrada vía oral; y/o

25 -son sólidas y/o están comprimidas y/o revestidas con una película; y/o

-liberan el tapentadol desde una matriz de liberación sostenida; y/o

30 -contienen el tapentadol en una cantidad del 0,001 al 99,999% en p, en especial del 0,1 al 99,9% en peso, en particular del 1,0 al 99,0% en peso, con especial preferencia del 2,5 al 80% en peso, con particular preferencia del 5,0 al 50% en peso y con total preferencia del 7,5 al 40% en peso, basado en el peso total de la unidad de administración; y/o

-contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o excipientes farmacéuticamente aceptables; y/o

-tienen un peso total en el intervalo de 25 a 2.000 mg, preferentemente de 50 a 1.800 mg, en especial de 60 a 1.600 mg, en particular de 70 a 1.400 mg, con especial preferencia de 80 a 1.200 mg y con total preferencia de 100 a 1.000 mg; y/o

35 -se seleccionan de entre el grupo consistente en tabletas, cápsulas, pellets y gránulos.

5 En otra realización preferente del medicamento según la invención, la dosis **a**, la dosis **b**, la dosis opcional **c**, la dosis opcional **d** y la dosis opcional **e** se seleccionan independientemente de manera que la concentración media en suero de tapentadol es de al menos 0,1 ng/ml, preferentemente de al menos 1,0 ng/ml, en especial de al menos 2,0 ng/ml, en particular de al menos 5,0 ng/ml y concretamente de al menos 10 ng/ml, en cualquier momento durante el(los) intervalo(s) de administración(es), excepto durante una fase inicial de hasta uno, dos o tres días. En especial, la concentración media en suero de tapentadol está en el intervalo de 0,1 hasta 10.000 ng/ml, preferentemente de 1,0 hasta 9.000 ng/ml, en especial de 2,0 a 8.000 ng/ml, en particular de 3,0 a 5.000 ng/ml, con especial preferencia de 4,0 a 500 ng/ml y con particular preferencia de 5,0 a 300 ng/ml, en cualquier momento durante el(los) intervalo(s) de administración(es), excepto durante una fase inicial de hasta uno, dos o tres días.

10 De acuerdo con una realización preferente de la invención, después de la administración del medicamento dos veces al día (*bid*) durante al menos 3 días siguiendo el régimen según la invención, la concentración media en suero de tapentadol es de al menos 15 ng/ml o de al menos 20 ng/ml, en especial de al menos 25 ng/ml o al menos 30 ng/ml, en particular de al menos 35 ng/ml o al menos 40 ng/ml, con especial preferencia de al menos 45 ng/ml o al menos 50 ng/ml y con particular preferencia de al menos 55 ng/ml o al menos 60 ng/ml. El experto en la técnica sabe cómo medir la concentración en suero de tapentadol y sus metabolitos. En este contexto, véase por ejemplo T.M. Tschentke y col., *Drugs of the Future*, 2006, 31(12), 1053.

En una realización preferente, el tapentadol se emplea en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor, que a su administración

20 -después de 24 horas durante un intervalo de administración precedente de al menos 2 días, preferentemente de al menos 3 días, se logra una concentración media en suero de tapentadol de como máximo 27 ng/ml $\pm$ 75% ( $\pm$ 67%,  $\pm$ 50%,  $\pm$ 40%,  $\pm$ 30% ó  $\pm$ 20%), en especial de como máximo 24 ng/ml $\pm$ 75% ( $\pm$ 67%,  $\pm$ 50%,  $\pm$ 40%,  $\pm$ 30% ó  $\pm$ 20%), en particular de como máximo 20 ng/ml $\pm$ 75% ( $\pm$ 67%,  $\pm$ 50%,  $\pm$ 40%,  $\pm$ 30% ó  $\pm$ 20%), y

25 -después de 24 horas durante un intervalo de administración consecutiva de al menos 2 días, preferentemente de al menos 3 días, después del intervalo de administración precedente, se logra una concentración media en suero de tapentadol de al menos 27 ng/ml $\pm$ 75% ( $\pm$ 67%,  $\pm$ 50%,  $\pm$ 40%,  $\pm$ 30% ó  $\pm$ 20%), en especial de al menos 30 ng/ml $\pm$ 75% ( $\pm$ 67%,  $\pm$ 50%,  $\pm$ 40%,  $\pm$ 30% ó  $\pm$ 20%), en particular de al menos 33 ng/ml $\pm$ 75% ( $\pm$ 67%,  $\pm$ 50%,  $\pm$ 40%,  $\pm$ 30% ó  $\pm$ 20%).

30 En otra realización preferente, el tapentadol se emplea en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor, que a su administración

-después de 24 horas durante un intervalo de administración precedente de al menos 2 días, preferentemente de al menos 3 días, se logra una concentración media en suero de tapentadol de como máximo 45 ng/ml $\pm$ 75% ( $\pm$ 67%,  $\pm$ 50%,  $\pm$ 40%,  $\pm$ 30% ó  $\pm$ 20%), en especial de como máximo 41 ng/ml $\pm$ 75% ( $\pm$ 67%,  $\pm$ 50%,  $\pm$ 40%,  $\pm$ 30% ó  $\pm$ 20%), en particular de como máximo 37 ng/ml $\pm$ 75% ( $\pm$ 67%,  $\pm$ 50%,  $\pm$ 40%,  $\pm$ 30% ó  $\pm$ 20%), y

35 -después de 24 horas durante un intervalo de administración consecutiva de al menos 2 días, preferentemente de al menos 3 días, después del intervalo de administración precedente, se logra una concentración media en suero de tapentadol de al menos 45 ng/ml $\pm$ 75% ( $\pm$ 67%,  $\pm$ 50%,  $\pm$ 40%,  $\pm$ 30% o  $\pm$ 20%), en especial de al menos 49 ng/ml $\pm$ 75% ( $\pm$ 67%,  $\pm$ 50%,  $\pm$ 40%,  $\pm$ 30% ó  $\pm$ 20%), en particular de al menos 53 ng/ml $\pm$ 75% ( $\pm$ 67%,  $\pm$ 50%,  $\pm$ 40%,  $\pm$ 30% ó  $\pm$ 20%).

40 En todavía otra realización preferente, el tapentadol se emplea en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor, que a su administración

45 - después de 24 horas durante un intervalo de administración precedente de al menos 2 días, preferentemente de al menos 3 días, se logra una concentración media en suero de tapentadol de como máximo 62 ng/ml $\pm$ 75% ( $\pm$ 67%,  $\pm$ 50%,  $\pm$ 40%,  $\pm$ 30% ó  $\pm$ 20%), en especial como máximo 60 ng/ml $\pm$ 75% ( $\pm$ 67%,  $\pm$ 50%,  $\pm$ 40%,  $\pm$ 30% ó  $\pm$ 20%), en particular como máximo 57 ng/ml $\pm$ 75% ( $\pm$ 67%,  $\pm$ 50%,  $\pm$ 40%,  $\pm$ 30% ó  $\pm$ 20%), y

50 -después de 24 horas durante un intervalo de administración consecutiva de al menos 2 días, preferentemente de al menos 3 días, después del intervalo de administración precedente, se logra una concentración media en suero de tapentadol de al menos 62 ng/ml $\pm$ 75% ( $\pm$ 67%,  $\pm$ 50%,  $\pm$ 40%,  $\pm$ 30% o  $\pm$ 20%), en especial de al menos 64 ng/ml $\pm$ 75% ( $\pm$ 67%,  $\pm$ 50%,  $\pm$ 40%,  $\pm$ 30% ó  $\pm$ 20%), en particular de al menos 67 ng/ml $\pm$ 75% ( $\pm$ 67%,  $\pm$ 50%,  $\pm$ 40%,  $\pm$ 30% ó  $\pm$ 20%).

Usualmente, aproximadamente son necesarias 24 horas para lograr las condiciones de estado dentro de un intervalo de administración dado cuando se incrementa (o reduce) la dosis de tapentadol a partir de la dosis administrada durante el intervalo de administración precedente a la dosis administrada durante el intervalo de administración consecutiva.

Preferentemente, el tapentadol se emplea en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor donde

ES 2 378 255 T3

- se administra el tapentadol preferiblemente dos veces al día (*bid*), durante un primer intervalo de administración de  $\alpha$  días, después de 24 horas de proporcionar una concentración media en suero  $C_\alpha$  de tapentadol;
- 5 - entonces se administra el tapentadol preferiblemente dos veces al día (*bid*), durante un segundo intervalo de administración de  $\beta$  días después del primer intervalo de administración, después de 24 horas de proporcionar una concentración media en suero  $C_\beta$  de tapentadol;
- después, opcionalmente, se administra tapentadol, preferiblemente dos veces al día (*bid*), durante un tercer intervalo de administración de  $\chi$  días después del segundo intervalo de administración, después de 24 horas de proporcionar una concentración media en suero  $C_\chi$  de tapentadol;
- 10 - después, opcionalmente, se administra tapentadol, preferiblemente dos veces al día (*bid*), durante un cuarto intervalo de administración de  $\delta$  días después del tercer intervalo de administración, después de 24 horas de proporcionar una concentración media en suero  $C_\delta$  de tapentadol; y,
- después, opcionalmente, se administra tapentadol, preferiblemente dos veces al día (*bid*), durante un quinto intervalo de administración de  $\epsilon$  días después del cuarto intervalo de administración, después de 24 horas de proporcionar una concentración media en suero  $C_\epsilon$  de tapentadol,
- 15

donde  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\chi$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  y  $C_\alpha$ ,  $C_\beta$ ,  $C_\chi$ ,  $C_\delta$ ,  $C_\epsilon$  satisfacen cualquier requerimiento seleccionado del grupo de requerimientos  $T_{1-9}$ ,  $U_{1-9}$ ,  $V_{1-9}$  y  $W_{1-9}$ :

[ng/ml]	d	$T_1$	$T_2$	$T_3$	$T_4$	$T_5$	$T_6$	$T_7$	$T_8$	$T_9$
$C_\alpha=9\pm 75\%$	$\alpha$	$\geq 2$	$\geq 2$	$\geq 2$	$\geq 3$	$\geq 3$	$\geq 3$	$\geq 4$	$\geq 4$	$\geq 4$
$C_\beta=18\pm 75\%$	$\beta$	$\geq 2$	$\geq 2$	$\geq 3$	$\geq 3$	$\geq 3$	$\geq 4$	$\geq 4$	$\geq 4$	$\geq 5$
$C_\chi=35\pm 75\%$	$\chi$	$\geq 2$	$\geq 3$	$\geq 3$	$\geq 3$	$\geq 4$	$\geq 4$	$\geq 4$	$\geq 5$	$\geq 5$
$C_\delta=55\pm 75\%$	$\delta$	$0/\geq 2$	$0/\geq 3$	$0/\geq 3$	$0/\geq 3$	$0/\geq 4$	$0/\geq 4$	$0/\geq 4$	$0/\geq 5$	$0/\geq 5$
$C_\epsilon=69\pm 75\%$	$\epsilon$	$0/\geq 2$	$0/\geq 3$	$0/\geq 3$	$0/\geq 3$	$0/\geq 4$	$0/\geq 4$	$0/\geq 4$	$0/\geq 5$	$0/\geq 5$

[ng/ml]	d	$U_1$	$U_2$	$U_3$	$U_4$	$U_5$	$U_6$	$U_7$	$U_8$	$U_9$
$C_\alpha = 18\pm 75\%$	$\alpha$	$\geq 2$	$\geq 2$	$\geq 3$	$\geq 3$	$\geq 4$	$\geq 4$	$\geq 5$	$\geq 5$	$\geq 6$
$C_\beta = 35\pm 75\%$	$\beta$	$\geq 2$	$\geq 2$	$\geq 3$	$\geq 4$	$\geq 4$	$\geq 5$	$\geq 5$	$\geq 6$	$\geq 6$
$C_\chi = 55\pm 75\%$	$\chi$	$0/\geq 2$	$0/\geq 2$	$0/\geq 3$	$0/\geq 4$	$0/\geq 4$	$0/\geq 5$	$0/\geq 5$	$0/\geq 6$	$0/\geq 6$
$C_\delta = 69\pm 75\%$	$\delta$	$0/\geq 2$	$0/\geq 2$	$0/\geq 3$	$0/\geq 4$	$0/\geq 4$	$0/\geq 5$	$0/\geq 5$	$0/\geq 6$	$0/\geq 6$
$C_\epsilon = 90\pm 75\%$	$\epsilon$	$0/\geq 2$	$0/\geq 2$	$0/\geq 3$	$0/\geq 4$	$0/\geq 4$	$0/\geq 5$	$0/\geq 5$	$0/\geq 6$	$0/\geq 6$

[ng/ml]	d	$V_1$	$V_2$	$V_3$	$V_4$	$V_5$	$V_6$	$V_7$	$V_8$	$V_9$
$C_\alpha = 18\pm 75\%$	$\alpha$	$\geq 2$	$\geq 2$	$\geq 3$	$\geq 3$	$\geq 4$	$\geq 4$	$\geq 5$	$\geq 5$	$\geq 6$
$C_\beta = 35\pm 75\%$	$\beta$	$\geq 2$	$\geq 3$	$\geq 3$	$\geq 4$	$\geq 4$	$\geq 5$	$\geq 5$	$\geq 6$	$\geq 6$
$C_\chi = 69\pm 75\%$	$\chi$	$0/\geq 2$	$0/\geq 3$	$0/\geq 3$	$0/\geq 4$	$0/\geq 4$	$0/\geq 5$	$0/\geq 5$	$0/\geq 6$	$0/\geq 6$

20

[ng/ml]	d	$W_1$	$W_2$	$W_3$	$W_4$	$W_5$	$W_6$	$W_7$	$W_8$	$W_9$
$C_\alpha = 35\pm 75\%$	$\alpha$	$\geq 2$	$\geq 2$	$\geq 3$	$\geq 3$	$\geq 4$	$\geq 4$	$\geq 5$	$\geq 5$	$\geq 6$
$C_\beta = 55\pm 75\%$	$\beta$	$\geq 2$	$\geq 3$	$\geq 3$	$\geq 4$	$\geq 4$	$\geq 5$	$\geq 5$	$\geq 6$	$\geq 6$
$C_\chi = 69\pm 75\%$	$\chi$	$0/\geq 2$	$0/\geq 3$	$0/\geq 3$	$0/\geq 4$	$0/\geq 4$	$0/\geq 5$	$0/\geq 5$	$0/\geq 6$	$0/\geq 6$
$C_\delta = 90\pm 75\%$	$\delta$	$0/\geq 2$	$0/\geq 3$	$0/\geq 3$	$0/\geq 4$	$0/\geq 4$	$0/\geq 5$	$0/\geq 5$	$0/\geq 6$	$0/\geq 6$

En otras realizaciones preferentes adicionales, los márgenes de las concentraciones en suero  $C_{\alpha}$ ,  $C_{\beta}$ ,  $C_{\gamma}$ ,  $C_{\delta}$ ,  $C_{\epsilon}$  de las tablas anteriores, en lugar de  $\pm 75\%$ , son  $\pm 67\%$ , preferentemente  $\pm 50\%$ , en especial  $\pm 40\%$  ó  $\pm 35\%$ , con especial preferencia  $\pm 30\%$  o  $\pm 25\%$  y en particular  $\pm 20\%$ ,  $\pm 15\%$ ,  $\pm 10\%$  ó  $\pm 5\%$ .

