

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 215**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2008** **E 08749015 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.12.2014** **EP 2148669**

54 Título: **Tapentadol para tratamiento del dolor debido a la artrosis**

30 Prioridad:

23.04.2007 DE 102007019417

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

05.02.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

LANGE, CLAUDIA y
ROMBOUT, FERDINAND

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 528 215 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

Tapentadol para tratamiento del dolor debido a la artrosis.

La invención se relaciona con el uso de tapentadol para el tratamiento del dolor debido a la artrosis.

5 La artrosis (*Osteoarthritis, Arthrosis deformans*) es la enfermedad humana de las articulaciones más común. Se trata de una enfermedad dinámica degenerativa de los cartílagos y otros tejidos articulares, en particular en personas mayores, que, sin embargo, progresa lentamente, con episodios inflamatorios intermitentes. Es posible distinguirla de otras enfermedades reumáticas por la ausencia de parámetros inflamatorios, movilidad restringida, rigidez articular a corto plazo y características radiológicas.

10 La artrosis o el desgaste articular es un daño de las articulaciones que comienza con una degradación del cartílago articular. En casos severos, finalmente resulta en procesos de transformación en el hueso adyacente y se destruye la superficie de la articulación. Por ello, las consecuencias de la enfermedad son dolor y rigidez de la articulación con movilidad restringida. Las articulaciones pueden llegar a deformarse y finalmente estar completamente osificadas. Normalmente, la artrosis progresa lentamente. Como resultado, en primer lugar la capa de cartílago se vuelve más gruesa y los condrocitos se vuelven metabólicamente más activos. Los cambios en las trabéculas subcondrales
15 provocan una menor liberación de la presión por el hueso esponjoso. El tejido reparativo está sometido a mayor estrés y conforme progresa la enfermedad, el equilibrio respecto a la destrucción se ve alterado. Los rayos X revelan un estrechamiento del espacio articular y la formación de osteofitos en los bordes. Para más detalle, véase, por ejemplo, D Höffler y col., AVP Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Arzneiverordnung in der Praxis, "Degenerative Gelenkerkrankungen", 2ª edición 2001; y H Bröll y col., CliniCum, Special Edition September
20 2001, Konsensus-Statement, "Arthrose - Diagnostik % Therapie".

En principio, todas las articulaciones pueden verse afectadas por cambios artróticos. Sin embargo, aquellas afectadas con mayor frecuencia son las articulaciones de la rodilla (gonartrosis) y las de la cadera (coxartrosis), que deben soportar un gran peso. Con frecuencia, la enfermedad se presenta también en las pequeñas articulaciones vertebrales (espondilartrosis) y de los dedos. En ICD-10 se define la artrosis de cadera y rodilla como una enfermedad del cartílago
25 primaria asociada a limitaciones dolorosas del movimiento (dolor tras períodos de inactividad, dolor por carga de peso) o dificultad para caminar. Puede estar presente inflamación, como sinovitis, pero no forzosamente.

Los síntomas principales y precoces de la artrosis son dolor (tríada precoz: dolor tras períodos de inactividad, dolor inducido por fatiga, dolor por carga de peso; tríada tardía: dolor constante, dolor nocturno, dolor muscular). Éstos están
30 acompañados de limitaciones del movimiento, sensibilidad a los cambios climáticos y crepitación. Principalmente, las causas del dolor en la artrosis son resultado de la irritación del tendón periarticular y de las conexiones de los ligamentos, inflamación secundaria, distensión de la cápsula articular, efusión reactiva, aumento de la presión en el hueso subcondral y microfracturas.

En los primeros estadios, aparece dolor sólo al cargar peso y cesa al continuar el movimiento, es decir si se sigue
35 caminando, después de unos pocos minutos. Cuando está acompañado de inflamación, estos son los síntomas típicos de una artrosis activada: la articulación duele, se nota caliente y está hinchada. La movilidad es limitada. A menudo la inflamación cesa incluso sin tratamiento. Esto explica el curso frecuentemente periódico de la artrosis: etapas de dolor más severo y movilidad limitada se alternan con etapas de menor dolor y buena movilidad. Cuanto más avanzados están los signos de desgaste, más rápidamente sigue una etapa de dolor a otra. Por último, el dolor es constante.

40 Existen diversos tratamientos basados en fármacos y no basados en fármacos que pueden ser aplicados individualmente o en combinación:

- medidas de tipo general, como natación, ciclismo, gimnasia enfocada, el uso de ayudas para caminar, dieta, etc.;
- terapias físicas, como vendajes calientes, electroterapia y quinesioterapia, etc.;
- farmacoterapia;
- 45 – técnicas ortopédicas, como vendajes, órtesis, etc. y
- terapias quirúrgicas, como trasplante de células de cartílago autólogas, reemplazo por articulación artificial, etc.

La *European League Against Rheumatism* (Liga Europea contra el reumatismo, EULAR, por sus siglas en inglés) recomienda el uso del *Índice Lequesne*, esto es una evaluación general por el doctor y la valoración del dolor por el paciente, para determinar el éxito de una terapia específica. Además de una evaluación de la hinchazón, enrojecido y la

resistencia a presión de la articulación, la FDA recomienda determinar el dolor y la funcionalidad mediante el *Western-Ontario-McMaster-Universities-Osteoarthritis-Index* (WOMAC) y el *índice Lequesne*. Para los fármacos usados en el tratamiento sintomático de la artrosis, la *Osteoarthritis Research Society* (Sociedad de Investigación de la Osteoartritis) recomienda las escalas del índice de dolor de WOMAC como criterio principal objetivo y el índice de restricción de movilidad de WOMAC o el *Índice Lequesne* como criterio diana secundario además de una determinación general por el doctor y el paciente.

El espectro farmacoterapéutico de los grupos de sustancias activas disponibles para el tratamiento de la artrosis incluye

- analgésicos no opioides, como paracetamol;
- fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID, por sus siglas en inglés), como acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, aceclofenaco, diclofenaco, ibuprofeno, cetoprofeno, ácido mefenámico; ácido tiaprofénico, indometacina, lonazolac, naproxeno, proglumetacina, meloxicam, piroxicam, rofecoxib, celecoxib;
- analgésicos opioides, como dihidrocodeína, tramadol, tilidina-naloxona, morfina, buprenorfina, oxicodona, fentanilo e hidromorfona;
- agentes antiflogísticos y hiperémicos de administración percutánea;
- suspensiones cristalinas de glucocorticoesteroides para inyección intraarticular; y
- otras sustancias activas de administración oral o inyección intraarticular, tales como glucosamina, ademetionina, oxaceprol, ácido hialurónico, etc.

