

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 363**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.04.2012 PCT/EP2012/001819**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.11.2012 WO12146383**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2012 E 12720794 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2701693**

54 Título: **Tapentadol para la prevención y el tratamiento de la depresión y la ansiedad**

30 Prioridad:

29.04.2011 EP 11003508

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

13.12.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**STEIGERWALD, ILONA;
JAHNEL, ULRICH y
TZSCHENTKE, THOMAS**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 646 363 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 la prevención y el tratamiento de la depresión y la ansiedad

- 5 La invención se refiere a tapentadol para su uso en la depresión y/o la ansiedad en un sujeto que padece de dolor neuropático en la zona lumbar, con la condición de que el tapentadol no se administre en combinación con un antiepiléptico.
- 10 El tapentadol (CG5503), cuyo nombre químico es (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, es un analgésico sintético de acción central que resulta eficaz para el tratamiento de dolor agudo o crónico entre moderado y moderadamente fuerte. El compuesto puede emplearse en forma de base libre o de sales y solvatos fisiológicamente aceptables. La preparación de la base libre es conocida, por ejemplo, del documento EP-A 693 475.
- 15 El tapentadol es un analgésico de acción central con un modo doble de acción consistente en un agonismo del receptor opioide μ (MOR) y una inhibición de la recaptación de norepinefrina (NE). La eficacia, la seguridad y el perfil farmacocinético del tapentadol indican que el fármaco es útil para tratar dolor tanto agudo como crónico.
- 20 Es frecuente que los sujetos que padecen de dolor caigan en depresión y ansiedad, especialmente si el dolor es crónico o neuropático. En pacientes con dolor crónico o neuropático, se ha informado de que entre un 8 y un 50% padecen actualmente depresión mayor (Smith G R, The epidemiology and treatment of depression when it co-exists with somatoform disorders, somatization or pain. Gen Hosp Psychiatry 1992, 14: 265-276). En otro análisis de 1.016 pacientes, la frecuencia de la depresión fue de un 12% en individuos con 3 o más problemas de dolor (Dworkin S F et al., Multiple pains and psychiatric disturbance: an epidemiological investigation. Arch Gen Psychiatry 1990, 47: 239-244).
- 25 Las consecuencias más graves de la depresión mayor son el suicidio y se han recibido informes de mayor índice de ideas suicidas y suicidios en pacientes que padecen estados de dolor crónico (Magni et al., Suicidality in chronic abdominal pain; an analysis of the Hispanic Health and Nutrition Examination Survey (HHANES). Pain 1998, 76: 137-144). Los pacientes de oncología con dolor y depresión concomitantes tienen una probabilidad considerablemente mayor de solicitar ayuda para suicidarse, así como de tomar activamente medidas para el suicidio. En cambio, los pacientes con dolor sin depresión tenían poca probabilidad de pedir la intervención de eutanasia y el suicidio asistido por un médico (Emmanuel et al., Euthanasia and physician assisted suicide; attitudes and experiences of oncology patients, oncologists and the public. Lancet 1996, 347: 1810).
- 30 Por otra parte, los sujetos que padecen depresión y/o ansiedad con frecuencia tienen síntomas de dolor, que pueden atribuirse a un trastorno somatoforme (dolor psicogénico). Los síntomas de dolor son síntomas físicos que normalmente no tienen un origen físico identificable. En su lugar, son resultado de conflictos psicológicos internos que se expresan inconscientemente como síntomas físicos.
- 35 Es evidente que los sujetos que padecen depresión y/o ansiedad inducidas por dolor o que inducen síntomas de dolor necesitan medicamentos para el tratamiento tanto de la depresión y/o la ansiedad como del dolor.
- 40 El documento US 2009/0215809 describe composiciones farmacéuticas que comprenden un profármaco cristalino de un fármaco antiepiléptico, a saber pregabalina (ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico), para el tratamiento de ciertas enfermedades y trastornos, incluyendo, por ejemplo, dolor neuropático, trastorno de ansiedad generalizado, fibromialgia, migraña, sofocos, síndrome de piernas inquietas y trastornos del sueño. La composición farmacéutica puede comprender además un agonista opioide seleccionado entre tramadol, tapentadol y oxicodona como segundo agente terapéutico.
- 45 De manera similar, el documento US 7.868.043 describe composiciones farmacéuticas que comprenden un profármaco de pregabalina mesofásico y procedimientos para su uso.
- 50 El documento US 2010/0297181 describe procedimientos para tratar la epilepsia, trastornos mentales y/o déficits en los órganos sensoriales mediante la administración a pacientes de cantidades terapéuticamente eficaces de antagonistas del receptor AMPA, es decir fármacos antiepilépticos, en combinación con otro u otros ingredientes activos útiles para tratar la epilepsia, trastornos mentales y/o déficits en los órganos sensoriales. El tapentadol se menciona en una lista de ingredientes activos adecuados para ser administrados en combinación con antagonistas del receptor AMPA. Como trastornos mentales se mencionan trastornos del estado de ánimo, como depresión.
- 55 Sin embargo, el uso de fármacos antiepilépticos puede ser perjudicial, ya que se ha descubierto que puede asociarse a un riesgo considerablemente mayor de eventos relacionados con el suicidio en pacientes con depresión (Arana et al., Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs. N Engl J Med 2010, 363: 542-551). Además, una composición farmacéutica que comprende una combinación de antiepiléptico y tapentadol puede ser desventajosa, debido a eventos adversos causados por cada fármaco de por sí y debido a interacciones de los fármacos entre sí, respectivamente.