5 Por ejemplo, cuando se administra tapentadol durante un segundo intervalo de administración de  $\beta$  días después de un primer intervalo de administración, después de 24 horas de proporcionar una concentración media en suero  $C_{\beta}$  de tapentadol, esto significa que 24 horas después de haberse iniciado el segundo intervalo de administración, la concentración media en suero ha alcanzado el valor  $C_{\beta}$ . Habitualmente son necesarias aproximadamente 24 horas para lograr las condiciones de estado dentro de un intervalo de administración dado cuando se incrementa (o reduce) la dosis de tapentadol a partir de la dosis administrada durante el intervalo de administración precedente a la dosis administrada durante el siguiente intervalo de administración.

Otras realizaciones preferentes adicionales del medicamento según la invención son descritas en relación a los aspectos adicionales de la invención.

#### Excipientes Farmacéuticos

15 Las unidades de administración **A y B** y las unidades de administración opcionalmente presentes **C, D y E** del medicamento según la invención pueden cada una comprender 1 ó más formas de dosificación, las cuales a su vez pueden contener, además de tapentadol, aditivos y/o sustancias auxiliares.

20 Aditivos y/o sustancias auxiliares adecuados en el contexto de esta invención son todas aquellas sustancias conocidas por el experto de la técnica anterior para obtener formulaciones galénicas. La selección de estas sustancias auxiliares y de la cantidad a utilizar de las mismas dependen si la unidad de administración/forma de dosificación se administra vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal o local. Las formulaciones en forma de tabletas, tabletas masticables, tabletas revestidas, cápsulas, gránulos, gotas, jugos o jarabes son adecuadas para administración oral, y las soluciones, suspensiones, formulaciones secas fácilmente reconstituibles y atomizadoras son adecuadas para la administración parenteral, tópica e inhaladora. Los supositorios rectales son una posibilidad adicional. El uso de un depósito en forma disuelta, una película portadora o parche, opcionalmente con la adición de agentes que promueven la penetración a través de la piel, son ejemplos de formas adecuadas para la administración percutánea.

25 Ejemplos de sustancias auxiliares y aditivos para las unidades de administración/formas de dosificación oral son agentes desintegrantes, lubricantes, aglutinantes, cargas, agentes de liberación de molde, opcionalmente disolventes, saborizantes, azúcares, en particular agentes vehículo, diluyentes, tintes, antioxidantes, etc., para supositorios pueden emplearse, entre otros, ceras y ésteres de ácidos grasos, y para composiciones de administración parenteral, pueden emplearse sustancias vehículo, conservantes, auxiliares de suspensión etc.

Preferentemente las formas de dosificación comprenden del 0,05% en peso al 99,5% en peso de tapentadol, en especial del 0,1 al 90% en peso, en particular del 0,5 al 80% en peso, con especial preferencia del 1,0 al 50% en peso y con total preferencia del 5,0 al 20% en peso de tapentadol.

35 Las sustancias auxiliares pueden ser, por ejemplo, agua, etanol, 2-propanol, glicerol, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, dextrosa, melazas, almidón, almidón modificado, gelatina, sorbitol, inositol, manitol, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, lacas, alcohol cetílico, polivinilpirrolidona, parafinas, ceras, gomas sintéticas y naturales, goma acacia, alginatos, dextrano, ácidos grasos saturados e insaturados, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de glicerilo, lauril sulfato de sodio, aceites comestibles, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de maní, aceite de soja, lecitina, lactato de sodio, polioxietileno y polipropileno ésteres de ácidos grasos, sorbitán ésteres de ácidos grasos, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tánico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, óxido de magnesio, óxido de zinc, dióxido de silicio, óxido de titanio, dióxido de titanio, sulfato de magnesio, sulfato de zinc, sulfato de calcio, sales de potasio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, bromuro de potasio, yoduro de potasio, talco, caolín, pectina, crospovidona, agar y bentonita.

Las unidades de administración/formas de dosificación según la invención pueden ser de liberación controlada, liberación retardada, liberación extendida/liberación prolongada, liberación sostenida, liberación de acción repetida, etc. Las unidades de administración/formas de dosificación de liberación prolongada, son preferentes.

50 Las unidades de administración/formas de dosificación según la invención se preparan con la ayuda de los medios, dispositivos, métodos y procesos bien conocidos en la técnica anterior de la formulación farmacéutica, tal como se describen, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", ed. A.R. Gennaro, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), en particular parte 8, capítulos 76 a 93.

55 Así, por ejemplo para una formulación sólida tal como una tableta, el tapentadol puede granularse con un portador farmacéutico, por ejemplo con los constituyentes para tabletas convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas farmacéuticamente aceptables, y con diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, formando una composición sólida que comprende tapentadol en una distribución homogénea. Por "distribución homogénea" se entiende aquí que el tapentadol está uniformemente repartido

5 en la composición completa, así que ésta puede ser fácilmente dividida en formas de dosis unitarias, tales como tabletas, píldoras o cápsulas con la misma actividad. La composición sólida se divide entonces en formas de dosis unitaria. Las unidades de administración según la invención pueden también revestirse o componerse de otra manera para proporcionar una forma de dosis de liberación retardada. Composiciones de revestimiento adecuadas son, entre otras, ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como laca, alcohol cetílico y/o acetato de celulosa.

10 El tapentadol puede ser liberado de forma retardada o prolongada o sostenida a partir de las unidades de administración/formas de dosificación, las cuales pueden usarse oral, rectal o percutáneamente. Las formulaciones correspondientes, en particular en las formas de una preparación "dos veces al día (*bid*)", las cuales sólo se toman dos veces al día (*bid*), son particularmente preferentes para la indicación según la invención (véase US-A-2005-58706).

15 La liberación retardada o prolongada o sostenida de tapentadol puede conseguirse mediante aquellas unidades de administración/formas de dosificación que contienen tapentadol en una matriz, presentando por ejemplo de 1 a 80% en peso, en particular de un 5 a un 80 en peso, de uno o más polímeros hidrofílicos o hidrofóbicos como agentes formadores de matriz farmacéuticamente aceptables, los cuales comprenden éteres de celulosa y/o ésteres de celulosa con una viscosidad (determinada en un viscosímetro capilar Pharm. Eu.) de 3.000 a 150.000 mPa·s en un 2% en peso de solución acuosa a 20°C como agentes formadores de matriz farmacéuticamente aceptables. Los agentes formadores de matriz farmacéuticamente aceptables preferentes incluyen óxido de polietileno con una masa molecular de más de 0,5 mio g/mol, éteres de celulosa y/o ésteres de celulosa con una viscosidad entre 10.000, en particular de 50.000 mPa·s, y 150.000 mPa·s en un 2% en peso de solución acuosa a 20°C. Particularmente, pueden seleccionarse agentes formadores de matriz farmacéuticamente aceptable de entre el grupo consistente en hidroxipropilmetilcelulosas (HPMC), hidroxietilcelulosas, hidroxipropilcelulosas (HPC), metilcelulosas, etilcelulosas y carboximetilcelulosas, en particular de entres el grupo consistente en HPMCs, hidroxietilcelulosas y HPCs. Las HPMCs con una viscosidad de aproximadamente 100.000 mPa·s, medidas en un 2% en peso de solución acuosa a 20°C, son especialmente preferentes.

25 Las unidades de administración/formas de dosificación según la invención pueden existir como tabletas simples o como tabletas revestidas, por ejemplo como una tableta o gragea con una película. También son posibles tabletas típicamente de formas redondas y biconvexas pero oblongas que permiten que sea dividida. Los gránulos, esferoides, pellets o microcápsulas, cargadas en saquillos o cápsulas o comprimidas tabletas que se desintegran, también son posibles dentro del campo de la invención.

30 En lugar de una matriz de liberación lenta, también es posible usar una matriz de liberación normal con un revestimiento que retarde la liberación del ingrediente activo. Por ejemplo, el tapentadol puede estar contenido en una matriz convencional de celulosa microcristalina y opcionalmente auxiliares farmacéuticos adicionales tales como aglutinantes, cargas, aglutinantes, lubricantes y reguladores de flujo, y estar cubierto o revestido con un material que controla la liberación lenta de tapentadol en medio acuoso. Agentes de revestimiento adecuados incluyen, por ejemplo, ceras insolubles en agua y polímeros tales como polimetacrilatos (Eudragit o similares) o celulosas insolubles en agua, en particular etilcelulosa. El material de revestimiento opcionalmente también puede contener polímeros solubles en agua, tales como polivinilpirrolidona, celulosas solubles en agua como hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, otros agentes solubles en agua como Polisorbato 80 o agentes formadores de poros hidrofílicos, tales como polietilenglicol, lactosa o manitol.

40 Como alternativa o complemento a las posibilidades de una matriz de liberación lenta en las formas de dosificación de liberación retardada o liberación prolongada o liberación sostenida, o de una matriz de liberación normal con un revestimiento que retarda la liberación de tapentadol, también puede emplearse un sistema de liberación por activación osmótica para lograr la liberación lenta. Modalidades y ejemplos de la producción actual de estos sistemas de liberación de acción osmótica se pueden encontrar en los documentos US 4.765.989, US 4.783.337 y US 4.612.008.

45 *Kit*

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un kit que comprende al menos una unidad de administración **A**, al menos una unidad de administración **B**, opcionalmente al menos una unidad de administración **C**, opcionalmente al menos una unidad de administración **D** y opcionalmente al menos una unidad de administración **E**, tal como se han definido anteriormente.

50 Preferentemente el kit según la invención comprende un paquete que incluye una pluralidad de unidades de administración **A**, cada una comprendiendo  $n_A$  formas de dosificación, una pluralidad de unidades de administración **B** cada una comprendiendo  $n_B$  formas de dosificación, opcionalmente una pluralidad de unidades de administración **C** cada una comprendiendo  $n_C$  formas de dosificación, opcionalmente una pluralidad de unidades de administración **D** cada una comprendiendo  $n_D$  formas de dosificación y opcionalmente una pluralidad de unidades de administración **E** cada una comprendiendo  $n_E$  formas de dosificación, donde  $n_A$ ,  $n_B$ ,  $n_C$  opcional,  $n_D$  opcional y  $n_E$  opcional son, preferiblemente independientemente entre sí, 1, 2, 3, 4 ó 5.

Preferentemente la(s)  $n_X$  forma(s) de dosificación(es) que pertenecen a una unidad de administración particular **X** son agrupadas y/o marcadas y/o localmente separadas de las otras unidades de administración y formas de dosificación,



respectivamente, que están contenidas en el paquete (véanse Figuras 2 y 3).

5 En una realización preferente, todas las formas de dosificación contenidas en el kit según la invención son idénticas, es decir contienen la misma cantidad de tapentadol, y  $n_A < n_B < n_C$  opcional  $< n_D$  opcional  $< n_E$  opcional, en especial  $n_A = 1$ ,  $n_B = 2$ ,  $n_C$  opcional = 3,  $n_D$  opcional = 4, y  $n_E$  opcional = 5. Preferiblemente, la dosis  $a/n_A =$  dosis  $b/n_B =$  dosis opcional  $c/n_C =$  dosis opcional  $d/n_D =$  dosis opcional  $e/n_E$ .

En otra realización preferente, las formas de dosificación que pertenecen a la(s) unidad(es) de administración **A** difieren de las formas de dosificación que pertenecen a la(s) unidad(es) de administración **B**, las cuales, a su vez, difieren de las formas de dosificación que pertenecen a la(s) unidad(es) de administración **C**, y así sucesivamente. Preferiblemente,  $n_A = n_B = n_C$  opcional =  $n_D$  opcional =  $n_E$  opcional = 1 ó 2 (véase Figura 4).

10 Preferentemente, el kit según la invención comprende una pluralidad de unidades de administración y formas de dosificación, respectivamente, adecuadas para administrar la dosis **a** de tapentadol dos veces al día (*bid*) durante  $\alpha$  días, después la dosis **b** de tapentadol dos veces al día (*bid*) durante  $\beta$  días, después opcionalmente la dosis **c** de tapentadol dos veces al día (*bid*) durante  $\chi$  días, después opcionalmente la dosis **d** de tapentadol dos veces al día durante  $\delta$  días, y después opcionalmente la dosis **e** de tapentadol dos veces al día durante  $\epsilon$  días, donde **a**, **b**, **c**, **d**, **e** y  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\chi$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ , satisfacen cualquier requerimiento seleccionado del grupo de requerimientos anteriores P<sub>1-9</sub>, Q<sub>1-9</sub>, R<sub>1-9</sub> y S<sub>1-9</sub>.

Otras realizaciones preferentes adicionales del kit según la invención se describen en relación a los aspectos adicionales de la invención.

#### *Formas de dosificación con un sitio de fractura predeterminado*

20 Todavía otro aspecto de la invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica oral que contiene tapentadol que comprende una muesca que divide la forma de dosificación en al menos dos partes y mecánicamente debilita la forma de dosificación de manera que normalmente puede romperse por la muesca junto con un sitio de fractura predeterminado (muesca de ruptura). Preferentemente la forma de dosificación se adapta para ser administrada dos veces al día (*bid*) y el tapentadol está incluido en una matriz retardante. La matriz asegura que la liberación retardada de tapentadol a partir de la forma de dosificación no disminuya cuando se rompe la unidad de administración por la muesca. La muesca puede ser lineal o tener la forma de una cruz. Cuando la muesca es lineal, la forma de dosificación puede romperse en dos mitades, las cuales preferiblemente tienen aproximadamente la misma forma, tamaño y contenido de tapentadol. Cuando la muesca tiene la forma de cruz, la forma de dosificación puede romperse en dos mitades y cada una, a su vez, se rompe en dos cuartos, los cuales preferiblemente tienen aproximadamente la misma forma, tamaño y contenido de tapentadol. Preferentemente, la forma de dosificación contiene de 40 a 260 mg de tapentadol. Preferiblemente, después de romperse por la muesca a lo largo del sitio de fractura predeterminado, cada parte contiene de aproximadamente 20 a aproximadamente 130 mg de tapentadol y cada cuarto contiene de aproximadamente 10 a aproximadamente 65 mg de tapentadol respectivamente.