Tzschenke T M y col.: "Tapentadol hydrochloride. Analgesic, Mu-opioid receptor agonist, noradrenaline reuptake inhibitor", en *Drugs of the Future*, Bd. 31, Nº 12, vol 1, diciembre 2006, páginas 1053-1061 y Babul N y col.: "Efficacy and safety of extended-release, once-daily tramadol in chronic pain: a randomized 12-week clinical trial in osteoarthritis of the knee", en *Journal of Pain and Symptom Management*, Bd. 28, Nº 1, vol 1, julio 2004, páginas 59-71, describen el Tramadol para la analgesia en pacientes de osteoartritis.

Los analgésicos opioides no forman parte del repertorio rutinario de los medicamentos para el tratamiento de la artrosis, pero son inevitables en ciertas situaciones. Sin embargo, los analgésicos opioides convencionales a menudo tienen efectos secundarios significativos, en particular diarreas, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, sedación, fatiga, depresión respiratoria, alergias y ocasionalmente reducción de la presión sanguínea. Estos efectos secundarios complican la terapia del dolor artrítico crónico a largo plazo. Por tanto, normalmente el tratamiento con analgésicos opioides convencionales se prescribe cuando se han agotado todas las demás opciones terapéuticas, por ejemplo en caso de pacientes que no pueden ser operados pero que sufren dolor extremo en estado de reposo y que no responde a otras sustancias de actividad analgésica.

Existe una necesidad de métodos farmacoterapéuticos alternativos para la artrosis que conlleven un control efectivo del dolor y un reducido perfil de efectos secundarios.

Así, el objetivo de la invención es proporcionar compuestos efectivos para el control del dolor en la artrosis y que presenten ventajas en comparación con los analgésicos convencionales.

Este objeto se logra mediante el objeto de las reivindicaciones.

La invención se refiere al uso de tapentadol para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor debido a la artrosis.

Sorprendentemente, se ha descubierto que el tapentadol, preferentemente en una formulación de *liberación prolongada* (PR), sinónimo de *liberación extendida* (ER)), esto es una formulación de liberación extendida según el significado de la Farmacopea Europea, combina una eficacia excelente para el tratamiento del debido a la artrosis con un espectro de efectos secundarios reducidos. Por "liberación extendida" se entiende habitualmente una liberación modificada que difiere de la liberación de formas farmacéuticas convencionales administradas por la misma vía. Normalmente, la modificación de la liberación se consigue mediante un diseño particular de la forma farmacéutica o mediante un método de producción particular.

Figura 1: representación esquemática del esquema de titulación observado en la investigación de la eficacia del tapentadol para el tratamiento de dolor artrítico.

Figura 2: representación esquemática de la eficacia del tapentadol (100 mg y 200 mg) en comparación con un placebo y con oxicodona.

Figura 3: evaluación matemática de la distribución de la concentración en suero en una población de pacientes después de la administración de diferentes dosis de tapentadol.

Figura 4: evaluación matemática de la relación entre la concentración en suero de tapentadol y su efecto con relación al alivio de dolor en una población de pacientes, basada en datos de varios estudios clínicos.

- 5 El tapentadol, esto es (-)-(1R,2R)-3-(dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, es un analgésico sintético de acción central que es efectivo en el tratamiento del dolor moderado a severo, agudo o crónico.

10 El tapentadol muestra un mecanismo de acción doble: por un lado como agonista del receptor μ -opioide y, por otro, como inhibidor del transporte de noradrenalina. En humanos, la afinidad del tapentadol por el receptor μ -opioide recombinante es 18 veces menor que la de morfina. Sin embargo, estudios clínicos han demostrado que la actividad de alivio del dolor del tapentadol es sólo dos a tres veces menor a la de la morfina. La eficacia apenas reducida junto con simultáneamente una afinidad 18 veces menor por el receptor μ -opioide recombinante indica que la característica del tapentadol de inhibir el transporte de noradrenalina contribuye también a su eficacia analgésica. En consecuencia, se puede suponer que tapentadol tiene una eficacia analgésica similar a la de los agonistas del receptor μ -opioide puros, pero menos efectos secundarios asociados al receptor μ -opioide. El compuesto puede emplearse en forma de su base libre, como sal o como solvato. La producción de la base libre es conocida, por ejemplo del documento EP-A 693 475.

15 Para los fines de la descripción, "tapentadol" significa (-)-(1R,2R)-3-(dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

20 Sales farmacéuticamente aceptables apropiadas incluyen sales de ácidos orgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico y sulfúrico, así como sales de ácidos orgánicos, como los ácidos metanosulfónico, fumárico, maleico, acético, oxálico, succínico, málico, tartárico, mandélico, láctico, cítrico, glutamínico, acetilsalicílico, nicotínico, aminobenzoico, ácido α -lipoico, ácido hipúrico y ácido aspártico. La sal preferente es el clorhidrato.

25 En una forma de realización preferente, el medicamento es una forma farmacéutica sólida. Preferentemente, el medicamento se formula para la administración oral. Sin embargo, también son posibles otras formas farmacéuticas, por ejemplo bucal, sublingual, transmucosal, rectal, intralumbar, intraperitoneal, transdérmica, intravenosa, intramuscular, intraglótea, intracutánea y subcutánea.

30 Dependiendo de la formulación, el medicamento contiene preferentemente aditivos y/o excipientes convenientes. Aditivos y/o excipientes convenientes para los fines de la invención son aquellas sustancias para la constitución de formulaciones galénicas conocidas para el experto familiarizado con el estado de la técnica. La selección de estos excipientes y de la cantidad a usar depende de la forma de administración del medicamento, esto es vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal o tópica.

35 Para la administración oral son adecuadas las preparaciones en forma de comprimidos, comprimidos masticables, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos o sueros; para la administración parenteral, tópica e inhalatoria son adecuadas soluciones, suspensiones, preparaciones secas de fácil reconstitución, así como atomizaciones. Otra opción son supositorios para la administración rectal. El uso en un depósito en forma disuelta, una lámina de sustrato o un emplaste, opcionalmente con la adición de medios que favorecen la penetración en la piel, son ejemplos de formas apropiadas de administración percutánea.