- 5 Por consiguiente, existe una demanda de composiciones farmacéuticas que comprendan un único ingrediente farmacológicamente activo para el uso en el tratamiento del dolor en un sujeto que padezca de depresión y/o ansiedad y/o para el uso en el tratamiento o la prevención de la depresión y/o la ansiedad, pudiendo el único ingrediente farmacológicamente activo funcionar de forma simultánea o secuencial como antidepresivo y como analgésico.
- 10 El documento US 2009/0306050 describe compuestos, tales como lofepramina, que tienen actividad como potente inhibidor de la recaptación de norepinefrina (NE) y actividad en los sitios del receptor de dopamina D2. Se descubrió que estos compuestos especiales resultan eficaces en el tratamiento y la prevención de diversas enfermedades y trastornos asociados a la recaptación de la norepinefrina, tales como depresión de tipo predominancia de dolor y depresión secundaria en relación con dolor crónico o neuropático.
- Sin embargo, los antidepresivos, tales como la lofepramina, tienen varios efectos secundarios perjudiciales y se ha informado de varios avisos.
- 15 M. Afilalo et al., Clin. Drug Investig. 2010, 30(8), 489-505 proporciona información relativa a la eficacia y la seguridad de la liberación prolongada de tapentadol comparada con la liberación controlada de oxicodona para la gestión de dolor crónico entre moderado y fuerte relacionado con osteoartritis de rodilla.
- B. Kupferwasser et al., Osteoarthritis and Cartilage 2009, Vol. 17, Suplemento 1, 179 da a conocer una evaluación de un tratamiento de larga duración con una liberación prolongada de tapentadol y una liberación controlada de oxicodona en pacientes de dolor crónico lumbar o por osteoartritis.
- 20 R. Lange et al., Osteoarthritis and Cartilage 2010, Vol. 18, Suplemento 2, 147-148 da a conocer resultados de estudios aleatorizados doble ciego de fase 3 de una liberación prolongada de tapentadol en pacientes con dolor nociceptivo y neuropático crónico entre moderado y fuerte.
- B. Kupferwasser et al., Osteoarthritis and Cartilage 2010, Vol. 18, Suplemento 2, 149 da a conocer información relativa al estado de salud de pacientes que recibieron una liberación prolongada de tapentadol durante un estudio abierto de extensión.
- 25 S. Schwartz et al., Current Medical Research & Opinion, 27(1), 2011, 151-162 da a conocer los resultados de un ensayo de retirada aleatorizada controlado con placebo, relativo a la seguridad y la eficacia de una liberación prolongada de tapentadol en pacientes con neuropatía periférica diabética dolorosa.
- Bjelland et al., J. Psychosomatic Research, (52), 2002, 69-77 se refiere a la validez de la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) y revela que se descubrió que la HADS funciona bien a la hora de evaluar la gravedad de los síntomas y el grado de sintomatología de trastornos de ansiedad y depresión.
- 30 Por consiguiente, sigue existiendo una necesidad de composiciones farmacéuticas mejoradas que comprendan un único ingrediente farmacológicamente activo útil para tratar el dolor y, de forma simultánea o secuencial, tratar la depresión y/o la ansiedad.
- 35 Es un objeto de la invención proporcionar medicamentos para el tratamiento y la prevención de la depresión y/o la ansiedad que tengan ventajas en comparación con los medicamentos del estado actual de la técnica.
- El objeto se logra mediante la materia de las reivindicaciones de la patente.
- Aunque la eficacia analgésica del tapentadol es conocida en general, se ha descubierto sorprendentemente que el tapentadol es eficaz también en el tratamiento o la prevención de la depresión y/o de la ansiedad, preferiblemente de depresión y/o de ansiedad inducidas por dolor en un sujeto que padezca de dolor, y de depresión y/o de ansiedad que induzcan dolor psicogénico.
- 40 En particular, en ensayos clínicos relativos a la eficacia del tapentadol contra el dolor de la región lumbar se ha observado depresión (medida con HADS) como efecto colateral no deseado. Aunque, en general, la existencia de este síntoma estaba en el límite con respecto a su relevancia clínica, en la subpoblación de pacientes que padecen dolor neuropático, es decir que padecen dolor en la región lumbar con un componente neuropático, se observó una presencia considerable de depresión y el tapentadol produjo inesperadamente una importante mejoría.
- 45 En un primer aspecto, la invención se refiere a tapentadol para su uso en el tratamiento de la depresión y/o de la ansiedad en un sujeto que padezca de dolor neuropático en la región lumbar de la espalda, con la condición de que el tapentadol no se administre en combinación con un antiepiléptico.
- 50 Así, la invención se refiere, entre otras cosas, a tapentadol para su uso en el tratamiento de la depresión y/o de la ansiedad en un sujeto que padezca de dolor neuropático en la región lumbar de la espalda, preferiblemente debido a una radiculopatía lumbar.
- 55 Para los propósitos de la descripción, se entiende que "tapentadol" incluye (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables. Entre las sales fisiológicamente aceptables se incluyen sales de ácidos inorgánicos, como ácido clorhídrico (tapentadol HCl), ácido bromhídrico y ácido sulfúrico, y sales de ácidos orgánicos, como los ácidos metanosulfónico, fumárico, maleico, acético,