35 La forma de dosificación según la invención puede emplearse para llevar a cabo un régimen de titulación. Por ejemplo, si el tapentadol se administra dos veces al día (*bid*) durante el primer intervalo de administración a una dosis de 100 mg $\pm$ 5% y durante el segundo intervalo de administración a una dosis de 200 mg $\pm$ 5%, la forma de dosificación según la invención puede contener un total de 200 mg $\pm$ 5% de tapentadol. Para la administración en el primer intervalo de administración, cada forma de dosificación se rompe manualmente y sólo se administra una mitad que contiene aproximadamente 100 mg $\pm$ 5% de tapentadol. Después del primer intervalo de administración, la forma de dosificación no se vuelve a romper, sino que se administra como tal.

Preferentemente, los fragmentos individuales de la forma de dosificación según la invención, los cuales se obtienen cuando la forma de dosificación se rompe a lo largo de la muesca, contienen cada uno una dosis de tapentadol correspondiente a cualquiera de las dosis **a**, **b**, **c**, **d** y **e**, respectivamente, tal como se ha definido anteriormente.

#### *Método para tratar el dolor*

45 Un aspecto adicional de la invención se refiere a un método para tratar el dolor que comprende administrar tapentadol a un individuo que lo necesita siguiendo un régimen de titulación, preferentemente con el medicamento según la invención. Preferiblemente, durante el régimen el tapentadol se administra una vez al día (*sid*), dos veces al día (*bid*) o tres veces al día (*tid*), en particular dos veces al día (*bid*).

50 Debido a que las dosis están relacionadas, cada régimen puede dividirse en una fase de titulación y una fase de continuación. Para el propósito de la descripción, "titulación" significa que, después de un cierto intervalo de administración, la dosis de tapentadol se incrementa (o reduce) hasta alcanzar la dosis óptima.

El régimen puede ser estático (forzado) o dinámico.

55 Preferentemente el régimen es dinámico, es decir, la dosis se incrementa sucesivamente hasta alcanzar la dosis farmacéuticamente efectiva, óptima para el sujeto individual. La dosis óptima puede variar individualmente y también depende del tipo y grado de dolor a tratar. Preferentemente, la dosis óptima se define como aquella que proporciona

una mejora significativa del dolor con efectos secundarios aceptables para la percepción del paciente (beneficio terapéutico máximo). El régimen resulta en una incidencia o severidad inferior de los efectos secundarios, por ejemplo de la somnolencia.

5 Preferentemente el sujeto controla el alivio del dolor y la incidencia de los efectos secundarios causados por la dosis actual de tapentadol. Dependiendo de la valoración de la reducción del dolor deseada, por un lado, y de los eventos adversos por el otro, el sujeto decide si la dosis de tapentadol:

- se incrementa más (después de la etapa de titulación ascendente),
- se mantiene al nivel actual (sin etapa de titulación adicional) o
- se reduce (después de la etapa de titulación descendente).

10 Preferentemente, durante la fase de titulación, el tapentadol se administra dos veces al día (*bid*) a una primera dosis constante (inicial) durante un primer intervalo de administración. Después del primer intervalo de administración, el tapentadol se administra dos veces al día (*bid*) a una segunda dosis constante durante un segundo intervalo de administración, con la condición de que la segunda dosis sea superior a la primera dosis.

15 Después del citado segundo intervalo de administración, puede finalizar la fase de titulación, esto es, la administración de tapentadol puede continuarse dos veces al día (*bid*) a la segunda dosis constante, lo que inicia la fase de continuación. Bajo estas circunstancias, la fase de titulación finaliza debido a que la dosis de tapentadol que se administró durante el segundo intervalo de administración no se incrementa más. Alternativamente, después del segundo intervalo de administración, la fase de titulación puede continuar, es decir, el tapentadol se administra dos veces al día (*bid*) a una tercera dosis constante durante un tercer intervalo de administración, con la condición de que la  
20 tercera dosis sea superior a la segunda dosis.

Después de dicho tercer intervalo de administración, la fase de titulación puede finalizar, es decir, la administración de tapentadol puede continuarse dos veces al día (*bid*) a la tercera dosis constante, iniciándose con ello la fase de continuación. Alternativamente, después del tercer intervalo de administración, la fase de titulación puede continuar, es decir, el tapentadol se administra dos veces al día (*bid*) a una cuarta dosis constante durante un cuarto intervalo de  
25 administración. En esta etapa, la dosis puede ya además incrementarse o reducirse, dependiendo de las necesidades individuales del sujeto.

Preferentemente, la fase de titulación abarca al menos 2 intervalos de administración, preferiblemente 3, 4 ó 5 intervalos de administración, durante los cuales se administran diferentes dosis de tapentadol, especialmente dos veces al día (*bid*), resultando en regímenes bifásicos, trifásicos, tetrafásicos y pentafásicos, respectivamente.

30 Preferentemente, la fase de titulación del régimen de dosificación comprende al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 días, en especial al menos 14 días, en particular de 7 a 28 días, con especial preferencia de 14 a 28 días y con particular preferencia de 14 a 21 días.

En una realización preferente, el régimen de dosificación es bifásico (dos intervalos consecutivos de administración), comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 a 28 días, en especial de 7 a 21 días y en particular de 7 a 14 días, la dosis de tapentadol  
35 en el primer intervalo de administración se sitúa en el intervalo de 50 mg±5% a 100 mg±5%, preferentemente dos veces al día (*bid*), y la dosis de tapentadol en el segundo intervalo de administración se sitúa en el intervalo de 100 mg±5% a 150 mg±5%, preferentemente dos veces al día (*bid*). Preferiblemente, el segundo intervalo de administración comienza de 2 a 11, en especial de 3 a 7 días después del inicio de la administración de tapentadol.

En otra realización preferente, el régimen de dosificación es trifásico (tres intervalos consecutivos de administración), comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 a 28 días, en especial de 7 a 21 días y en particular de 7 a 14 días, la dosis de tapentadol  
40 en el primer intervalo de administración se sitúa en el intervalo de 25 mg±5% hasta 100 mg±5%, preferentemente dos veces al día (*bid*), la dosis de tapentadol en el segundo intervalo de administración se sitúa en el intervalo de 50 mg±5% hasta 150 mg±5%, preferentemente dos veces al día (*bid*) y la dosis de tapentadol en el tercer intervalo de administración se sitúa en el intervalo de 100 mg±5% a 200 mg±5%, preferiblemente dos veces al día (*bid*).  
45 Preferentemente, el segundo intervalo de administración comienza de 2 a 11, en especial de 3 a 7 días después del inicio de la administración de tapentadol y el tercer intervalo de administración comienza de 5 a 22, en especial de 6 a 14 días después del inicio de la administración de tapentadol.

En todavía otra realización preferente, el régimen de dosificación es tetrafásico (cuatro intervalos consecutivos de administración), comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 a 28 días, en especial de 7 a 21 días y en particular de 14 a 21 días, la  
50 dosis de tapentadol en el primer intervalo de administración se sitúa en el intervalo de 25 mg±5% a 100 mg±5%, preferiblemente dos veces al día (*bid*), la dosis de tapentadol en el segundo intervalo de administración se sitúa en el intervalo de 50 mg±5% a 150 mg±5%, preferiblemente dos veces al día (*bid*), la dosis de tapentadol en el tercer intervalo de administración se sitúa en el intervalo de 100 mg±5% a 200 mg±5%, preferiblemente dos veces al día (*bid*) y la dosis de tapentadol en el cuarto intervalo de administración se sitúa en el intervalo de 150 mg±5% hasta 250  
55 mg±5%, preferiblemente dos veces al día (*bid*). Preferiblemente, el segundo intervalo de administración comienza de 2 a 11, en especial de 3 a 7 días después del inicio de la administración de tapentadol, el tercer intervalo de administración

comienza de 5 a 16, en especial de 6 a 14 días después del inicio de la administración de tapentadol y el cuarto intervalo de administración comienza de 8 a 22, en especial de 9 a 14 días después del inicio de la administración de tapentadol.

5 En aún otra realización preferente, el régimen de dosificación es pentafásico (cinco intervalos consecutivos de administración), comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 a 28 días, en especial de 7 a 21 días y en particular de 14 a 21 días, la dosis de tapentadol en el primer intervalo de administración se sitúa en el intervalo de 25 mg±5% a 50 mg±5%, preferiblemente dos veces al día (*bid*), la dosis de tapentadol en el segundo intervalo de administración se sitúa en el intervalo de 50 mg±5% a 100 mg±5%, preferiblemente dos veces al día (*bid*), la dosis de tapentadol en el tercer intervalo de administración se sitúa en el intervalo de 100 mg±5% a 150 mg±5%, preferiblemente dos veces al día (*bid*), la dosis de tapentadol en el cuarto intervalo de administración se sitúa en el intervalo de 150 mg±5% a 200 mg±5%, preferiblemente dos veces al día (*bid*) y la dosis de tapentadol en el quinto intervalo de administración se sitúa en el intervalo de 200 mg±5% a 250 mg±5%, preferiblemente dos veces al día (*bid*). Preferiblemente, el segundo intervalo de administración comienza de 2 a 11, en especial de 3 a 7 días después del inicio de la administración de tapentadol, el tercer intervalo de administración comienza de 5 a 16, en especial de 6 a 14 días después del inicio de la administración de tapentadol, el cuarto intervalo de administración comienza de 8 a 22, en especial de 9 a 14 días después del inicio de la administración de tapentadol y el quinto intervalo de administración comienza de 11 a 27, en especial de 12 a 17 días después del inicio de la administración de tapentadol.

20 Las dosis individuales a administrar pueden serlo mediante una unidad de administración individual que contiene la dosis completa o mediante una pluralidad de unidades de administración, cada una conteniendo una parte de la dosis completa. Por ejemplo, una dosis de 100 mg de tapentadol puede ser administrada ya sea en una tableta que contiene 100 mg ó en dos tabletas cada una con 50 mg.

El método para tratar el dolor, preferiblemente el dolor crónico, según la invención sigue un régimen de titulación. Preferiblemente, el método comprende administrar a un individuo que lo necesite,

- 25
- una dosis **a** de tapentadol, preferiblemente una vez (*sid*), dos veces (*bid*) o tres veces al día (*tid*) durante un primer intervalo de administración y
  - una dosis **b** de tapentadol, preferiblemente una vez (*sid*), dos veces (*bid*) o tres veces al día (*tid*) durante un segundo intervalo de administración tras el primer intervalo de administración,

siendo la dosis **a** < la dosis **b**.

30 Preferentemente, el primer intervalo de administración y el segundo intervalo de administración se prolongan, independientemente entre sí, al menos 1 día, en especial al menos 2 días y en particular al menos 3 días.

Preferentemente, el tapentadol se administra oralmente. Preferiblemente, el tapentadol se administra dos veces al día (*bid*). Preferiblemente, la dosis **a** se sitúa en el intervalo del 10 al 90% en peso de la dosis **b**, en especial del 20 al 80% en peso, en particular del 45 al 70% en peso.

35 En una realización preferente, el método según la invención además comprende administrar oralmente la dosis **c** de tapentadol una vez (*sid*), dos veces (*bid*) o tres veces al día (*tid*) durante un tercer intervalo de administración tras el segundo intervalo de administración, siendo la dosis **b** < la dosis **c**. Preferiblemente, la dosis **a** se sitúa en el intervalo del 10 al 65% en peso de la dosis **c**, en especial del 20 al 55% en peso, y la dosis **b** se sitúa en el intervalo del 35 al 90% en peso de la dosis **c**, en especial del 45 al 80% en peso.

40 En otra realización preferente, el método según además comprende administrar oralmente la dosis **d** de tapentadol una vez (*sid*), dos veces (*bid*) o tres veces al día (*tid*) durante un cuarto intervalo de administración tras el tercer intervalo de administración, siendo la dosis **c** < la dosis **d** (o la dosis **c** > la dosis **d**). Preferiblemente, la dosis **a** se sitúa en el intervalo del 10 al 55% en peso de la dosis **d**, en especial del 15 al 50% en peso, la dosis **b** se sitúa en el intervalo del 35 al 75% en peso de la dosis **d**, en especial del 40 al 70% en peso y la dosis **c** se sitúa en el intervalo del 60 al 95% en peso de la dosis **d**, en especial del 65 al 90% en peso.

45 En aún otra realización preferente adicional, el método según la invención además comprende administrar oralmente la dosis **e** de tapentadol una vez (*sid*), dos veces (*bid*) o tres veces al día (*tid*) durante un quinto intervalo de administración tras el cuarto intervalo de administración, siendo la dosis **d** < la dosis **e** (donde la dosis **d** > la dosis **e**). Preferiblemente, la dosis **a** se sitúa en el intervalo del 10 al 30% en peso de la dosis **e**, en especial del 15 al 25% en peso, la dosis **b** se sitúa en el intervalo del 30 al 50% en peso de la dosis **e**, en especial del 35 al 45% en peso, la dosis **c** se sitúa en el intervalo del 50 al 70% en peso de la dosis **e**, en especial del 55 al 65% en peso y la dosis **d** se sitúa en el intervalo del 70 al 90% en peso de la dosis **e**, en especial del 75 al 85% en peso.

Preferentemente, el primer intervalo, el segundo intervalo, el tercer intervalo opcional, el cuarto intervalo opcional y el quinto intervalo opcional de administración comprenden, independientemente entre sí, de 1 a 21 días, en especial de 2 a 14 días.

55 Preferentemente, el método según la invención comprende administrar

- 5
- (i) una dosis **a** de tapentadol una vez (*sid*), dos veces (*bid*) o tres veces al día (*tid*) durante un primer intervalo de administración de al menos 2 días, preferiblemente de al menos 3 días,
  - (ii) una dosis **b** de tapentadol una vez (*sid*), dos veces (*bid*) o tres veces al día (*tid*) durante un segundo intervalo de administración de al menos 2 días, preferiblemente de al menos 3 días, después del primer intervalo de administración,
  - (iii) opcionalmente, la dosis **c** de tapentadol una vez (*sid*), dos veces (*bid*) o tres veces al día (*tid*) durante un tercer intervalo de administración de al menos 2 días, preferiblemente de al menos 3 días, después del segundo intervalo de administración,
  - 10 (iv) opcionalmente, la dosis **d** de tapentadol una vez (*sid*), dos veces (*bid*) o tres veces al día (*tid*) durante un cuarto intervalo de administración de al menos 2 días, preferiblemente de al menos 3 días, después del tercer intervalo de administración, y
  - (v) opcionalmente, la dosis **e** de tapentadol una vez (*sid*), dos veces (*bid*) o tres veces al día (*tid*) durante un quinto intervalo de administración de al menos 2 días, preferiblemente de al menos 3 días, después del cuarto intervalo de administración.

15 Preferiblemente, el número de administraciones al día está armonizado, es decir, cuando durante el primer intervalo de administración el tapentadol se administra dos veces al día (*bid*), durante el segundo intervalo de administración el tapentadol preferiblemente también se administra dos veces al día (*bid*), esto es no una vez (*sid*) ni tres veces al día (*tid*).