Ejemplos de excipientes y aditivos para las formas de administración oral son disgregantes, lubricantes, aglomerantes, cargas, agentes de liberación de molde, opcionalmente disolventes, saborizantes, azúcares, en particular vehículos, diluyentes, colorantes, antioxidantes, etc.

- 40 Para los supositorios pueden usarse, entre otras opciones, ceras o ésteres de ácidos grasos, y para los medios de administración parenteral vehículos, conservantes, agentes de suspensión, etc.

45 Excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, etanol, 2-propanol, glicerina, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, dextrosa, melazas, almidón, almidón modificado, gelatina, sorbitol, inositol, manitol, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, goma laca, alcohol cetílico, polivinilpirrolidona, parafinas, ceras, gomas naturales o sintéticas, goma de acacia, alginatos, dextrano, ácidos grasos saturados e insaturados, ácido esteárico, estearato de zinc, estearato de glicerilo, sulfato de lauril-sodio, aceites comestibles, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de soja, lecitina, lactato sódico, polioxietileno y -propileno- ésteres de ácidos grasos, ésteres de sorbitano de ácidos grasos, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tánico, cloruro sódico, cloruro potásico, 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, potasio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, bromuro potásico, yoduro potásico, talco, caolín, pectina, crospovidona, agar y bentonita.

La preparación de este medicamento y de las composiciones farmacéuticas se lleva a cabo con la ayuda de medios, dispositivos y métodos que son de conocimiento público según el estado de la técnica de la formulación farmacéutica, tales como se describen, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", ed. AR Gennaro, 17ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), en particular parte 8, capítulos 76 a 93.

- 5 Por ejemplo, para una formulación sólida, tal como un comprimido, el principio activo del medicamento puede granularse junto con un vehículo farmacéutico, tal como ingredientes convencionales de comprimido como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas farmacéuticamente compatibles, y diluyentes farmacéuticos como agua, por ejemplo, para formar una composición sólida que contiene el principio activo en una distribución homogénea. Aquí debe entenderse por distribución homogénea que el principio activo está
10 uniformemente distribuido a través de toda la composición, de forma que es posible subdividirla en formas de dosis individuales de la misma efectividad, como comprimidos, cápsulas o grageas. La composición sólida se separa entonces en formas de dosis individuales. Los comprimidos o píldoras pueden también revestirse o compuestos de otra manera con el fin de producir una forma de dosificación de liberación controlada. Los revestimientos apropiados incluyen, entre otras opciones, ácidos de polímeros y mezclas de ácidos de polímeros con materiales tales como goma laca, por
15 ejemplo alcohol cetílico y/o acetato de celulosa.

La cantidad de tapentadol a ser administrada al paciente varía en función del peso del paciente, del método de administración y de la severidad de la enfermedad. En una realización preferente, el medicamento contiene tapentadol en una cantidad de 10 a 300 mg, en especial de 20 a 290 mg, con especial preferencia de 30 a 280 mg, en particular de 40 a 260 mg, como dosis equivalente basada en la base libre.

- 20 La liberación controlada de tapentadol es posible a partir de formulaciones de administración oral, rectal o percutánea. Preferentemente, el medicamento se formula para su administración una vez al día, dos veces al día (*bid*) o tres veces al día, en especial para su administración dos veces al día (*bid*).

Puede lograrse la liberación controlada del tapentadol, por ejemplo retardarse, usando una matriz, un recubrimiento o sistemas de liberación de acción osmótica (véase por ejemplo US-A-2005-58706).

- 25 En una realización preferente, la concentración media en suero de tapentadol, después de una administración dos veces al día del medicamento durante un período de al menos tres días, preferentemente de al menos cuatro días y en particular de al menos cinco días, es en promedio al menos de 5,0 ng/ml, al menos de 10 ng/ml, al menos 15 ng/ml o al menos 20 ng/ml, preferentemente de al menos 25 ng/ml, o al menos 30 ng/ml, en especial de al menos 35 ng/ml o al menos 40 ng/ml, con particular preferencia de al menos 45 ng/ml o al menos 50 ng/ml, y en particular de al menos 55
30 ng/ml o de al menos 60 ng/ml. Esto significa que el tapentadol es administrado durante un período de al menos tres días dos veces por día y, entonces, preferentemente 2 h después de la administración, se mide la concentración en suero. El valor numérico significativo se obtiene entonces como el valor medio para todos los pacientes analizados.

- En una realización preferente, la concentración media en suero de tapentadol en como máximo el 50% de la población de pacientes, que comprende preferentemente al menos 100 pacientes, con mayor preferencia en como máximo el 40%, con especial preferencia en como máximo el 30%, con mayor preferencia en como máximo el 20% y en particular en como máximo el 10% de la población de pacientes, después de una administración dos veces al día durante un período de al menos tres días, de mayor preferencia de al menos cuatro días y en particular de al menos cinco días, es en promedio inferior a 5,0 ng/ml, preferentemente inferior a 7,5 ng/ml, con aún más preferencia inferior a 10 ng/ml, en especial inferior a 15 ng/ml y en particular inferior a 20 ng/ml.

- 40 En una realización preferente, la concentración media en suero de tapentadol en como máximo el 50% de la población de pacientes, que comprende preferentemente al menos 100 pacientes, con mayor preferencia en como máximo el 40%, en especial en como máximo el 30%, con especial preferencia en como máximo el 20% y en particular en como máximo el 10% de la población de pacientes, después de una administración dos veces al día durante un período de al menos tres días, de mayor preferencia de al menos cuatro días y en particular de al menos cinco días, es en promedio superior a 300 ng/ml, preferentemente superior a 275 ng/ml, en especial superior a 250 ng/ml, con especial preferencia superior a 225 ng/ml y en particular superior a 200 ng/ml.

- Preferentemente, la concentración media en suero de tapentadol en al menos el 50% ó 55% de la población de pacientes, que comprende preferentemente al menos 100 pacientes, con mayor preferencia en al menos el 60% ó 65%, con aún más preferencia en al menos el 70% ó 75%, con especial preferencia en al menos el 80% ó 85% y en particular en al menos el 90% ó 95% de la población de pacientes, después de una administración dos veces al día durante un período de al menos tres días, de mayor preferencia de al menos cuatro días y en particular de al menos cinco días, en promedio está en el rango de 1,0 ng/ml a 500 ng/ml, preferentemente de 2,0 ng/ml a 450 ng/ml, con aún más preferencia de 3,0 ng/ml a 400 ng/ml, con especial preferencia de 4,0 ng/ml a 350 ng/ml y en particular de 5,0 ng/ml a 300 ng/ml.