oxálico, succínico, málico, tartárico, mandélico, láctico, cítrico, glutámico, acetilsalicílico, nicotínico, aminobenoico, α -lipónico, hipúrico y ácido asparagínico. La sal preferente es la sal clorhidrato.

5 Para los propósitos de la descripción, a no ser que se indique expresamente otra cosa, las dosis de tapentadol se refieren a la base libre. Así, cuando se utilice en su lugar una sal fisiológicamente aceptable de tapentadol, la dosis debe adaptarse a la dosis equivalente de base libre. Por ejemplo, una dosis de "200 mg" significa una cantidad de 200 mg de la base libre o cualquier cantidad equivalente de una sal o solvato fisiológicamente aceptable correspondiente a 200 mg de la base libre (por ejemplo aproximadamente 233 mg del clorhidrato). Si no se indica expresamente otra cosa, las dosis son "por administración", no "por día".

10 El término "depresión" ya es conocido para el técnico en la materia. La depresión es un trastorno mental común que se presenta con un estado de ánimo deprimido, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpabilidad o de baja autoestima, sueño o apetito alterado, poca energía y falta de concentración. Estos problemas pueden volverse crónicos o recurrentes y llevan a un importante deterioro de la capacidad del individuo para ocuparse de sus responsabilidades cotidianas. En los casos más graves, la depresión puede llevar al suicidio. La depresión se da en personas de todos los géneros, edades y ambientes. A este respecto podemos remitir
15 adicionalmente, por ejemplo, a la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), en particular a su capítulo V. Tal como se utiliza en la especificación, el término "depresión" abarca preferiblemente depresiones hereditarias y depresiones que representan una reacción a factores estresantes en el entorno, o ambas. Preferiblemente, el dolor se considera un factor estresante en el entorno. Además, el término "depresión" abarca también trastornos depresivos, tales como trastorno del estado de ánimo, trastorno depresivo mayor y trastorno distímico. El término "depresión" se refiere preferiblemente también a la depresión inducida por dolor, es decir depresión que surge del dolor en un sujeto que padece de dolor. La depresión está causada normalmente por la naturaleza crónica del dolor.

20 Tal como se utiliza aquí, "puntuación de depresión" es un valor que determina el grado de la depresión. La escala de puntuación de la depresión abarca un intervalo de 0 a 21, siendo el grado de depresión alto en caso de valores altos y bajo en caso de valores bajos. En un grupo de sujetos sometidos a ensayo, normalmente se determinan los valores medios o las medianas de las puntuaciones de depresión. El valor medio es la suma de todas las puntuaciones de depresión dividida entre el número de sujetos. La mediana es la puntuación de depresión central en el conjunto de puntuaciones determinadas. La "puntuación de depresión" se define preferiblemente como se indica en la sección experimental.

30 El término "ansiedad" ya es conocido para el técnico en la materia. La ansiedad es una de las sensaciones que se experimentan cuando uno está bajo estrés físico, social, económico, psicológico. La ansiedad tiene como resultado una sensación de desastre inminente, miedo (que puede ser intenso), sequedad de boca, sudor, agitación, corazón acelerado, mariposas en el estómago, picor y hormigueo por todo el cuerpo, falta de aliento, necesidad de ir al baño repetidamente, incapacidad para concentrarse, tomar decisiones, realizar trabajos, comer o dormir. A este respecto podemos remitir adicionalmente, por ejemplo, a la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), en particular a su capítulo V. Tal como se utiliza aquí, el término "ansiedad" se refiere a un trastorno de ansiedad. El término "ansiedad" abarca preferiblemente también trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizado y trastornos somatoformes. El término "ansiedad" se refiere preferiblemente
35 también a la ansiedad inducida por dolor, es decir ansiedad que surge del dolor en un sujeto que padece de dolor. La ansiedad está causada normalmente por la naturaleza crónica del dolor.