20 En una realización preferente del método según la invención, la dosis **a**, la dosis **b**, la dosis opcional **c**, la dosis opcional **d** y la dosis opcional **e** se seleccionan independientemente de forma que la dosis diaria de tapentadol cada día de cada intervalo de administración se sitúa en el intervalo de 20 a 550 mg, en especial de 30 a 530 mg y en particular de 40 a 510 mg.

De forma particularmente preferente, el método según la invención comprende administrar oralmente

- 25
- (i) una dosis **a** de tapentadol dos veces al día (*bid*) durante un primer intervalo de administración de al menos  $\alpha$  días consecutivos,
  - (ii) una dosis **b** de tapentadol dos veces al día (*bid*) durante un segundo intervalo de administración de al menos  $\beta$  días consecutivos después del primer intervalo de administración,
  - (iii) opcionalmente, la dosis **c** de tapentadol dos veces al día (*bid*) durante un tercer intervalo de administración de al menos  $\chi$  días consecutivos después del segundo intervalo de administración,
  - 30 (iv) opcionalmente, la dosis **d** de tapentadol dos veces al día (*bid*) durante un cuarto intervalo de administración de al menos  $\delta$  días consecutivos después del tercer intervalo de administración, y
  - (v) opcionalmente, la dosis **e** de tapentadol dos veces al día (*bid*) durante el quinto intervalo de administración de al menos  $\epsilon$  días consecutivos después del cuarto intervalo de administración;

35 donde **a**, **b**, **c**, **d**, **e** y  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\chi$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  satisfacen cualquier requerimiento seleccionado de entre el grupo de requerimientos  $P_{1-9}$ ,  $Q_{1-9}$ ,  $R_{1-9}$  y  $S_{1-9}$  tal como se han descrito anteriormente.

40 En una realización particularmente preferente, los sujetos inician el tratamiento con tapentadol administrado oralmente dos veces diariamente (*bid*) a una dosis de 50 mg $\pm$ 5%. Después de 3 días, la dosis se incrementa hasta 100 mg $\pm$ 5%. Esta es la dosis mínima de continuación. A discreción del sujeto, la titulación ascendente puede entonces sucederse a un mínimo de intervalos de 3 días (6 días consecutivos) en incrementos de 50 mg $\pm$ 5%. Preferentemente la dosis máxima permitida es de 250 mg $\pm$ 5%. A discreción del sujeto, la titulación descendente (preferiblemente no por debajo de la dosis mínima) también está permitida empleando los mismos decrementos sin un tiempo de restricción.

45 En todavía otra realización particularmente preferente, los sujetos inician el tratamiento con tapentadol administrado oralmente dos veces diariamente (*bid*) a una dosis de 50 mg $\pm$ 5%. Después de 3 días, la dosis se incrementa hasta 100 mg $\pm$ 5%. Esta es la dosis mínima de continuación. El sujeto permanece con la dosis de 100 mg $\pm$ 5% durante los siguientes 4 días. Posteriormente, a discreción del sujeto, puede sucederse una titulación ascendente a un mínimo de intervalos de 3 días (6 dosis consecutivas) en incrementos de 50 mg $\pm$ 5%. La dosis máxima permitida es preferiblemente 250 mg $\pm$ 5%. A discreción del sujeto, la titulación descendente (preferiblemente no por debajo de la dosis mínima) es también permitida usando los mismos decrementos sin una restricción de tiempo.

50 Las dos realizaciones anteriores son particularmente útiles para el tratamiento del dolor crónico, especialmente causado por osteoartritis (de cadera o rodilla), lumbalgia, neuropatía periférica diabética dolorosa (DPN) y dolor maligno.

En otra realización particularmente preferente, los sujetos inician el tratamiento con tapentadol administrado oralmente dos veces diariamente (*bid*) a una dosis de 100 mg $\pm$ 5%. Esta es la dosis mínima de continuación. A discreción del

sujeto, puede sucederse una titulación ascendente a intervalos mínimos de 3 días (6 dosis consecutivas) en incrementos de 50 mg±5%. La dosis máxima permitida es preferiblemente 250 mg±5%. A discreción del sujeto, la titulación descendente (preferiblemente no por debajo de la dosis mínima) es también permitida usando los mismos decrementos sin un tiempo de restricción.

5 Esta realización es particularmente útil para el tratamiento del dolor crónico, especialmente del dolor crónico relacionado con tumores malignos.

10 Preferentemente, la dosis inicial usual es 50 mg de tapentadol de liberación prolongada (PR) dos veces al día (*bid*). Los pacientes se titulan individualmente hasta la dosis óptima individual, la cual se define como aquella que proporciona una mejora significativa del dolor con efectos secundarios aceptables para la percepción del paciente (máximo beneficio terapéutico). Se puede desarrollar una titulación ascendente a intervalos en incrementos de 50 mg de tapentadol de liberación prolongada (PR) dos veces al día (*bid*). La titulación descendente debe aplicar los mismos decrementos. La dosis debe ser la dosis más baja que proporciona alivio del dolor. El tapentadol puede administrarse con o sin alimento.

15 Preferentemente, la dosis inicial usual es 50 mg de tapentadol de liberación prolongada (PR) dos veces al día (*bid*). Los pacientes son individualmente titulados a la dosis individual óptima, la cual se define como aquella que proporciona una mejora significativa del dolor con efectos secundarios aceptables para la percepción del paciente (máximo beneficio terapéutico). Puede sucederse una titulación ascendente a un mínimo de intervalos de 3 días (6 dosis consecutivas) en incrementos de 50 mg de de tapentadol liberación prolongada (PR) dos veces al día (*bid*). Puede realizarse una titulación descendente usando los mismos decrementos sin un tiempo de restricción. La dosis usada debe ser la dosis más baja que proporciona alivio del dolor. La dosis máxima es 250 mg de tapentadol de liberación prolongada (PR) dos veces al día (*bid*). El tapentadol puede ser administrado con o sin alimento.

20 En otra realización preferente del método según la invención, la dosis **a**, la dosis **b**, la dosis opcional **c**, la dosis opcional **d** y la dosis opcional **e** se seleccionan independientemente de forma que la concentración en suero media de tapentadol está en el intervalo de 0,1 a 10.000 ng/ml, en especial de 1,0 a 9.000 ng/ml, en particular de 2,0 a 8.000 ng/ml, con especial preferencia de 3,0 a 1.000 ng/ml y con total preferencia de 5,0 a 300 ng/ml, en cualquier momento excepto en la fase inicial de uno, dos o tres días.

En una realización preferente del método según la invención,

- el tapentadol se administra preferiblemente dos veces al día (*bid*) durante un primer intervalo de administración de  $\alpha$  días, proporcionando después de 24 horas una concentración media en suero  $C_\alpha$  de tapentadol;
- 30 – después se administra tapentadol, preferiblemente dos veces al día (*bid*), durante un segundo intervalo de administración de  $\beta$  días después del primer intervalo de administración, proporcionando después de 24 horas una concentración en suero media  $C_\beta$  de tapentadol;
- después, opcionalmente, el tapentadol se administra, preferiblemente dos veces al día (*bid*), durante un tercer intervalo de administración de  $\chi$  días después del segundo intervalo de administración, proporcionando después de 24 horas una concentración en suero media  $C_\chi$  de tapentadol;
- 35 – después, opcionalmente, el tapentadol se administra, preferiblemente dos veces al día (*bid*), durante un cuarto intervalo de administración de  $\delta$  días después del tercer intervalo de administración, proporcionando después de 24 horas una concentración en suero media  $C_\delta$  de tapentadol; y,
- 40 – después, opcionalmente, el tapentadol se administra, preferiblemente dos veces al día (*bid*), durante el quinto intervalo de administración de  $\varepsilon$  días después del cuarto intervalo de administración, proporcionando después de 24 horas una concentración de suero media  $C_\varepsilon$  de tapentadol,

donde  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\chi$ ,  $\delta$ ,  $\varepsilon$  y  $C_\alpha$ ,  $C_\beta$ ,  $C_\chi$ ,  $C_\delta$ ,  $C_\varepsilon$ , satisfacen cualquier requerimiento seleccionado de entre el grupo de requerimientos  $T_{1-9}$ ,  $U_{1-9}$ ,  $V_{1-9}$  y  $W_{1-9}$ :

[ng/ml]	d	$T_1$	$T_2$	$T_3$	$T_4$	$T_5$	$T_6$	$T_7$	$T_8$	$T_9$
$C_\alpha = 9 \pm 75\%$	$\alpha$	$\geq 2$	$\geq 2$	$\geq 2$	$\geq 3$	$\geq 3$	$\geq 3$	$\geq 4$	$\geq 4$	$\geq 4$
$C_\beta = 18 \pm 75\%$	$\beta$	$\geq 2$	$\geq 2$	$\geq 3$	$\geq 3$	$\geq 3$	$\geq 4$	$\geq 4$	$\geq 4$	$\geq 5$
$C_\chi = 35 \pm 75\%$	$\chi$	$\geq 2$	$\geq 3$	$\geq 3$	$\geq 3$	$\geq 4$	$\geq 4$	$\geq 4$	$\geq 5$	$\geq 5$
$C_\delta = 55 \pm 75\%$	$\delta$	$0/\geq 2$	$0/\geq 3$	$0/\geq 3$	$0/\geq 3$	$0/\geq 4$	$0/\geq 4$	$0/\geq 4$	$0/\geq 5$	$0/\geq 5$
$C_\varepsilon = 69 \pm 75\%$	$\varepsilon$	$0/\geq 2$	$0/\geq 3$	$0/\geq 3$	$0/\geq 3$	$0/\geq 4$	$0/\geq 4$	$0/\geq 4$	$0/\geq 5$	$0/\geq 5$

[ng/ml]	d	U <sub>1</sub>	U <sub>2</sub>	U <sub>3</sub>	U <sub>4</sub>	U <sub>5</sub>	U <sub>6</sub>	U <sub>7</sub>	U <sub>8</sub>	U <sub>9</sub>
C <sub>α</sub> = 18±75%	α	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6
C <sub>β</sub> = 35±75%	β	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6	≥ 6
C <sub>χ</sub> = 55±75%	χ	0/≥ 2	0/≥ 2	0/≥ 3	0/≥ 4	0/≥ 4	0/≥ 5	0/≥ 5	0/≥ 6	0/≥ 6
C <sub>δ</sub> = 69±75%	δ	0/≥ 2	0/≥ 2	0/≥ 3	0/≥ 4	0/≥ 4	0/≥ 5	0/≥ 5	0/≥ 6	0/≥ 6
C <sub>ε</sub> = 90±75%	ε	0/≥ 2	0/≥ 2	0/≥ 3	0/≥ 4	0/≥ 4	0/≥ 5	0/≥ 5	0/≥ 6	0/≥ 6

[ng/ml]	d	V <sub>1</sub>	V <sub>2</sub>	V <sub>3</sub>	V <sub>4</sub>	V <sub>5</sub>	V <sub>6</sub>	V <sub>7</sub>	V <sub>8</sub>	V <sub>9</sub>
C <sub>α</sub> = 18±75%	α	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6
C <sub>β</sub> = 35±75%	β	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6	≥ 6
C <sub>χ</sub> = 69±75%	χ	0/≥ 2	0/≥ 3	0/≥ 3	0/≥ 4	0/≥ 4	0/≥ 5	0/≥ 5	0/≥ 6	0/≥ 6

[ng/ml]	d	W <sub>1</sub>	W <sub>2</sub>	W <sub>3</sub>	W <sub>4</sub>	W <sub>5</sub>	W <sub>6</sub>	W <sub>7</sub>	W <sub>8</sub>	W <sub>9</sub>
C <sub>α</sub> = 35±75%	α	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6
C <sub>β</sub> = 55±75%	β	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6	≥ 6
C <sub>χ</sub> = 69±75%	χ	0/≥ 2	0/≥ 3	0/≥ 3	0/≥ 4	0/≥ 4	0/≥ 5	0/≥ 5	0/≥ 6	0/≥ 6
C <sub>δ</sub> = 90±75%	δ	0/≥ 2	0/≥ 3	0/≥ 3	0/≥ 4	0/≥ 4	0/≥ 5	0/≥ 5	0/≥ 6	0/≥ 6

- 5 En además otras realizaciones preferentes, los márgenes de las concentraciones en suero C<sub>α</sub>, C<sub>β</sub>, C<sub>χ</sub>, C<sub>δ</sub>, C<sub>ε</sub> en las tablas anteriores son, en lugar de ±75%, ±67%, en especial ±50%, con especial preferencia ±40% ó ±35%, en particular ±30% ó ±25% y con total preferencia ±20%, ±15%, ±10% ó ±5%. Normalmente son necesarias aproximadamente 24 horas para alcanzar las condiciones de estado en un intervalo de administración dado cuando se incrementa (o reduce) la dosis de tapentadol desde la dosis administrada durante el intervalo de administración precedente hasta la dosis administrada durante el siguiente intervalo de administración.
- 10 Como ya se mencionó anteriormente, el régimen de dosificación total comprende una fase de titulación seguida de una fase de continuación. En una realización preferente, el régimen de dosificación total (fase de titulación + fase de continuación) incluye al menos 10 días consecutivos, en especial al menos 20 días consecutivos, en particular al menos 30 días consecutivos, con especial preferencia al menos 50 días consecutivos, con particular preferencia al menos 70 días consecutivos y con total preferencia al menos 90 días consecutivos.
- 15 En una realización preferente la administración total finaliza después de que la fase de titulación y la fase de continuación subsecuente han sido completadas, es decir, después que se implementa la fase de continuación, preferiblemente sin segunda fase de titulación (por ejemplo, titulación descendente, reducción de fármaco). En otras palabras, al final del régimen de dosificación total, la administración de tapentadol se termina preferiblemente una vez, es decir a partir de la dosis completa (dosis regular duradera) en la fase de continuación descendente hasta cero sin dosis intermedia alguna.
- 20 Sorprendentemente se ha encontrado que en el caso de finalizar el régimen de dosificación de tapentadol a largo plazo, la incidencia de los síntomas de abstinencia es moderada-media después de la discontinuación del fármaco, siendo significativamente inferiores en comparación con otros opioides como oxicodona. Así, apenas es necesaria una reducción del fármaco (titulación descendente) al final del régimen de dosificación total.
- 25 Otras realizaciones preferentes adicionales del método según la invención se describen mediante los aspectos adicionales de la invención.

30 La titulación de tapentadol es efectiva reduciendo la no continuación ocasionada por los efectos adversos mientras se mantienen las propiedades analgésicas del compuesto. Esto es particularmente así en caso de pacientes que previamente han tenido dificultades de tolerancia a un analgésico debido a sus efectos secundarios, por ejemplo somnolencia. Este resultado se basa en la proporción acumulativa de pacientes que abandonan el uso del agente debido a sus efectos secundarios adversos.