5 En una realización preferente, la desviación estándar en porcentaje (coeficiente de variación) de la concentración media en suero de tapentadol, preferentemente en una población de pacientes de 100 pacientes, después de una administración dos veces al día durante un período de al menos tres días, de mayor preferencia de al menos cuatro días y en particular de al menos cinco días, es como máximo $\pm 90\%$, más preferentemente como máximo $\pm 70\%$, aún más preferentemente como máximo $\pm 50\%$, como máximo $\pm 45\%$ o como máximo $\pm 40\%$, con especial preferencia como máximo $\pm 35\%$, como máximo $\pm 30\%$ o como máximo $\pm 25\%$, y en particular como máximo $\pm 20\%$, como máximo $\pm 15\%$ o como máximo $\pm 10\%$.

10 Preferentemente, las concentraciones en suero son valores promedio que resultan de mediciones en una población de pacientes de preferentemente al menos 10, con mayor preferencia de al menos 25, aún más preferentemente de al menos 50, con especial preferencia de al menos 75, con particular preferencia de al menos 100 y en particular de al menos 250 pacientes. El experto en la materia conoce cómo determinar las concentraciones en suero de tapentadol. En este contexto se hace referencia por ejemplo a TM Tschentke y col., *Drugs of the Future*, 2006, 31(12), 1053.

En una realización preferente

- el medicamento se formula para la administración oral;
- 15 – el medicamento es una forma farmacéutica sólida y/o comprimida y/o recubierta con una película; y/o
- el medicamento tapentadol tiene una liberación retardada desde una matriz; y/o
- el medicamento contiene tapentadol en una cantidad del 0,001 al 99,999% en peso, preferentemente del 0,1 al 99,9% en peso, aún más preferentemente 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 en particular del 7,5 al 40% en peso, con respecto al peso total del medicamento; y/o
- 20 – el medicamento contiene un vehículo farmacéuticamente compatible y/o excipientes farmacéuticamente compatibles; y/o
- el medicamento tiene una masa total en el rango de 25 a 2.000 mg, preferentemente de 50 a 1.800 mg, aún más preferentemente de 60 a 1.600 mg, en especial de 70 a 1.400 mg, con especial preferencia de 80 a 1.200 mg y en particular de 100 a 1.000 mg, y/o
- 25 – el medicamento se selecciona del grupo consistente en comprimidos, cápsulas, pelets y gránulos.

30 El medicamento puede proporcionarse como comprimido simple y como comprimido recubierto (es decir como comprimido o gragea recubiertos con una película). El comprimido es normalmente redondo y biconvexo, pero también son posibles contornos alargados. También son posibles gránulos, esferoides, pelets o microcápsulas que pueden emplearse para llenar bolsitas o cápsulas, o comprimidos para formar tabletas que se desintegran.

35 Son preferentes los medicamentos que contienen al menos el 0,001 al 99,999% de tapentadol, en particular dosis activas bajas, con el fin de evitar efectos secundarios. El medicamento contiene preferentemente del 0,01% en peso al 99,99% en peso, con mayor preferencia del 0,1 al 90% en peso, aún más preferentemente del 0,5 al 80% en peso, en especial del 1,0 al 50% en peso y en particular del 5,0 al 20% en peso de tapentadol. Con el fin de evitar efectos secundarios, al iniciar el tratamiento puede ser una ventaja aumentar la cantidad de tapentadol a administrar de manera gradual (titulación) para dejar que el cuerpo se acostumbre lentamente al principio activo. Preferentemente, el tapentadol se administra en primer lugar a una dosis inferior a la dosis analgésicamente activa.

40 Con particular preferencia, el medicamento se proporciona en una forma farmacéutica oral formulada para la administración dos veces al día y contiene tapentadol en una cantidad de 20 a 260 mg como dosis equivalente, basada en la base libre.

En una realización preferente, el medicamento es una forma farmacéutica oral con liberación inmediata de tapentadol (*immediate release*).

Según la invención, el tapentadol se emplea para el tratamiento de dolor a causa de la artrosis. Preferentemente, la artrosis se selecciona del grupo consistente en gonartrosis, coxartrosis y espondilartrosis.

45 Preferentemente, la artrosis dolorosa es una artrosis tal como se define en ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, edición OMS, preferentemente versión 2007). Preferentemente, la artrosis se selecciona de poliartrosis [M15], coxartrosis [M16], gonartrosis [M17], rizartrrosis [M18], otras artrosis [M19] y artrosis de columna vertebral [M47]. Las referencias entre corchetes refieren a la nomenclatura ICD-10.