40 Tal como se utiliza aquí, la "puntuación de ansiedad" es un valor que determina el grado de depresión. La escala de puntuación de la ansiedad abarca un intervalo de 0 a 21, siendo el grado de ansiedad alto en caso de valores altos y bajo en caso de valores bajos. En un grupo de sujetos sometidos a ensayo, normalmente se determinan y se mencionan los valores medios o las medianas de las puntuaciones de ansiedad. El valor medio
45 es la suma de todas las puntuaciones de ansiedad dividida entre el número de sujetos. La mediana es la puntuación de ansiedad central en el conjunto de puntuaciones determinadas. La "puntuación de ansiedad" se define preferiblemente como se indica en la sección experimental.

50 Tal como se utiliza aquí, el término "antiepiléptico" se refiere a fármacos para el uso en el tratamiento de la epilepsia. El término "antiepiléptico" abarca preferiblemente también "anticonvulsivos", que se utilizan en el tratamiento de ataques epilépticos. Así, los conceptos "antiepiléptico", "anticonvulso" y "fármaco de prevención de ataques" deben entenderse como sinónimos. Según la clasificación ATC de la "WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology", los antiepilépticos (N03A) abarcan barbitúricos y derivados, derivados de hidantoína, derivados de oxazolidina, derivados de succinimida, derivados de benzodiazepina, derivados de carboxamida, derivados de ácido graso y otros antiepilépticos como pregabalina (N03AX16). Según el
55 documento US 2010/0297181, los antagonistas de receptor AMPA, tales como los compuestos de 1,2-dihidropiridina, tienen también un efecto de prevención de ataques y resultan útiles en el tratamiento de la epilepsia. Así, los antagonistas del receptor AMPA también se incluyen en el término "antiepiléptico". Los derivados de dihidropiridina son también conocidos como bloqueantes de los canales de calcio selectivos con efectos principalmente vasculares (C08CA) según la clasificación ATC de la "WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology". Así, en esta descripción, los bloqueantes de los canales de calcio se consideran
60 incluidos también en el término "antiepiléptico".