## Ejemplos

Los siguientes ejemplos describen la invención en mayor detalle y su objetivo es ilustrar la invención, pero sin limitarla.

### A) Ejemplo comparativo C-1 (sin titulación)

*Diseño:*

- 5 Un estudio de grupos paralelos multi-dosis doble ciego aleatorizado valora la eficacia y la seguridad de 3 dosificaciones de liberación prolongada de tapentadol (*bid*) (25 mg, 50 mg y 100 mg), en comparación con la liberación prolongada de oxicodona (*bid*) 20 mg y placebo durante 28 días en pacientes con osteoartritis articular de cadera y/o rodilla.

*Sujetos:*

Pacientes masculinos y femeninos de 40-75 años de edad.

- 10 375 pacientes, aleatorizados con placebo, opioide estándar, tapentadol.

*Régimen de tratamiento:*

Día 1 sólo dosis por la tarde

Día 2 – Día 28 *bid*

Día 29 sólo dosis por la mañana.

- 15 **B) Ejemplo comparativo C-2 (sin titulación)**

*Diseño:*

Un estudio de grupos paralelos multi-dosis doble ciego aleatorizado valora la eficacia y la seguridad de la liberación prolongada de tapentadol 25, 50 y 100 mg en comparación con liberación prolongada de placebo y tramadol a 100 mg en pacientes con lumbalgia crónica.

- 20 *Sujetos:*

Pacientes masculinos y femeninos de 18-75 años de edad con un historial de lumbalgia de al menos 6 meses que requieren tratamiento regular en al menos 60 de los últimos 90 días.

430 pacientes aleatorizados con placebo, liberación prolongada de 100 mg de tramadol, 3 dosificaciones de tapentadol.

*Régimen de tratamiento:*

- 25 Diariamente *bid* durante 28 días

### C) Ejemplo E-1 (titulación forzada - régimen estático)

*Diseño:*

- 30 Un estudio de grupos paralelos doble ciego aleatorizado valora la eficacia y la seguridad de dos regímenes de titulación de liberación prolongada de tapentadol (25 mg, 50 mg, 100 mg y 100 mg, 150 mg, 200 mg de base libre de tapentadol), vía oral dos veces al día (*bid*) en comparación con la liberación controlada de placebo y oxicodona (10 mg, 10 mg, 20 mg) en pacientes con dolor crónico debido a osteoartritis de rodilla.

*Sujetos:*

Pacientes masculinos y femeninos  $\geq 40$  años de edad con un diagnóstico de osteoartritis de rodilla.

*Régimen de tratamiento:*

- 35 Los pacientes iniciaron la dosis más baja de la fase de titulación durante los primeros 3 días y hasta la dosis intermedia el día 4. Los sujetos se mantuvieron en la dosis intermedia durante los siguientes 11 días. Después de estos 11 días, los pacientes iniciaron la fase de mantenimiento y recibieron la dosis más alta de cada régimen durante los 14 días restantes. Los sujetos que no pudieron tolerar las dosis más altas después de haber recibido tal dosis durante al menos 3 días, se titularon de forma descendente a la dosis intermedia. La titulación descendente se permitió sólo una vez durante la fase de mantenimiento de la dosis fija.
- 40

### D) Ejemplo E-2 (titulación forzada - régimen estático)

*Diseño:*

Un estudio de grupos paralelos doble ciego aleatorizado compara la eficacia y la seguridad de dos regímenes de titulaciones de liberación prolongada de tapentadol (25 mg–50 mg–100 mg y 100 mg–150 mg–200 mg) vía oral dos veces al día (*bid*) y de liberación prolongada de tramadol (100 mg–150 mg–200 mg) p.o. *bid* a placebo en pacientes de dolor crónico moderado a severo por lumbalgia.

5 **Sujetos:**

Pacientes masculinos y femeninos  $\geq 18$  años de edad con un diagnóstico de lumbalgia de al menos 3 meses.

*Régimen de tratamiento:*

10 Los pacientes toman la primera dosis y continuaron con la dosis más baja en el régimen de tratamiento durante 3 días (es decir, 6 dosis). Después de la sexta dosis, los pacientes se titularon a la dosis intermedia durante 11 días (es decir, 22 días). La titulación ascendente fue obligatoria. Los pacientes que no pudieron tolerar la medicación de estudio, se eliminaron de éste. Después de la vigesimosegunda dosis, los pacientes se titulan a la dosis final de su régimen de tratamiento y continúan a esta dosis final durante 14 días.

**E) Modelación y Estimulación (M&S) para estimar la influencia de titulación de dosis con tapentadol en la incidencia de somnolencia.**

15 Se investigó usando modelación y estimulación PK/PD si la titulación de las dosis podría llevar a un beneficio en relación al desarrollo de eventos adversos. La estimación de la ventaja de la titulación de la dosis se basa en la somnolencia como indicador para los eventos adversos relacionados con los opioides típicos. También es uno de los eventos adversos más comúnmente originado y, por tanto, permite una modelación y simulación con suficiente confianza.

20 Las medidas de la concentración se tomaron a partir de los Ejemplos comparativos C-1 y C-2, ambos sin titulación de dosis. Los ejemplos E-1 y E-2 en las mismas indicaciones se usaron para calcular PK/PD bajo titulación de dosis. En todos los estudios se anotaron los eventos adversos.

25 Se construyó un modelo de población PK sobre todos los estudios usando NONMEM V 1.1 y un modelo PK/PD de población para la somnolencia con los estudios de los ejemplos E-1 y E-2. Las simulaciones se realizaron usando Trial Simulator 2.1, teniendo en cuenta el modelo PK/PD por somnolencia establecido para los datos a partir de los estudios de los ejemplos E-1 y E-2 y el modelo de población PK sin covarianza para los 4 estudios.

*Resultados de somnolencia de PK/PD:*

30 La Figura 5 (Tapentadol - observaciones de somnolencia vs concentración con ajuste polinomial de grado 2) y la Figura 6 (Tapentadol - observaciones de somnolencia vs concentración con un ajuste polinomial de grado 6) muestran claramente que, a pesar de dosificaciones y concentraciones claramente inferiores en los estudios de los ejemplos comparativos C-1 y C-2, los eventos adversos ocurren típicamente a una concentración muy inferior comparada con los estudios de los ejemplos E-1 y E-2, en los cuales se usó la titulación de dosis.

35 En la Figura 6 se observa que, en el intervalo de concentraciones donde aparece bastante somnolencia, las curvas para los estudios con y sin dosis de titulación se desplazan casi en paralelo, pero cambiaron a concentraciones inferiores cuando no se aplicó titulación. La curva descendente en el extremo de la regresión polinómica se debe a la falta de altas concentraciones, un fenómeno normalmente apreciado para altos grados polinómicos.

40 Debido a la similitud de las curvas y al número inferior de datos puntales de los estudios de los ejemplos comparativos C-1 y C-2, no se construyó un modelo para esta relación PK/PD. En su lugar, los números encontrados para los ejemplos E1 y E2 se adaptaron de manera que los resultados de la estimulación de los ejemplos comparativos C-1 y C-2 se parecieran a la curva de las Figuras 5 y 6.

Se emplearon las siguientes ecuaciones, obtenidas por modelación, para establecer la probabilidad de somnolencia con la dosis titulación:  $\text{Logit} = -3,4 + 0,000445 \cdot \text{Concentración}^{1,74}$ .

Para la dosis fija, se derivó la siguiente ecuación de la anterior en base a la Figura 5 y 6:  $\text{Logit} = -3,4 + 0,0009 \cdot \text{Concentración}^{1,74}$

45 La Figura 7 muestra una ilustración esquemática del régimen de titulación usado para el tapentadol en los estudios clínicos.

*Resultados de las simulaciones PK/PD:*

50 Se empleó el modelo PK de población, junto con la relación entre las concentraciones y las somnolencias para simular 2.000 pacientes, 1.000 pacientes con titulación de dosis (1 semana 58 mg, 1 semana 116 mg, 2 semanas 233 mg de tapentadol-HCl) y 1.000 pacientes sin dosis de titulación (4 semanas a 233 mg). Se estimó que la probabilidad en ambos diseños se basaría en preguntarle al sujeto si tenía somnolencia, tres veces al día durante siete días durante la 4ª semana de tratamiento. Los extremos no se tomaron en cuenta en los procedimientos de simulación.



5 Los resultados indican claramente que el número de episodios de somnolencia era muy inferior en el grupo con titulación de dosis. En total, el número de episodios de somnolencia en la última semana de tratamiento fue del 15,5% en el grupo con titulación de dosis contra el 33,2% en el grupo de dosis fija. La media de las concentraciones en cada una de las veces que se realiza la pregunta sobre la somnolencia era casi idéntica en los dos grupos de dosis. Cuando sólo se observa la última concentración en la última visita, la incidencia de la somnolencia es del 7,6% en el grupo de titulación de dosis, contra el 12,9% en el grupo de dosis fija.

10 En los estudios donde no se aplicó la titulación, la somnolencia ocurrió en un 4,3% de los pacientes a una dosis diaria total de 172 mg de tapentadol base (datos combinados a partir de ambos estudios). Sin embargo, en los estudios con la titulación forzada, la somnolencia ocurrió en un 6% de los pacientes a una dosis diaria total de 200 mg y en un 12% de los pacientes a una dosis total diaria de 400 mg de tapentadol base (datos combinados).

#### F) Comparación - titulación de oxycodona

La Figura 8 (oxycodona - observaciones de somnolencia vs concentración con ajuste lineal) indica que, cuando se administra oxycodona siguiendo el régimen de titulación del ejemplo E-1, no existe efecto comparable en la supresión de somnolencia.

#### 15 G) Concentraciones en suero de tapentadol

Las Figuras 9 A/B muestran un análisis matemático de la distribución de la concentración de tapentadol (ng/ml) después de la administración en los ensayos clínicos comparativos (ejemplos comparativos C-1 y C-2).

Las Figuras 10 A/B muestran un análisis matemático de la distribución de la concentración de tapentadol (ng/ml) después de la administración en los ensayos clínicos según la invención (ejemplos E-1 y E-2).

#### 20 H) Ejemplo E-3 (fin del régimen de administración)

25 Se evaluaron los síntomas de abstinencia a opioides después de un tratamiento a largo plazo (90 días) con liberación inmediata de tapentadol (IR) comparado con oxycodona IR en un ensayo fase III multicéntrico de dosis flexible con grupos paralelos, control activo, doble ciego, aleatorizado, en pacientes de lumbalgia crónica por osteoartritis de rodilla o cadera. Se aleatorizaron pacientes (N = 849) asignados en una relación 4:1 a una dosis flexible de tapentadol IR (50 o 100 mg/dosis; máximo 600 mg/día) u oxycodona IR (10 o 15 mg/dosis; máximo 90 mg/día) cada 4 a 6 horas. Los síntomas de abstinencia después de la discontinuación del opioide se examinaron usando los cuestionarios de Registro de Abstinencia de Opiode Clínico (COWS) y el Registro de Abstinencia de Opiode Subjetivo (SOWS). Basados en la valoración COWS, 2 a 4 días después del estudio, la medicación cesó, los pacientes que reportaron síntomas de abstinencia media a moderada fueron significativamente menos en el grupo de tapentadol IR (17%) que en el grupo de oxycodona IR (29%; nominal  $P < 0.05$  usando la prueba Cochran-Mantel-Haenszel). El registro SOWS de media total, 2 hasta 4 días después del último estudio de ingesta de fármaco, fue inferior para el grupo de tapentadol IR (6,9) que el grupo de oxycodona IR (8,7). El valor p correspondiente (análisis de modelo de varianza) no reveló diferencia significativa entre los grupos de tratamiento. Además, 5 o más días después del último estudio de ingesta del fármaco, el registro SOWS de media total era 6,3 para el grupo de tapentadol IR y 7,0 para el grupo de oxycodona IR (sin diferencia significativa). Estos hallazgos sugieren que, aunque existe una posibilidad de abstinencia, la necesidad de reducir el fármaco por ello es mínima.

30

35

## REIVINDICACIONES

1. Tapentadol para su utilización en el tratamiento del dolor, donde
  - se administra una dosis **a** de tapentadol durante un primer intervalo de administración y
  - se administra una dosis **b** de tapentadol durante un segundo intervalo de administración después del primer intervalo de administración,
 siendo la dosis **a** < la dosis **b**.
2. Tapentadol según la reivindicación 1, donde la dosis **a** y la dosis **b** de tapentadol se administran una vez al día (*sí/d*), dos veces al día (*bid*) o tres veces al día (*tid*).
3. Tapentadol según la reivindicación 1 o 2, donde la dosis **a** está dentro del intervalo del 10 al 90% en peso de la dosis **b**.
4. Tapentadol según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde se administra una dosis **c** de tapentadol durante un tercer intervalo de administración después del segundo intervalo de administración, siendo la dosis **b** < la dosis **c**.
5. Tapentadol según la reivindicación 4, donde la dosis **a** está dentro del intervalo del 10 al 65% en peso de la dosis **c** y donde la dosis **b** está dentro del intervalo del 35 al 90% en peso de la dosis **c**.
6. Tapentadol según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la dosis **a**, la dosis **b** y la dosis opcional **c** se seleccionan independientemente de forma que la dosis diaria de tapentadol está siempre dentro del intervalo de 20 a 550 mg.
7. Tapentadol según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la dosis **a** está por debajo de la dosis farmacéuticamente efectiva de tapentadol para tratar el dolor.
8. Medicamento que comprende:
  - al menos una unidad de administración **A** que contiene una dosis **a** de tapentadol y
  - al menos una unidad de administración **B** que contiene una dosis **b** de tapentadol, donde dosis **a** < dosis **b**,
 para su utilización en el tratamiento del dolor, siendo administradas dicha o dichas unidades de administración **A** durante un primer intervalo de administración de al menos un día y siendo administradas dicha o dichas unidades de administración **B** durante un segundo intervalo de administración de al menos un día después del primer intervalo de administración.
9. Medicamento según la reivindicación 8, caracterizado porque la dosis **a** está dentro del intervalo del 10 al 90% en peso de la dosis **b**.
10. Medicamento según las reivindicaciones 8 o 9, caracterizado porque además comprende al menos una unidad de administración **C** que contiene una dosis **c** de tapentadol, siendo dosis **b** < dosis **c**, siendo administrada dicha o dichas unidades de administración **C** durante un tercer intervalo de administración de al menos un día después del segundo intervalo de administración.
11. Medicamento según la reivindicación 10, caracterizado porque la dosis **a** está dentro del intervalo del 10 al 65% en peso de la dosis **c** y porque la dosis **b** está dentro del intervalo del 35 al 90% en peso de la dosis **c**.
12. Medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, caracterizado porque la dosis **a**, la dosis **b** y la dosis opcional **c** se sitúan, cada una independientemente, dentro del intervalo de 10 a 275 mg.
13. Medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, caracterizado porque la dosis **a** está por debajo de la dosis farmacéuticamente efectiva de tapentadol para tratar el dolor.
14. Medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, que comprende
  - (i) una pluralidad de unidades de administración **A** que contienen la dosis **a** de tapentadol,
  - (ii) una pluralidad de unidades de administración **B** que contienen la dosis **b** de tapentadol, y
  - (iii) opcionalmente, una pluralidad de unidades de administración **C** que contienen la dosis **c** de tapentadol;
 donde dicha pluralidad de unidades de administración **A** es administrada durante un primer intervalo de administración de al menos 2 días; dicha pluralidad de unidades de administración **B** es administrada durante un segundo intervalo de administración de al menos 2 días después del primer intervalo de administración; y

dicha pluralidad de unidades de administración **C** es administrada durante un tercer intervalo de administración de al menos 2 días después del segundo intervalo de administración.