- Si la artrosis es poliartrosis [M15], entonces preferentemente se selecciona del grupo consistente en (osteo)artrosis primaria, generalizada [M15.0], nódulos de Heberden (con artropatía) [M15.1], nódulos de Bouchard (con artropatía) [M15.2], artrosis múltiple secundaria (poliartrosis postraumática) [M15.3], (osteo)artrosis erosiva [M15.4], otras poliartrosis [M15.8] y poliartrosis no específica, (osteo)artrosis (generalizada) no especificada con más detalle [M15.9].
- 5 Si la artrosis es coxartrosis [M16], ésta se selecciona preferentemente del grupo consistente en coxartrosis primaria bilateral [M16.0], otras coxartrosis primarias (unilateral o sin otra especificación) [M16.1], coxartrosis bilateral resultante de displasia [M16.2], otras coxartrosis displásicas (unilaterales o sin otra especificación) [M16.3], coxartrosis bilateral postraumática [M16.4], otra coxartrosis postraumática [M16.5], otra coxartrosis secundaria bilateral [M16.6], otra coxartrosis secundaria (unilateral o sin especificación adicional) [M16.7] y coxartrosis no específica [M16.9].
- 10 Si la artrosis es gonartrosis [M17], ésta se selecciona preferentemente del grupo consistente en gonartrosis primaria bilateral [M17.0], otra gonartrosis primaria (unilateral o sin especificación adicional) [M17.1], gonartrosis postraumática bilateral [M17.2], otra gonartrosis postraumática [M17.3] (unilateral o sin especificación adicional), otra gonartrosis bilateral secundaria [M17.4], otra gonartrosis secundaria (unilateral o sin especificación adicional) [M17.5] y gonartrosis no especificada [M17.9].
- 15 Si la artrosis es rizartrrosis [M18], ésta se selecciona preferentemente del grupo consistente en rizartrrosis primaria bilateral [M18.0], otra rizartrrosis primaria (unilateral o sin especificación adicional) [M18.1], rizartrrosis postraumática bilateral [M18.2], otra rizartrrosis postraumática [M18.3] (unilateral o sin especificación adicional), otra rizartrrosis bilateral secundaria [M18.4], otra rizartrrosis secundaria (unilateral o sin especificación adicional) [M18.5] y rizartrrosis no específica [M18.9].
- 20 Si la artrosis es otro tipo de artrosis [M19], éste se selecciona preferentemente del grupo consistente en artrosis primaria de otras articulaciones (artrosis primaria sin especificación adicional) [M19.0], artrosis postraumática de otras articulaciones (artrosis postraumática de otras articulaciones sin especificación adicional) [M19.1], otra artrosis secundaria (artrosis secundaria sin especificación adicional) [M19.2], otra artrosis especificada [M19.8] y artrosis no específica [M19.9].
- 25 Preferentemente, el dolor es moderado a fuerte. En una realización preferente, el dolor se selecciona del grupo consistente en dolor tras inactividad, dolor por carga de peso, dolor inducido por fatiga, dolor periarticular por presión, dolor irradiante (es decir dolor de rodilla con coxartrosis), dolor en reposo después de pasar un período prolongado en la misma posición, dolor constante, dolor espontáneo, dolor en movimiento, dolor nocturno, dolor muscular, dolor al llegar a los límites de movimiento, dolor óseo como dolor espontáneo y en reposo.
- 30 Aunque los medicamentos de la invención muestran sólo pocos efectos secundarios, puede ser una ventaja, por ejemplo, para evitar determinados tipos de dependencia, usar también antagonistas de morfina, en particular naloxona, naltrexona y/o levalorfan, además de tapentadol.

La invención se refiere además a un método para el tratamiento del dolor provocado por la artrosis donde se administra tapentadol a un paciente en una cantidad farmacéuticamente aceptable.

- 35 Los siguientes ejemplos sirven como explicación adicional de la invención, pero no debieran interpretarse como limitantes.

Ejemplo 1:

Objetivo: Se compararon la eficacia y la tolerabilidad de tapentadol de liberación prolongada (PR) y oxicodona.HCl de liberación prolongada (CR) con un placebo en pacientes que padecían dolor moderado a severo por artrosis de rodilla.

- 40 Métodos (estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo)

- Los pacientes (N = 670) fueron seleccionados al azar y tratados durante 28 días dos veces con tapentadol PR 100 mg, con tapentadol PR 200 mg, con oxicodona·HCl CR 20 mg o con un placebo. La dosis fue titulada al iniciar el tratamiento. El punto final primario de eficacia era la percepción de dolor en promedio durante las 24 horas anteriores en el momento del último examen médico (*visita final*) basada en una escala análoga visual de 100 mm (VAS, 0 mm = ningún dolor, 100 mm = el mayor dolor imaginable).
- 45

El estudio consistía en una etapa de 14 días de titulación doble ciega (3 días -> 11 días) seguida de una etapa de permanencia doble ciega (a la dosis más alta del esquema de titulación en cada caso; véase figura 1):

- tapentadol PR 100 mg: 25 mg (bid) -> 50 mg (bid) -> 100 mg (bid);

- tapentadol PR 200 mg: 100 mg (bid) -> 150 mg (bid) -> 200 mg (bid);
- oxicodona HCl CR 20 mg: 10 mg (bid) -> 10 mg (bid) -> 20 mg (bid).

Resultados:

- 5 La diferencia del error cuadrático medio ajustado (\pm error estándar) en la intensidad media del dolor comparada con el placebo era significativa para tapentadol PR 200mg (-8,.4 mm [\pm 3,30]; P = 0,021). Las diferencias de los errores cuadráticos medios ajustados (\pm error estándar) en la intensidad media de dolor, comparadas con el placebo eran: para tapentadol PR 100 mg -5,9 mm (\pm 3,34; P = 0,142) y para oxicodona-HCl CR 20 mg -5,4 (\pm 3,22; P = 0,091), es decir, tapentadol PR 100 y oxicodona-HCl CR 20 mg mostraron un comportamiento similar (véase figura 2).
- 10 En todos los grupos, los efectos secundarios más comunes fueron molestias gastrointestinales (incluyendo náuseas, diarreas y vómitos) y molestias del sistema nervioso (incluyendo cansancio y mareo), como se muestra en la tabla I:

Tabla 1

Efectos secundarios	Placebo	Tapentadol PR 100 mg	Tapentadol PR 200 mg	Oxicodona-HCl CR 20 mg
gastrointestinales	23%	30%	49%	56%
diarreas	5%	7%	10%	20%
sistema nervioso	15%	24%	34%	43%

En la figura 3 se muestra una evaluación matemática de la distribución de la concentración en suero dentro de una población de pacientes posterior a la administración de diferentes dosis de tapentadol.

- 15 Los datos clínicos confirman que tapentadol PR 200 es efectivo en un período de 4 semanas en el tratamiento de dolor moderado a severo causado por artrosis. Con relación a efectos secundarios gastrointestinales y asociados al sistema nervioso central, los datos clínicos indican que el tapentadol se tolera mejor que la oxicodona-HCl.

En la figura 4 se muestra una evaluación matemática de la relación entre la concentración en suero de tapentadol y la eficacia en cuanto al alivio de dolor en una población de pacientes basada en datos de varios estudios clínicos.

Ejemplos 2a 4:

- 20 **Objetivo:** Se compararon la eficacia y la tolerabilidad de tapentadol con liberación inmediata (IR) y oxicodona-HCl con liberación inmediata (IR) con un placebo en pacientes con dolor moderado a severo debido a artrosis de rodilla o cadera.

Ejemplo 2:

Métodos (90 días, fase III, estudio aleatorio, doble ciego, control activo, dosis flexible)

- 25 Se asignaron los pacientes (N = 878) aleatoriamente a una razón de 4:1 para recibir tapentadol IR (50 o 100 mg cada 4 a 6 horas, según se requiera; hasta 600 mg/día) u oxicodona-HCl IR (10 o 15 mg cada 4 a 6 horas, según se requiera; hasta 90 mg/día).