- Tal como se utiliza aquí, el concepto “dolor psicogénico” se refiere preferiblemente a síntomas dolorosos que son resultado de conflictos psicológicos internos. Normalmente, estos síntomas físicos expresados inconscientemente no tienen un origen identificable. En su lugar, los síntomas dolorosos son resultado de un trastorno somatoforme, también conocido como trastorno de dolor. La “somatización” del dolor pertenece a los síntomas dolorosos de la depresión y puede definirse como la enfermedad “depresión de tipo predominancia de dolor”, en la que la depresión misma se manifiesta de manera predominante en la “somatización” del dolor. El trastorno de dolor, es decir la “somatización de dolor”, incluye preferiblemente también la hipersensibilidad al dolor. Además, el trastorno de dolor puede ir acompañado de hipocondría.
- Tal como se utiliza aquí, la “puntuación de dolor” es un valor que determina el grado de dolor o de una mezcla de dolores en un sujeto que padece dolor. La escala de puntuaciones de dolor abarca un intervalo de 0 a 21, siendo el grado de dolor alto en caso de valores altos y bajo en caso de valores bajos. En un grupo de sujetos sometidos a ensayo, normalmente se determinan y se mencionan los valores medios o las medianas de las puntuaciones de dolor. El valor medio es la suma de todas las puntuaciones de dolor dividida entre el número de sujetos. La mediana es la puntuación de dolor central en el conjunto de puntuaciones determinadas. Por consiguiente, la “puntuación de dolor neuropático” es un valor que determina el grado de dolor neuropático y la “puntuación de dolor nociceptivo” es un valor que determina el grado de dolor nociceptivo. La “puntuación de dolor” se define preferiblemente como se indica en la sección experimental.
- Según la invención, el tapentadol está destinado al uso en el tratamiento de la depresión y/o de la ansiedad en un sujeto que padece dolor neuropático de la región lumbar de la espalda, con la condición de que el tapentadol no se administre en combinación con un antiepiléptico.
- Preferiblemente, el tapentadol está destinado al uso en el tratamiento de la depresión y/o de la ansiedad en un sujeto que padece dolor neuropático en la región lumbar de la espalda debido a una radiculopatía lumbar, con la condición de que el tapentadol no se administre en combinación con un antiepiléptico.
- Un componente neuropático puede evaluarse, por ejemplo, mediante un painDETECT positivo (para más detalles, remitimos a la sección experimental).
- En una forma de realización preferente, el tapentadol está destinado al uso en el tratamiento del dolor en un sujeto que padece depresión y/o ansiedad, siendo el dolor causativo de depresión y/o de ansiedad, es decir que el dolor induce depresión y/o ansiedad, siendo el dolor que es causativo de depresión y/o ansiedad un dolor neuropático en la región lumbar de la espalda y tratándose este dolor de forma simultánea o secuencial con la depresión y/o la ansiedad.
- En otra forma de realización preferente, el tapentadol está destinado al uso en el tratamiento de la depresión y/o de la ansiedad en un sujeto que padece depresión y/o ansiedad que no puedan atribuirse a dolor. Preferiblemente, la depresión y/o la ansiedad pueden atribuirse a discapacidad, a una enfermedad crónica, a quimioterapia, a una estancia en el hospital, a efectos secundarios de un medicamento y/o similares.
- En otra forma de realización preferente, el tapentadol está destinado al uso en el tratamiento de la depresión y/o de la ansiedad en un sujeto que padece dolor neuropático en la región lumbar de la espalda, siendo la depresión y/o la ansiedad causativas del dolor, es decir que la depresión y/o la ansiedad se producen con síntomas de dolor. Los síntomas de dolor pueden considerarse como dolor psicogénico. Preferiblemente, el dolor psicogénico y la depresión y/o la ansiedad se tratan de forma simultánea o secuencial.
- En otra forma de realización preferente, el tapentadol está destinado al uso en el tratamiento del dolor y el tratamiento simultáneo de la depresión y/o la ansiedad, siendo el dolor un dolor neuropático en la región lumbar de la espalda.
- Según la invención, el tapentadol no se administra en combinación con un antiepiléptico. Esto es ventajoso porque el uso de fármacos antiepilépticos para el tratamiento de un sujeto que padece depresión y/o ansiedad no es deseable. Se ha descubierto que los fármacos antiepilépticos pueden asociarse a un riesgo considerablemente mayor de eventos relacionados con el suicidio en pacientes con depresión. Preferiblemente, el tapentadol no se administra en combinación con anticonvulsivantes ni con fármacos de prevención de ataques. Más preferiblemente, el tapentadol no se administra en combinación con un antiepiléptico seleccionado del grupo consistente en barbitúricos y derivados, derivados de hidantoína, derivados de oxazolidina, derivados de succinimida, derivados de benzodiazepina, derivados de carboxamida, derivados de ácido graso y otros antiepilépticos tales como pregabalina. Más preferiblemente, el tapentadol no se administra en combinación con pregabalina.
- En otra forma de realización preferente, el tapentadol no se administra en combinación con antagonistas del receptor AMPA. Los antagonistas del receptor AMPA, como las 1,2-dihidropiridinas, se clasifican como antiepilépticos según el documento US 2010/0297181, que se incorpora por referencia. Preferiblemente, el tapentadol no se administra en combinación con ninguno de los antagonistas de receptor AMPA antiepilépticos citados en el documento US 2010/0297181. Más preferiblemente, el tapentadol no se administra en combinación con 1,2-dihidropiridinas ni con derivados de las mismas. Las dihidropiridinas son también conocidas como bloqueantes de los canales de calcio selectivos con efectos principalmente vasculares

(C08CA) según la clasificación ATC de la "WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology". Por consiguiente, preferiblemente el tapentadol no se administra en combinación con bloqueantes de los canales de calcio selectivos con efectos principalmente vasculares. Con la máxima preferencia, el tapentadol no se administra ni con un antiepiléptico ni con un bloqueante de los canales de calcio.