15. Medicamento según la reivindicación 14, que comprende

(i) una pluralidad de unidades de administración **A** que contienen la dosis **a** de tapentadol,

5 (ii) una pluralidad de unidades de administración **B** que contienen la dosis **b** de tapentadol, y

(iii) opcionalmente, una pluralidad de unidades de administración **C** que contienen la dosis **c** de tapentadol;

donde dicha pluralidad de unidades de administración **A** es administrada oralmente dos veces al día (*bid*) durante un primer intervalo de administración de al menos  $\alpha$  días consecutivos, dicha pluralidad de unidades de administración **B** es administrada oralmente dos veces al día (*bid*) durante un segundo intervalo de administración de al menos  $\beta$  días consecutivos después del primer intervalo de administración, y dicha pluralidad de unidades de administración **C** es administrada oralmente dos veces al día (*bid*) durante un tercer intervalo de administración de al menos  $\chi$  días consecutivos después del segundo intervalo de administración;

10

donde **a**, **b**, **c**, y  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\chi$  satisfacen el requerimiento P, Q, R o S:

[mg]/[días] g]/ [jours]	P	Q	R	S
( <b>a</b> / $\alpha$ )	( $25 \pm 5\% / \geq 2$ )	( $50 \pm 5\% / \geq 2$ )	( $100 \pm 5\% / \geq 2$ )	( $100 \pm 5\% / \geq 2$ )
( <b>b</b> / $\beta$ )	( $50 \pm 5\% / \geq 2$ )	( $100 \pm 5\% / \geq 2$ )	( $150 \pm 5\% / \geq 2$ )	( $150 \pm 5\% / \geq 2$ )
( <b>c</b> / $\chi$ )	( $100 \pm 5\% / \geq 2$ )	( $150 \pm 5\% / \geq 0$ )	( $250 \pm 5\% / \geq 0$ )	( $200 \pm 5\% / \geq 0$ )

15

Figura 1

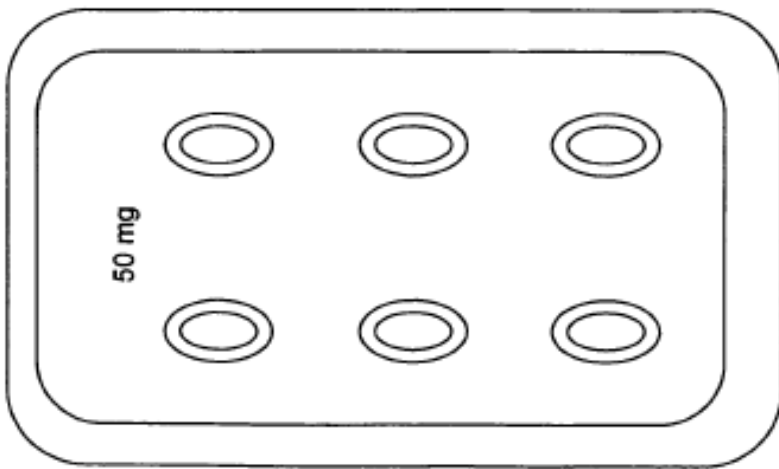
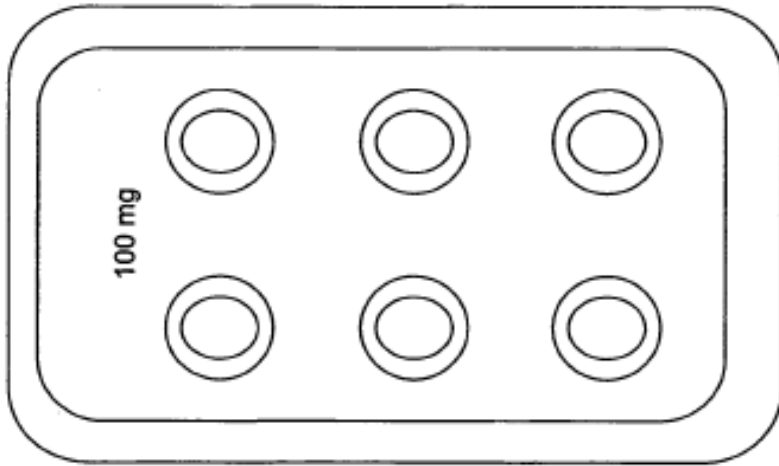
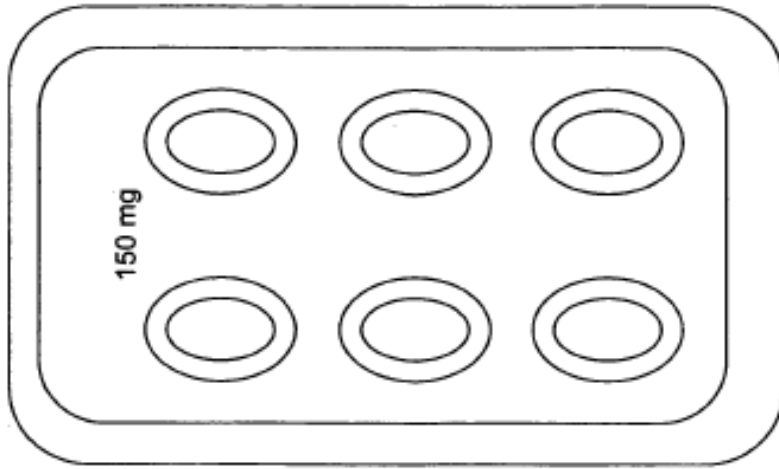