- 30 Se registró la intensidad del dolor durante las 24 horas previas a cada visita de la fecha de la primera toma de estudio hasta la última visita, usando una evaluación en una escala de 11 puntos (0 = sin dolor, 10 = peor dolor posible). La tolerabilidad fue valorada desde el primer día de medicación hasta el segundo día después del último estudio de medicación.

Resultados:

- 35 Se incluyeron en el análisis de eficacia y seguridad un total de 679 pacientes en el grupo de tapentadol IR y 170 pacientes en el grupo de oxicodona-HCl IR. Los resultados de intensidad de dolor eran similares en los dos grupos con el tiempo. Los resultados de intensidad de dolor en línea base media era 7,0 para el grupo de tapentadol IR y 7,2 para el grupo de oxicodona-HCl IR. Estos valores disminuyeron hacia el final del período doble ciego a 4,9 y 5,2 para el grupo de tapentadol IR y los grupos de oxicodona-HCl IR, respectivamente. Los efectos adversos más comunes fueron náuseas, vómitos, mareos, diarreas, dolor de cabeza y somnolencia. Los pacientes del grupo de tapentadol IR tenían

incidencias de náusea (18%), vómito (17%) y diarrea (13%) significativamente ($P < 0,001$ para todas las mediciones) más bajas en comparación con el grupo de oxicodona-HCl IR (náusea 29%; vómito 30%; diarrea 27%), mientras que las incidencias de somnolencia, mareo y dolor de cabeza eran similares en ambos grupos. Se reportaron efectos secundarios serios para el 0,7% de los pacientes en el grupo de tapentadol IR y el 1,8% de los pacientes en el de oxicodona-HCl IR. Estos, sin embargo, no se atribuyeron a los ingredientes activos usados.

Ejemplo 3:

Métodos (fase III, estudio aleatorio, doble ciego):

878 pacientes fueron asignados aleatoriamente para tomar tapentadol IR (50 ó 100 mg; máximo 600 mg/día) u oxicodona-HCl IR (control activo; 10 ó 15 mg; máximo 90 mg/día) cada 4 a 6 horas durante 90 días. Los grupos de tratamiento fueron comparados usando el ensayo de Cochran-Mantel-Haenszel.

Resultados:

Los análisis incluyeron 679 pacientes en el grupo de tapentadol IR y 170 pacientes en el grupo de oxicodona-HCl IR. Pacientes que tenían experiencia con opioides (es decir, pacientes que habían tomado opioides al menos 5 días por semana durante 30 días antes de la selección) formaron el 49,0% de los pacientes del grupo de tapentadol IR y el 48,2% de los pacientes del grupo de oxicodona-HCl IR. Las marcas de dolor promedio disminuyeron de la línea base al final del estudio de 7,0 a 4,9 para tapentadol IR y de 7,2 a 5,2 para oxicodona-HCl IR. Los efectos adversos más comunes fueron náuseas, vómitos, mareos, diarreas, dolor de cabeza y somnolencia. Significativamente se reportaron menos ($P < 0,001$) efectos adversos gastrointestinales en el grupo de tapentadol IR (náusea 18%, vómito 17%, diarrea 13%) que en el grupo de oxicodona-HCl IR (náusea 29%, vómito 30%, diarrea 27%), mientras que las incidencias de dolor de cabeza, mareo y somnolencia eran comparables en ambos grupos. En general, los pacientes que no estaban acostumbrados a los opioides tenían más efectos adversos, no obstante, esta tendencia estaba menos pronunciada en el caso de tapentadol IR que en el de oxicodona-HCl IR.

En los pacientes que tenían experiencia con opioides, se reportaron vómitos en el 18% del grupo de tapentadol IR y en el 39% del grupo de oxicodona-HCl IR, mientras que náuseas en el 22% del grupo de tapentadol IR y el 35% del grupo de oxicodona-HCl IR. En los pacientes que habían tenido experiencia con opioides, un 16% del grupo de tapentadol IR y un 21% del grupo de oxicodona-HCl IR indicaron vómitos, mientras, por otro lado, un 14% del grupo de tapentadol IR y un 23% del grupo de oxicodona-HCl IR reportaron náuseas. La experiencia con opioides no dio como resultado una incidencia menor de diarrea en ninguno de los dos grupos (tapentadol IR: experiencia con opioide: 12%, sin experiencia con opioide, 14%) (oxicodona-HCl IR: experiencia con opioide 27%; sin experiencia con opioide, 27%).

Ejemplo 4:

Métodos (fase III estudio aleatorio, controlado con placebo, doble ciego)

674 pacientes fueron asignados aleatoriamente para tomar un placebo, tapentadol IR 50 o 75 mg o oxicodona-HCl IR 10 mg cada 4 a 6 horas durante las horas de vigilia. Los puntos finales del estudio incluyeron la suma de la intensidad de dolor (SPID) durante 5 días (punto final primario), una evaluación de la tolerabilidad y un análisis de edad y género para examinar eventuales diferencias entre subgrupos de la población.

Resultados:

666 pacientes asignados al azar fueron incluidos en un análisis de seguridad; 659 pacientes fueron incluidos en un análisis de eficacia. Comparados con el placebo, tapentadol IR 50 y 75 mg mostraron una mejora significativa en el alivio de dolor basada en la evaluación de un resultado SPID de 5 días ($P < 0,001$). El grupo de oxicodona-HCl IR 10 mg también exhibió mejoras significativas con relación a la evaluación del resultado SPID de 5 días ($P < 0,001$) en comparación con el grupo placebo, confirmando así la sensibilidad del ensayo. En base a los criterios previamente especificados para SPID de 5 días, tapentadol IR 50 y 75 mg fueron al menos tan efectivos como oxicodona-HCl IR 10 mg. En todos los grupos de tratamiento activo, los resultados SPID de 5 días eran similares entre < 65 y ≥ 65 años de edad y entre subgrupos masculinos y femeninos. Efectos adversos comunes incluían efectos adversos gastrointestinales y efectos adversos nerviosos centrales. En general, la incidencia de los efectos adversos gastrointestinales presentaba una dependencia de la dosis para tapentadol IR 50 y 75 (29% y 40% respectivamente) que era menor que aquella con oxicodona-HCl IR 10 mg (69%). Esta tendencia se observó también dentro de los subgrupos. Pacientes < 65 y ≥ 65 reportaron menos efectos gastrointestinales adversos con tapentadol IR 50 mg (25% y 36% respectivamente) que con 75 mg (42% y 38% respectivamente) y ambos eran inferiores que con oxicodona-HCl IR 10 mg (66% y 74% respectivamente). En los subgrupos masculinos y femeninos se reportaron efectos adversos gastrointestinales en 21% y 39% de los casos respectivamente con IR 50 mg y 28% y 54% de los casos respectivamente con tapentadol IR 75 mg, en comparación con 58% y 81% respectivamente para oxicodona-HCl 10 mg.