- 5 En una forma de realización preferente, el tapentadol se administra como único ingrediente farmacológicamente activo en un medicamento (una medicación). El tapentadol se administra preferiblemente por una vía seleccionada del grupo consistente en oral, bucal, sublingual, transmucosa, intralumbar, intraperitoneal, transdérmica, intravenosa, intramuscular, intraglótea, intracutánea y subcutánea. Más preferiblemente, el tapentadol se administra vía oral.
- 10 En otra forma de realización preferente, el tapentadol se administra una o dos veces al día y/o a una dosis diaria en un intervalo de 25 a 600 mg.
- En otra forma de realización preferente, la dosis de tapentadol a administrar una vez al día o dos veces al día en el curso de cada administración es de 50 mg ($\pm 75\%$), más preferiblemente de 50 mg ($\pm 50\%$), aun más preferiblemente de 50 mg ($\pm 30\%$), incluso más preferiblemente de 50 mg ($\pm 20\%$), con la máxima preferencia de 50 mg ($\pm 10\%$) y en particular de 50 mg ($\pm 5\%$).
- 15 En otra forma de realización preferente, la dosis de tapentadol a administrar una vez al día o dos veces al día en el curso de cada administración es de 100 mg ($\pm 75\%$), más preferiblemente de 100 mg ($\pm 50\%$), aun más preferiblemente de 100 mg ($\pm 30\%$), incluso más preferiblemente de 100 mg ($\pm 20\%$), con la máxima preferencia de 100 mg ($\pm 10\%$) y en particular de 100 mg ($\pm 5\%$).
- 20 En otra forma de realización preferente más, la dosis de tapentadol a administrar una vez al día o dos veces al día en el curso de cada administración es de 150 mg ($\pm 75\%$), más preferiblemente de 150 mg ($\pm 50\%$), aun más preferiblemente de 150 mg ($\pm 30\%$), incluso más preferiblemente de 150 mg ($\pm 20\%$), con la máxima preferencia de 150 mg ($\pm 10\%$) y en particular de 150 mg ($\pm 5\%$).
- En otra forma de realización preferente más, la dosis de tapentadol a administrar una vez al día o dos veces al día en el curso de cada administración es de 200 mg ($\pm 75\%$), más preferiblemente de 200 mg ($\pm 50\%$), aun más preferiblemente de 200 mg ($\pm 30\%$), incluso más preferiblemente de 200 mg ($\pm 20\%$), con la máxima preferencia de 200 mg ($\pm 10\%$) y en particular de 200 mg ($\pm 5\%$).
- 25 En una forma de realización preferente, la dosis de tapentadol a administrar una vez al día o dos veces al día en el curso de cada administración es de 250 mg ($\pm 75\%$), más preferiblemente de 250 mg ($\pm 50\%$), aun más preferiblemente de 250 mg ($\pm 30\%$), incluso más preferiblemente de 250 mg ($\pm 20\%$), con la máxima preferencia de 250 mg ($\pm 10\%$) y en particular de 250 mg ($\pm 5\%$).
- 30 La radiculopatía lumbar es una irritación de los nervios causada por daños en los discos que se encuentran entre las vértebras. Los daños en los discos se producen debido a la degeneración del anillo exterior del disco, lesiones traumáticas o ambas. Como resultado, la parte central más blanda del disco puede romperse (herniarse) por el anillo exterior del disco y apoyarse en la médula espinal o sus nervios, en el punto en que éstos salen de la espina dorsal ósea. Esta rotura es lo que causa el dolor comúnmente conocido como "ciática", que se extiende hacia abajo por la pierna.
- 35 Preferiblemente, el dolor es moderado o fuerte. Preferiblemente, el dolor es fuerte.
- 40 En otra forma de realización preferente, el dolor es paroxístico o constante. Preferiblemente, el dolor está constantemente presente.
- En otra forma de realización preferente, el dolor es central o periférico. Preferiblemente, el dolor es central.
- En otra forma de realización preferente, el dolor es dolor crónico. Preferiblemente, el sujeto ha experimentado dolor durante al menos una semana, preferiblemente al menos un mes, más preferiblemente al menos tres meses, aun más preferiblemente al menos seis meses y con la máxima preferencia al menos un año. Más preferiblemente, el dolor aumenta durante el tiempo que el sujeto experimenta el dolor. Con la máxima preferencia, el dolor ha tenido un curso intermitente durante este tiempo.
- 45 Preferiblemente, el dolor crónico en la región lumbar es un dolor neuropático, más preferiblemente el dolor crónico en la región lumbar es un dolor lumbar nociceptivo mezclado con neuropático.
- 50 El dolor nociceptivo está causado por una estimulación de fibras nerviosas periféricas que responden sólo a estímulos que se acercan o sobrepasan una intensidad dolorosa (nociceptores) y puede clasificarse según el modo de estimulación nociva, siendo las categorías más comunes "térmica" (caliente o frío), "mecánica" (aplastamiento, desgarro, etc.) y "química" (yodo en un corte, chile en polvo en los ojos). El dolor nociceptivo también puede dividirse en dolor "visceral", "somático profundo" y "somático superficial". El dolor *visceral* se origina en las vísceras (órganos) y con frecuencia resulta sumamente difícil de localizar, y la nocicepción de algunas zonas viscerales produce dolor "referido", en el que la sensación está situada en una zona distante del lugar del estímulo. El dolor *somático profundo* se inicia por una estimulación de los nociceptores en ligamentos, tendones, huesos, vasos sanguíneos, fascias y músculos, y es un dolor sordo, intenso, poco localizado. Entre
- 55

los ejemplos se incluyen esguinces y huesos rotos. El dolor *superficial* se inicia por una activación de nociceptores en la piel o en tejidos superficiales y es agudo y está bien definido y claramente localizado. Entre los ejemplos de lesiones que producen dolor somático superficial se incluyen heridas de poca importancia y quemaduras de poca importancia (primer grado).

- 5 Se cree que el dolor neuropático está causado por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso. Los dolores neuropáticos se han clasificado como dolor neuropático periférico, debido a una lesión del sistema nervioso periférico y dolor central, que sigue a lesiones del sistema nervioso central. La frecuencia del dolor neuropático se estima que es de aproximadamente un 1%. Se ha comprobado que el dolor neuropático es bastante resistente a la terapia. Por consiguiente, el dolor neuropático tiene muchas posibilidades de inducir depresión en un sujeto que está experimentando dolor neuropático.