Figura 2

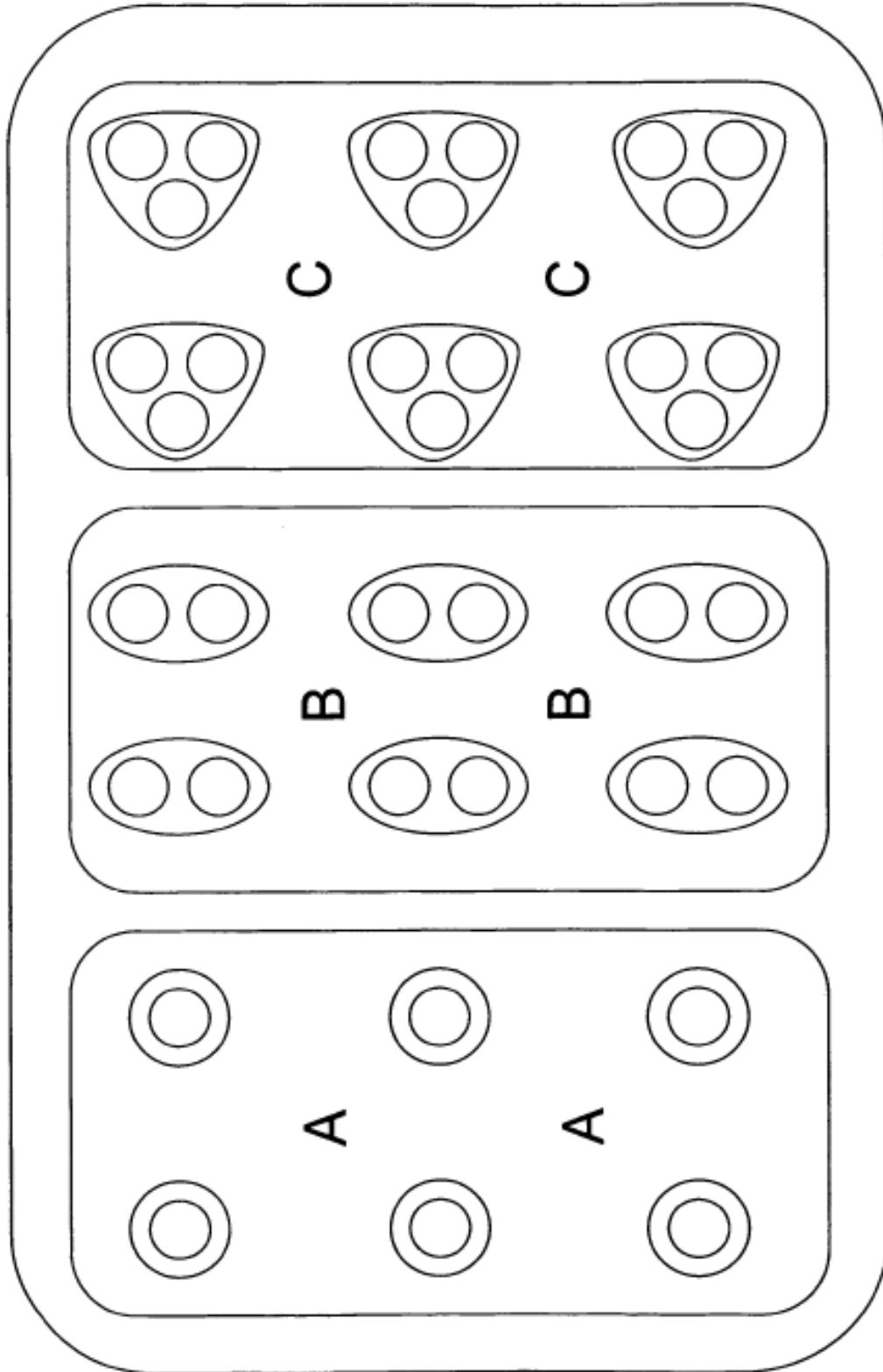


Figura 3

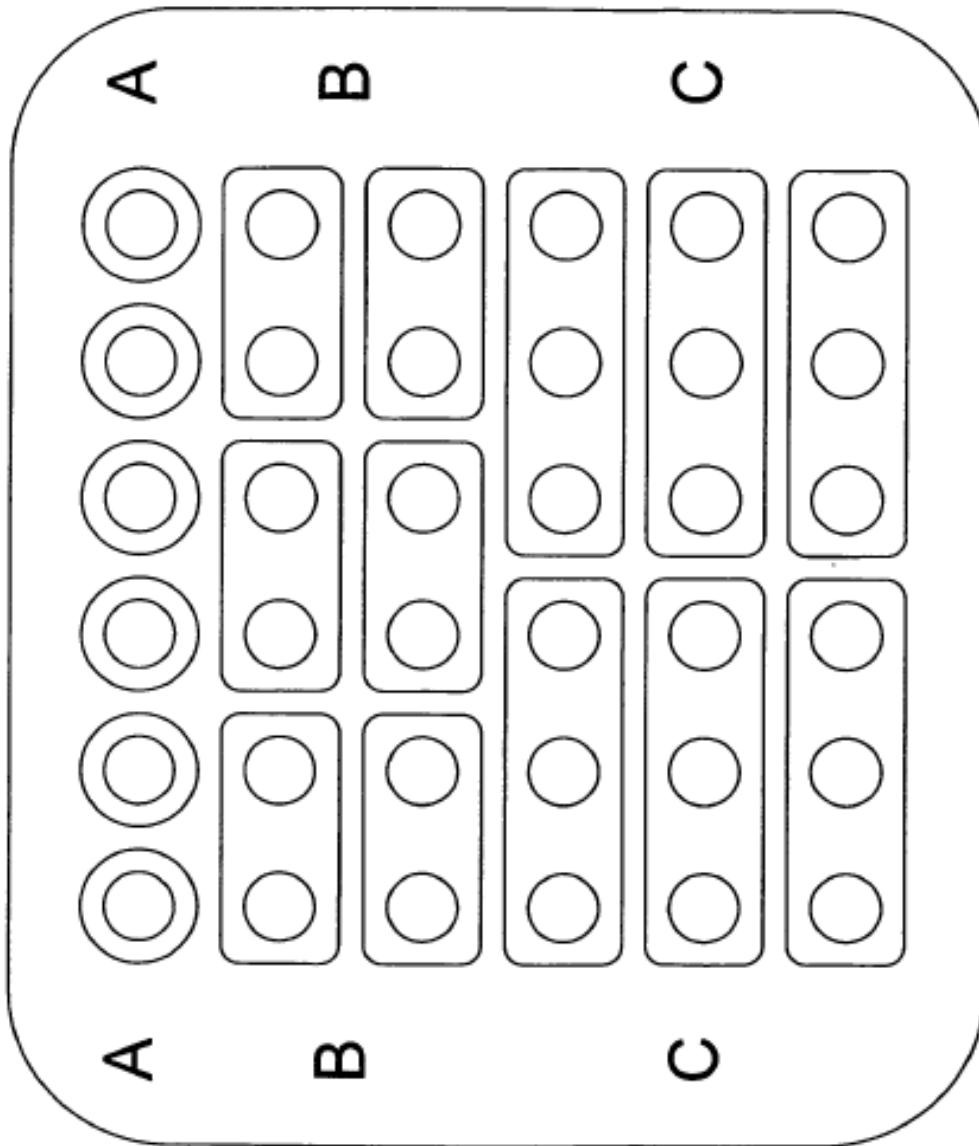


Figura 4

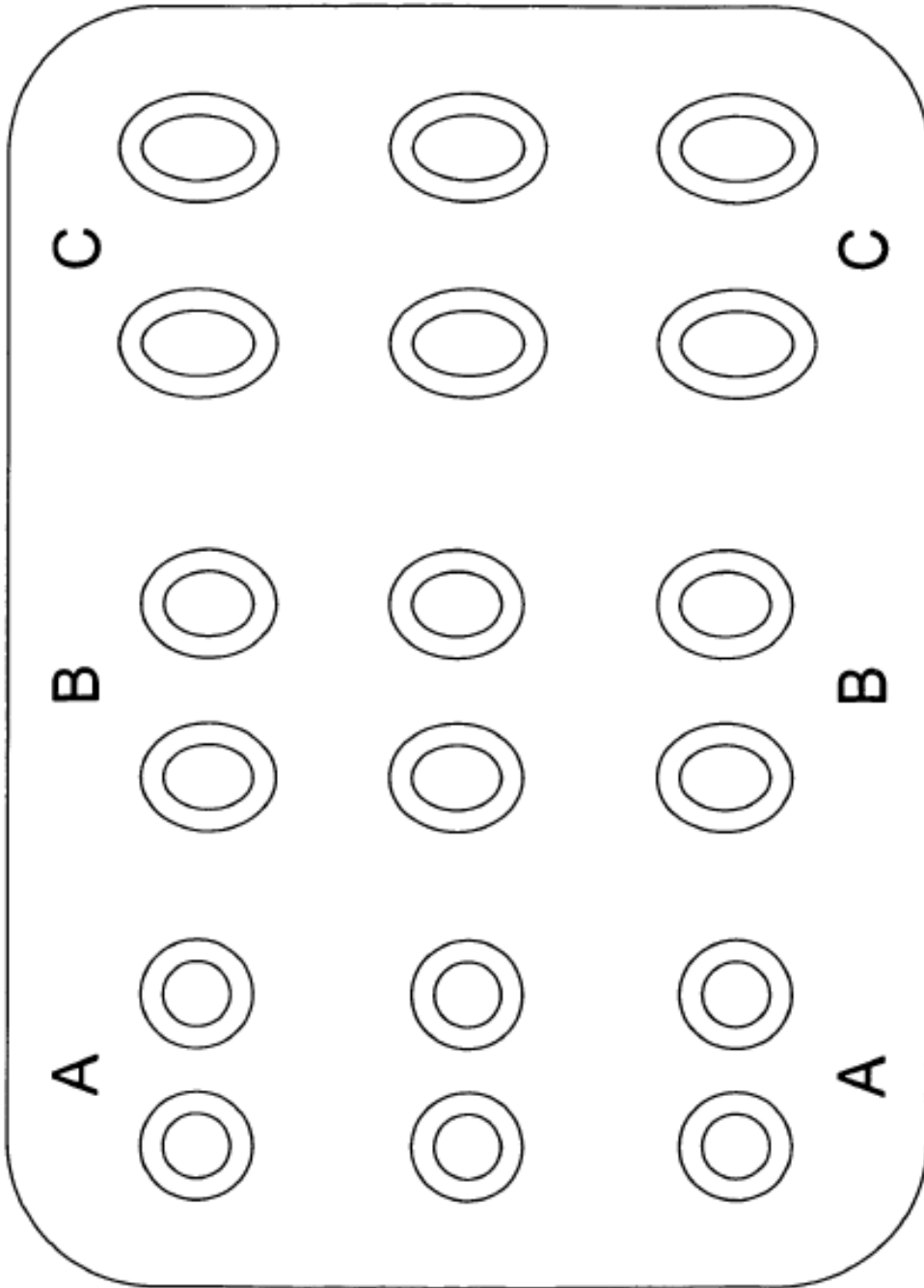


Figura 5

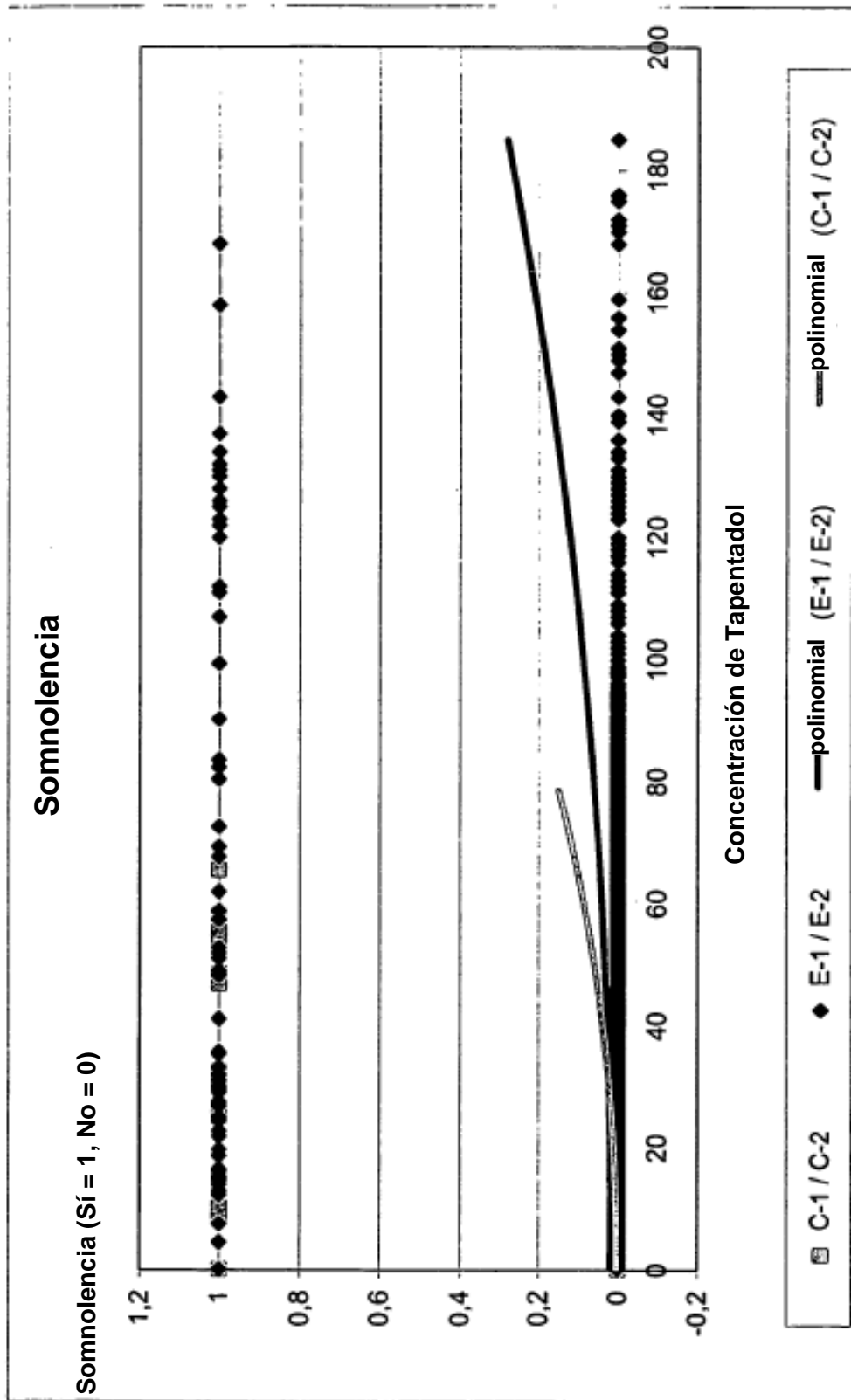




Figura 6

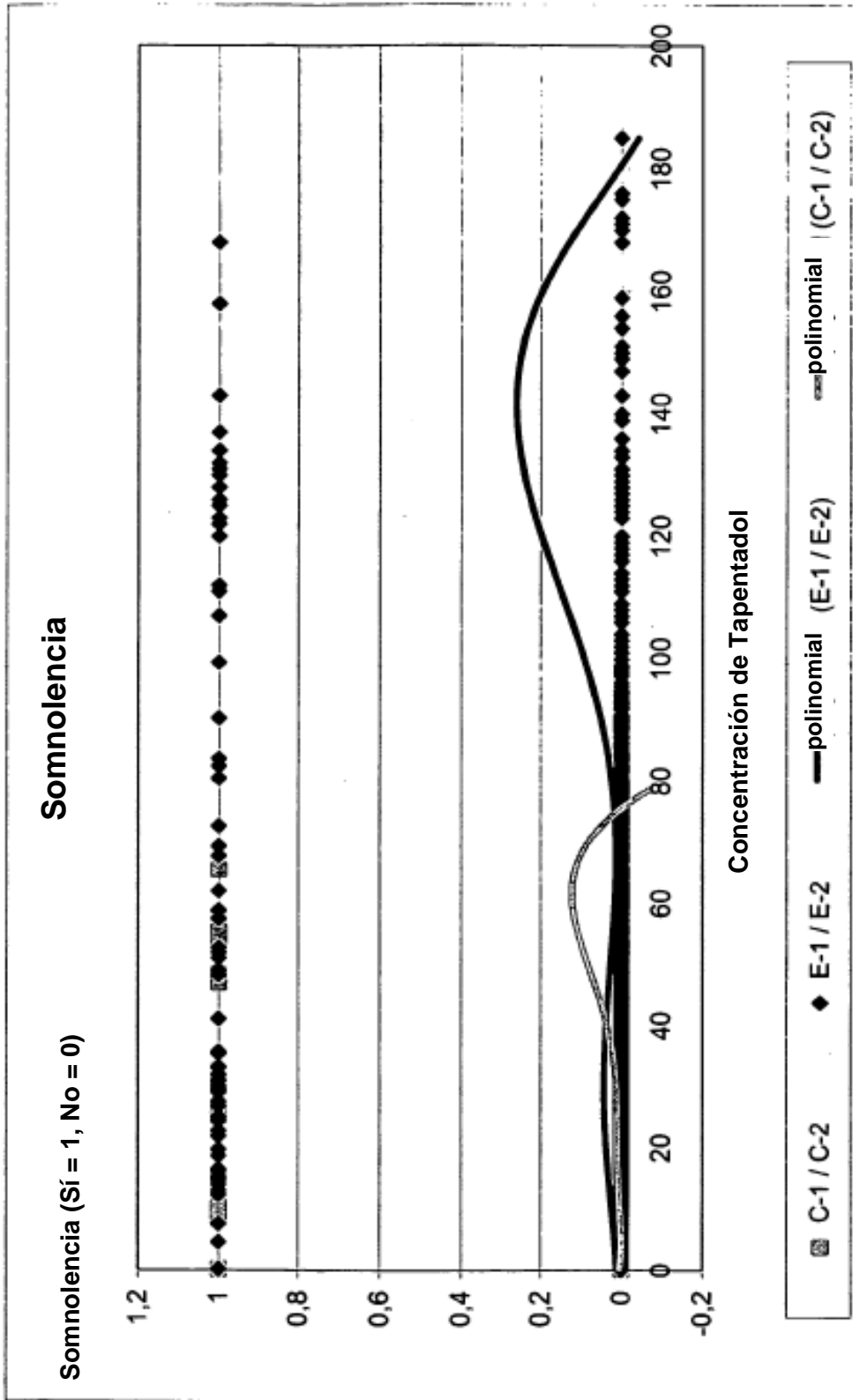
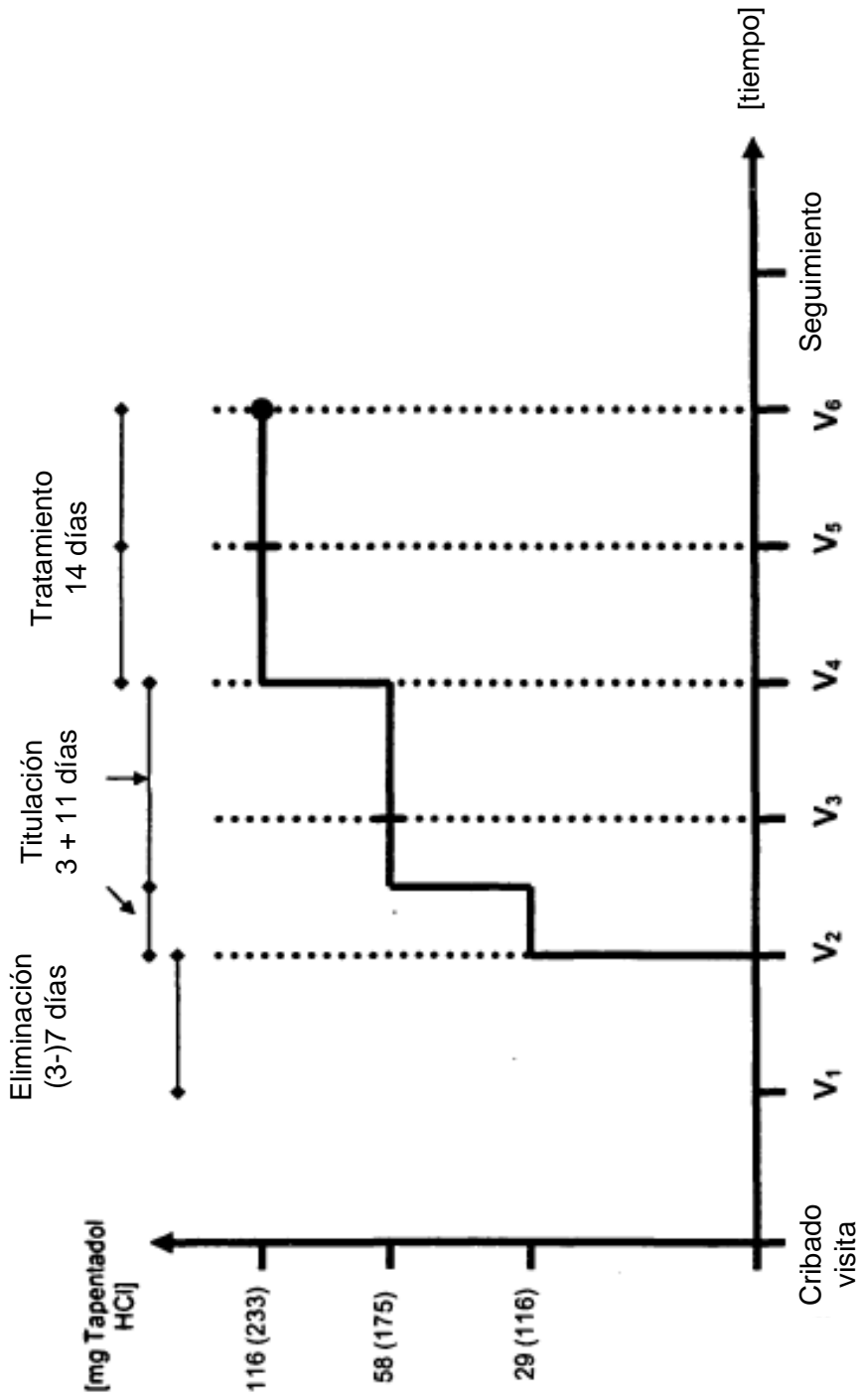


Figura 7



\* correspondiente a 25 (100): 50 (150): 100 (200) mg de base libre de Tapentadol