Conclusiones:

Los datos clínicos evidencian la eficacia del tapentadol IR para el tratamiento de dolor moderado a severo debido a artrosis. En cuanto a los efectos adversos gastrointestinales, los datos clínicos indican una mejor tolerabilidad del tapentadol en comparación con oxicodona·HCl.

REIVINDICACIONES

1. Uso de tapentadol para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor debido a artrosis.
2. Uso según la reivindicación anterior, caracterizado porque el medicamento es una forma farmacéutica sólida.
- 5 3. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el medicamento se formula para la administración oral.
4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el medicamento se proporciona para la administración dos veces al día (bid).
5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el medicamento contiene tapentadol en una cantidad de 10 a 300 mg.
- 10 6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el medicamento
 - contiene un vehículo farmacéuticamente compatible; y/o
 - tiene una masa total en el rango de 25 a 2.000 mg; y/o
 - se selecciona del grupo consistente en comprimidos, cápsulas, pelets y gránulos.
- 15 7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la artrosis se selecciona del grupo consistente en gonartrosis, coxartrosis y espondilartrosis.
8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el dolor es moderado a fuerte.
- 20 9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el dolor se selecciona del grupo consistente en dolor siguiendo a períodos de inactividad, dolor por carga de peso, dolor inducido por fatiga, dolor periarticular por presión, dolor irradiante, dolor en reposo después de período largo en la misma posición, dolor constante, dolor espontáneo, dolor por movimiento, dolor nocturno, dolor muscular, dolor al final del alcance de movimiento y dolor óseo como dolor espontáneo y en reposo.