10

En otra forma de realización preferente, el dolor es un dolor neuropático, un dolor nociceptivo o una mezcla de los mismos. Más preferiblemente, el dolor es un dolor neuropático.

El dolor neuropático es un dolor en la región lumbar de la espalda.

En una forma de realización preferente, el dolor neuropático es un dolor polineuropático.

- 15 En otra forma de realización preferente, el dolor es una mezcla de dolor neuropático y dolor nociceptivo, siendo la puntuación de dolor neuropático mayor que la puntuación de dolor nociceptivo. Los valores preferidos para las puntuaciones de dolor neuropático y las puntuaciones de dolor nociceptivo se resumen a continuación como formas de realización preferentes E1 a E6.

	E1	E2	E3	E4	E5	E6
Puntuación de dolor neuropático	≥1	3 a 21	3 a 21	5 a 20	5 a 15	5 a 15
Puntuación de dolor nociceptivo	≥0	1 a 20	1 a 10	1 a 10	1 a 5	0

- 20 En otra forma de realización preferente, el dolor es principalmente dolor neuropático, estando la puntuación de dolor neuropático preferiblemente en un intervalo de 1 a 21, aun más preferiblemente de 3 a 21, incluso más preferiblemente de 5 a 20 y con la máxima preferencia de 5 a 15.

En otra forma de realización preferente, la depresión y/o la ansiedad están inducidas por dolor en un sujeto que padece de dolor, siendo el dolor como se define más arriba.

- 25 En otra forma de realización preferente, la depresión y/o la ansiedad inducen uno o más síntomas seleccionados del grupo consistente en estado afectivo deprimido, ansiedad, insomnio, pensamientos suicidas, inhibición social, pérdida de energía, desesperanza, anhedonia, perturbaciones del estado de ánimo, irritabilidad, discapacidad, perturbaciones gastrointestinales, reacciones de la piel, dolor de espalda, dolor de pecho, dolor de cabeza, dolor muscular y dolores no específicos.

- 30 La depresión y/o la ansiedad que un sujeto padece pueden determinarse mediante las puntuaciones de depresión y/o de ansiedad respectivamente. Las puntuaciones iniciales de depresión y ansiedad pueden compararse con las puntuaciones respectivas después de la administración de ciertas cantidades de tapentadol. Además, las puntuaciones de depresión y ansiedad pueden asignarse a ciertos dolores. Los valores medios y las medianas de las puntuaciones de depresión y ansiedad pueden determinarse para varios sujetos.

- 35 Una reducción de estos valores indica una disminución de la depresión y/o la ansiedad respectivamente.

En una forma de realización preferente, la puntuación de depresión es mayor que la puntuación de ansiedad. Los valores para las puntuaciones de depresión y para las puntuaciones de ansiedad se resumen a continuación como formas de realización preferentes E7 a E12.

	E7	E8	E9	E10	E11	E12
Puntuación de depresión	≥1	3 a 21	3 a 15	5 a 10	5 a 12	5 a 10
Puntuación de ansiedad	≥0	1 a 20	1 a 10	1 a 8	3 a 8	3 a 5

- 40 En una forma de realización preferente, el tapentadol está destinado al uso en el tratamiento del dolor neuropático en la región lumbar de la espalda en un sujeto que padece depresión y/o ansiedad, tratándose la depresión y/o la ansiedad de forma simultánea o secuencial, lo que tiene como resultado una reducción de las puntuaciones de depresión y ansiedad y de las puntuaciones de dolor. Los valores para las puntuaciones de depresión y para las puntuaciones de ansiedad, así como para las puntuaciones de dolor, es decir puntuaciones de dolor neuropático y nociceptivo, en un sujeto se resumen a continuación como formas de realización preferentes E13 a E20.

45

	E13	E14	E15	E16	E17	E18	E19	E20
Puntuación depresión	≥1	3 a 21	3 a 15	5 a 10	5 a 12	5 a 10	5 a 10	5 a 10
Puntuación ansiedad	≥0	1 a 20	1 a 10	1 a 10	3 a 8	3 a 8	3 a 8	3 a 5
Punt. dolor neuropático	≥1	3 a 21	3 a 21	5 a 20	5 a 15	5 a 15	5 a 10	5 a 10

	E13	E14	E15	E16	E17	E18	E19	E20
Punt. dolor nociceptivo	≥0	1 a 20	1 a 15	1 a 10	1 a 5	0	0	0

Preferiblemente, la reducción de la ansiedad depende del dolor con el que esté asociada la ansiedad. Los valores para las puntuaciones de ansiedad antes (inicial) y después (final) de la administración de tapentadol a un sujeto que padece de ansiedad se resumen a continuación como formas de realización preferentes E21 a E25.