Figura 8

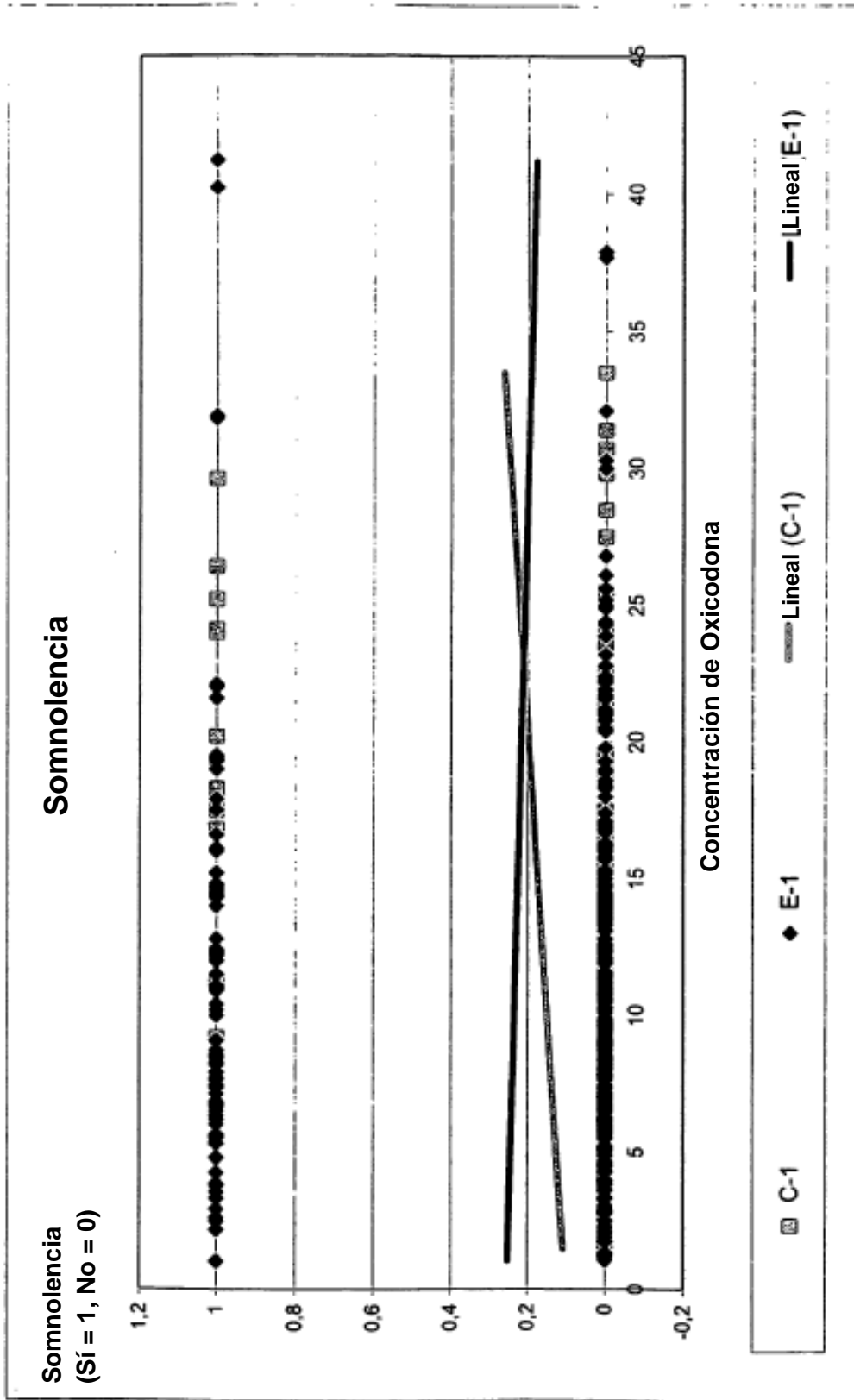


Figura 9 A

C-1

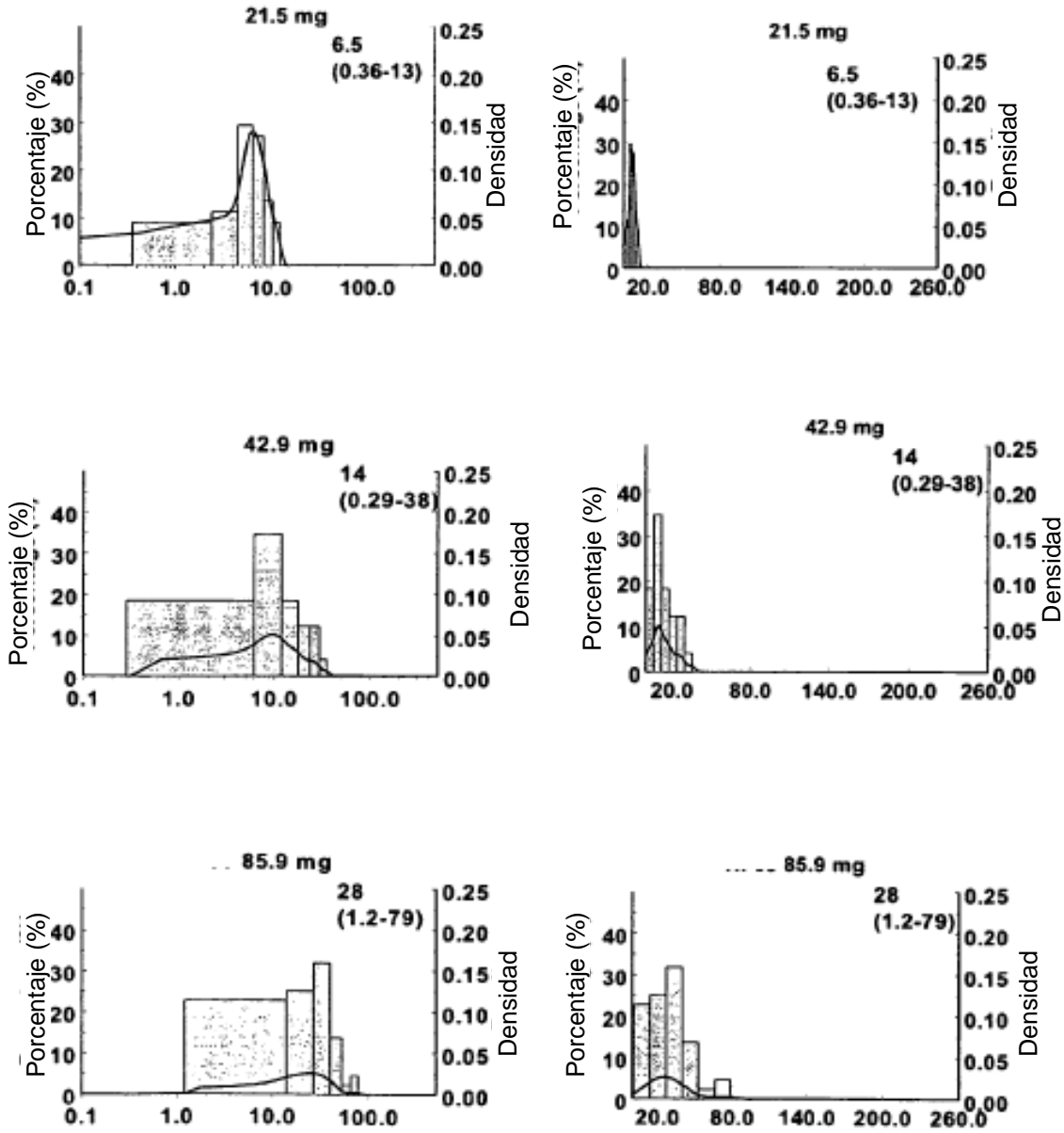


Figura 9 B

C-2

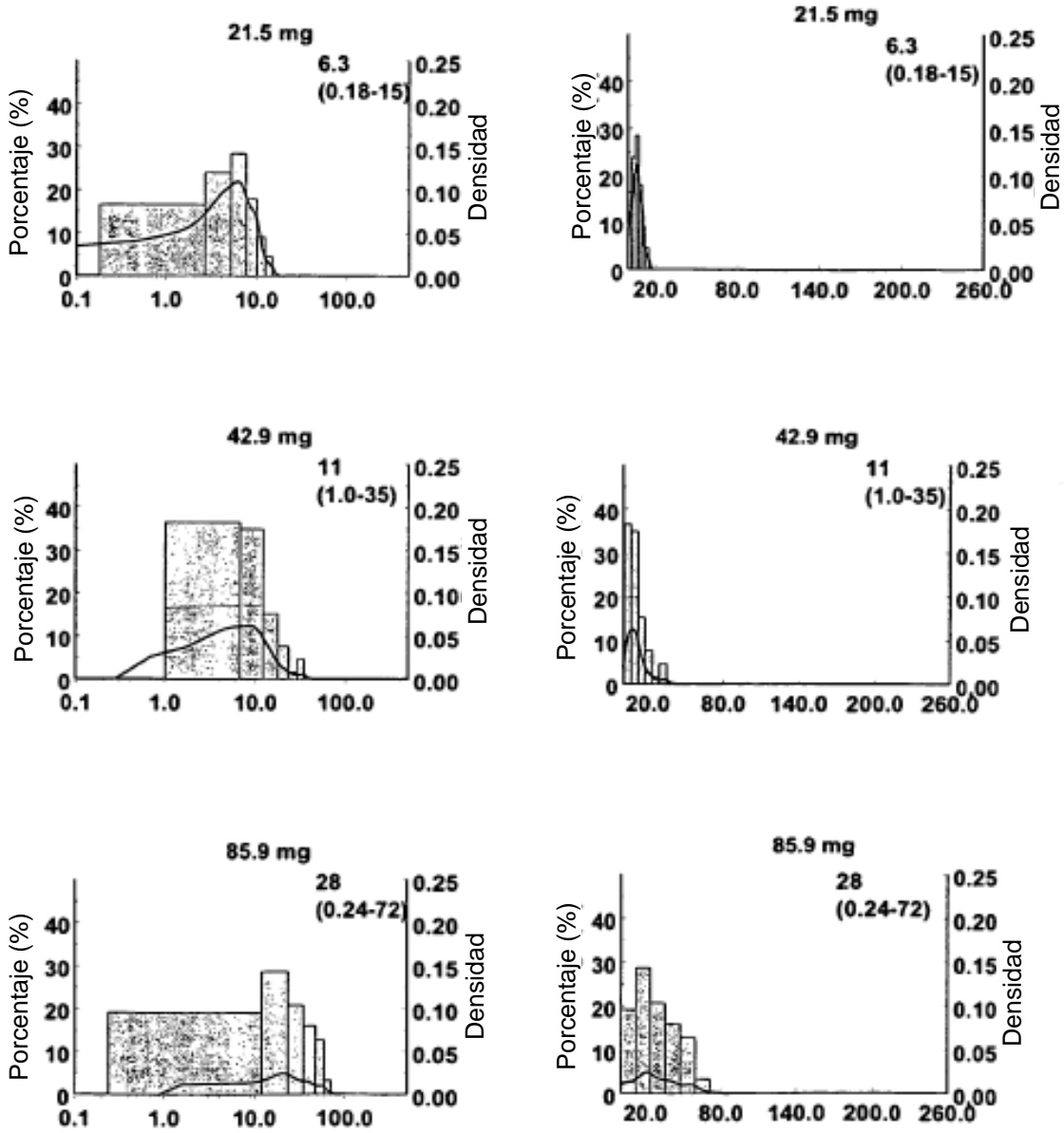


Figura 10 A

E-1

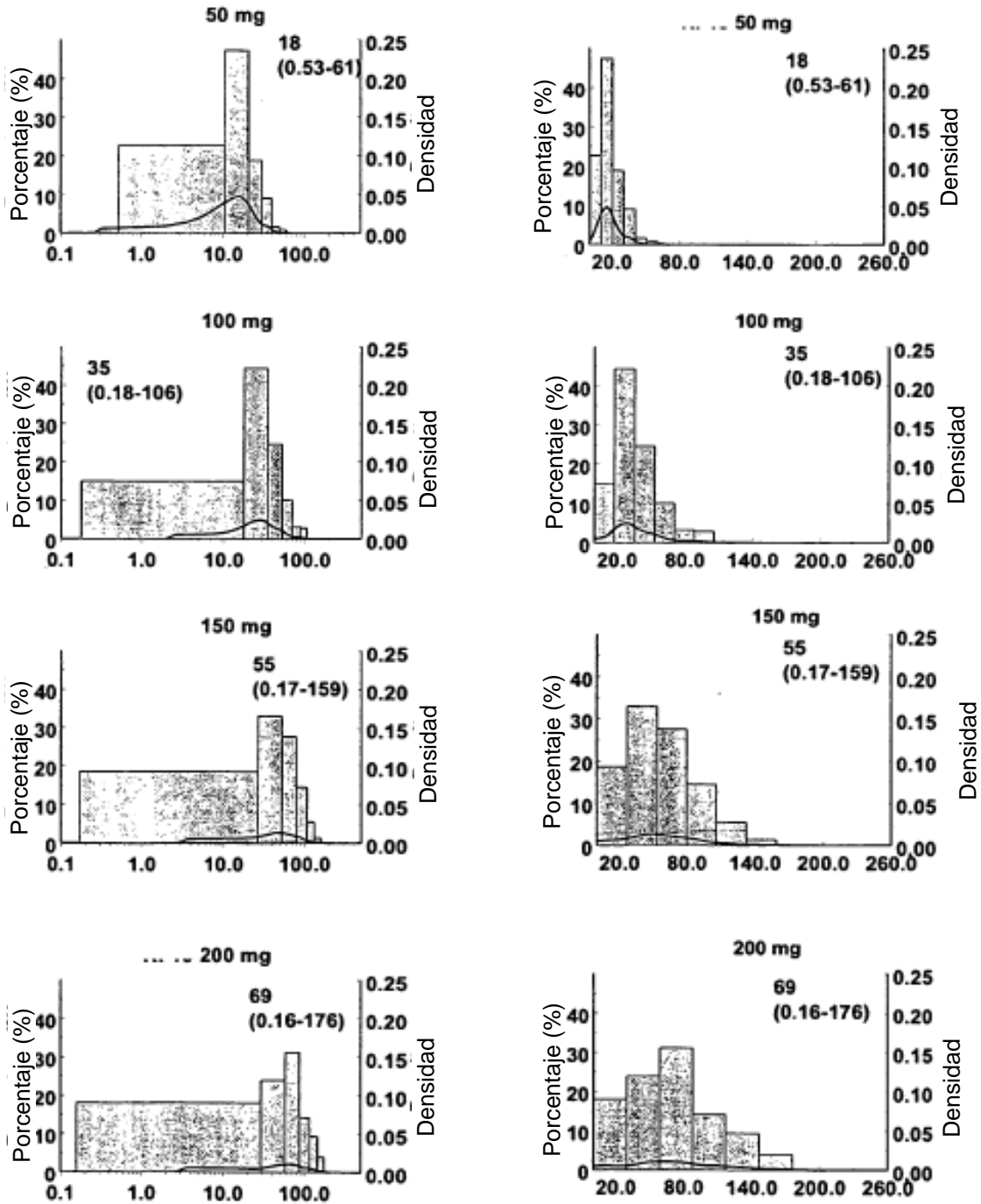


Figura 10 B

E-2