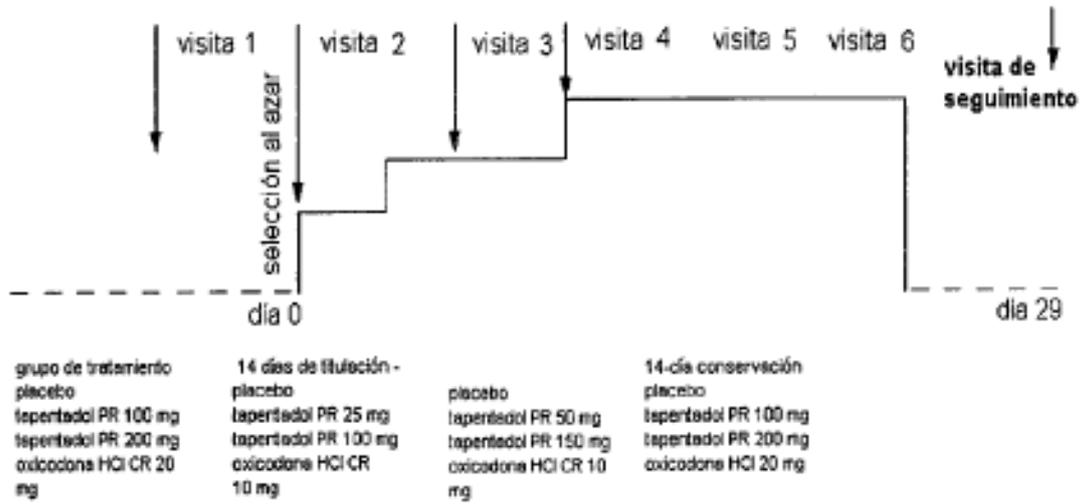


Figura 1

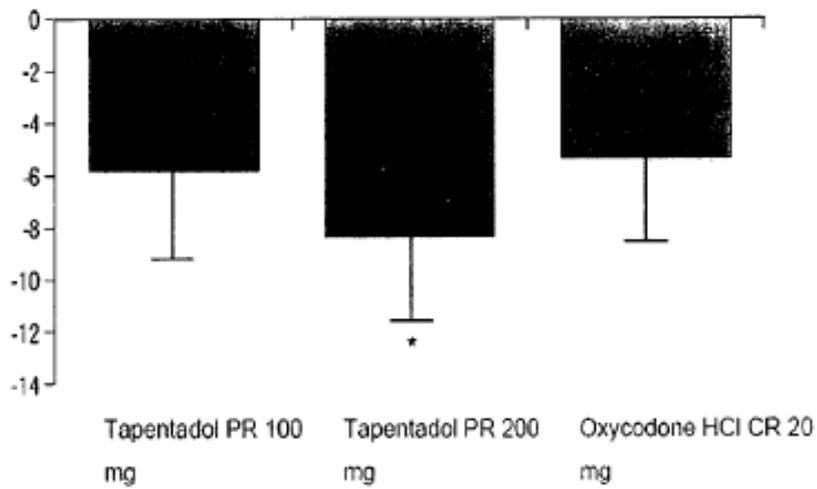


Figura 2

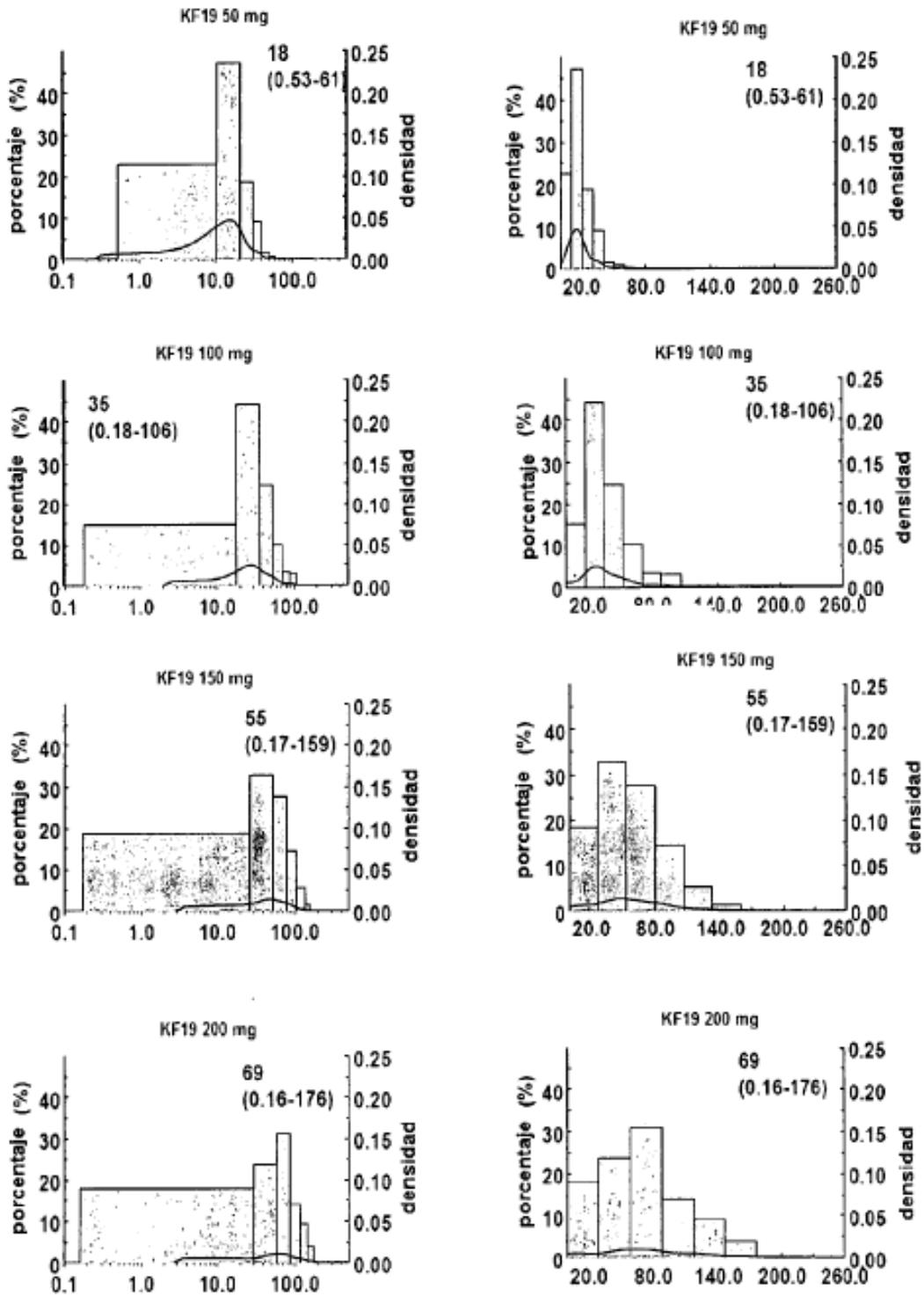


Figura 3

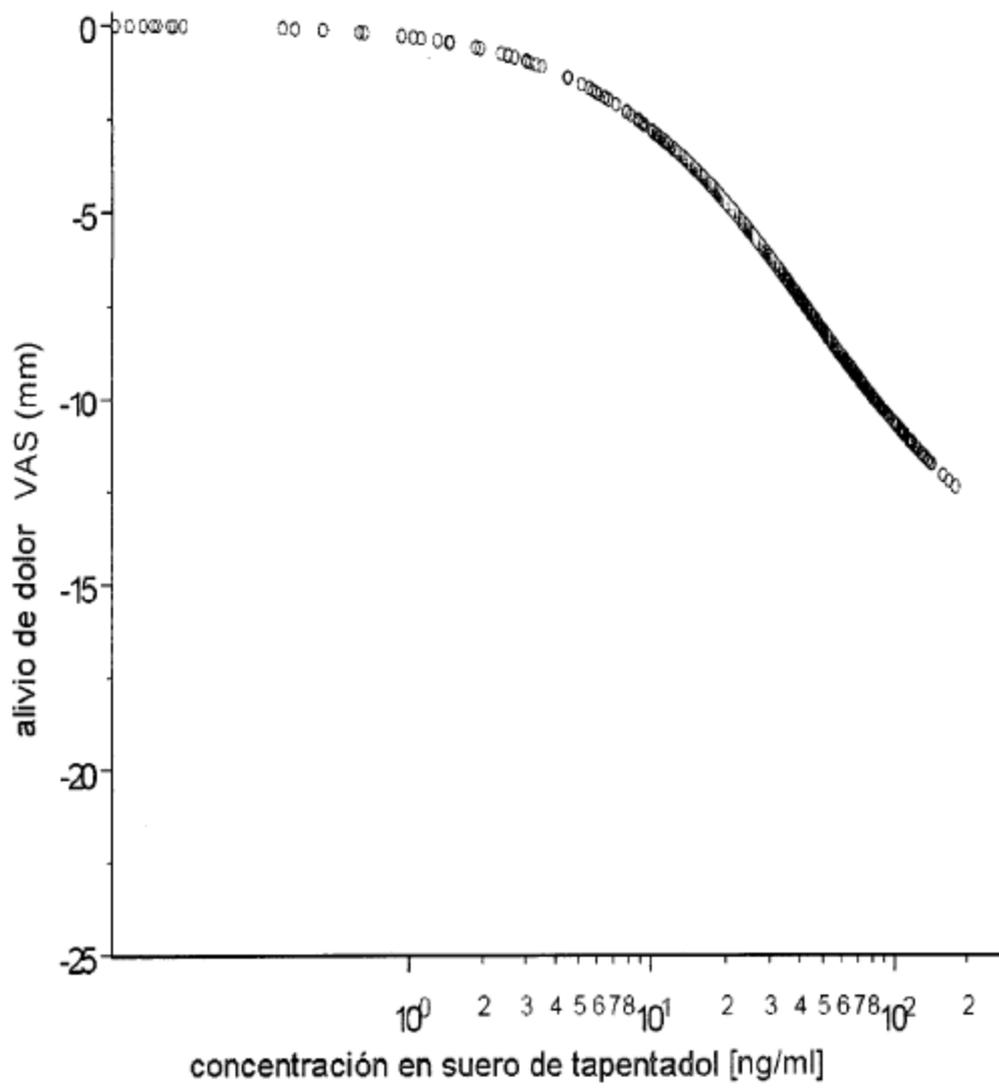


Figura 4