5

	E21	E22	E23	E24	E25
Puntuación de ansiedad asociada a dolor nociceptivo	inicial: 2 a 20 final: < 90% del valor inicial	inicial: 2 a 20 final: < 80% del valor inicial	inicial: 2 a 9 final: 1 a 8	inicial: 4 a 7 final: 3 a 6	inicial: 5,9 (±1) final: 4,5 (±1)
Puntuación de ansiedad asociada a neuropático (componente de dolor supuesto)	inicial: 2 a 20 final: < 80% del valor inicial	inicial: 2 a 20 final: < 65% del valor inicial	inicial: 4 a 11 final: 1 a 8	inicial: 6 a 9 final: 3 a 6	inicial: 7,9 (±1) final: 4,8 (±1)
Puntuación de ansiedad asociada con neuropático (definido)	inicial: 2 a 20 final: < 80% del valor inicial	inicial: 2 a 20 final: < 70% del valor inicial	inicial: 5 a 12 final: 1 a 8	inicial: 7 a 10 final: 3 a 6	inicial: 8,3 (±1) final: 4,5 (±1)

Preferiblemente, el periodo de tiempo entre la determinación de la puntuación de ansiedad inicial y final es de 6 meses, más preferiblemente de 3 meses, aun más preferiblemente de 30 días, incluso más preferiblemente de 20 días y con la máxima preferencia de 10 días. Además, la dosis diaria de tapentadol está preferiblemente en un intervalo de 25 a 600 mg, preferiblemente de 50 a 300 mg, más preferiblemente de 50 a 150 mg.

10

Preferiblemente, la reducción de la depresión depende del dolor al que está asociado la depresión. Los valores para las puntuaciones de depresión antes (inicial) y después (final) de la administración de tapentadol a un sujeto que padece de depresión se resumen a continuación como formas de realización preferente E26 a E30.

	E26	E27	E28	E29	E30
Puntuación de depresión asociada a nociceptivo	inicial: 2 a 20 final: < 95% de valor inicial	inicial: 2 a 20 final: < 85% de valor inicial	inicial: 3 a 10 final: 1 a 8	inicial: 5 a 8 final: 3 a 6	inicial: 6,1 (±1) final: 4,9 (±1)
Puntuación de depresión asociada a neuropático (comp. de dolor supuesto)	inicial: 2 a 20 final: < 90% de valor inicial	inicial: 2 a 20 final: < 75% de valor inicial	inicial: 5 a 12 final: 3 a 10	inicial: 7 a 10 final: 5 a 8	inicial: 8,8 (±1) final: 6,2 (±1)
Puntuación de depresión asociada a neuropático (definido)	inicial: 2 a 20 final: < 90% de valor inicial	inicial: 2 a 20 final: < 75% de valor inicial	inicial: 5 a 12 final: 2 a 9	inicial: 7 a 10 final: 4 a 7	inicial: 8,3 (±1) final: 5,8 (±1)

15 Preferiblemente, el periodo de tiempo entre la determinación de la puntuación de depresión inicial y la final es de 6 meses, más preferiblemente de 3 meses, aun más preferiblemente de 30 días, incluso más preferiblemente de 20 días y con la máxima preferencia de 10 días. Además, la dosis diaria de tapentadol está preferiblemente en un intervalo de 25 a 600 mg, preferiblemente de 50 a 300 mg, más preferiblemente de 50 a 150 mg.

20 En otra forma de realización preferente, el tapentadol está destinado al uso en el tratamiento de la depresión y/o la ansiedad, reduciéndose las puntuaciones de depresión y ansiedad. La reducción de los valores medios para las puntuaciones de ansiedad gracias a la administración de tapentadol en los periodos de tiempo de 10, 20 y 30 días se resumen a continuación como formas de realización preferentes E31 a E35. Cada valor % indica la puntuación de ansiedad media restante tras el periodo de tiempo definido en relación con la puntuación de ansiedad media inicial.

Tiempo	E31	E32	E33	E34	E35
10 días	< 99%	< 95%	< 90%	< 80%	< 75%
20 días	< 95%	< 90%	< 85%	< 60%	< 50%
30 días	< 92%	< 85%	< 80%	< 50%	< 20%

25

Preferiblemente, la dosis diaria de tapentadol está en un intervalo de 25 a 600 mg, preferiblemente de 50 a 300 mg, más preferiblemente de 50 a 150 mg.

- 5 La reducción de los valores medios para las puntuaciones de depresión gracias a la administración de tapentadol en los periodos de tiempo de 10, 20 y 30 días se resumen a continuación como formas de realización preferentes E36 a E40. Cada valor % indica la puntuación de depresión media restante tras el periodo de tiempo definido en relación con la puntuación de ansiedad media inicial.

Tiempo	E36	E37	E38	E39	E40
10 días	< 99%	< 95%	< 90%	< 80%	< 75%
20 días	< 95%	< 90%	< 85%	< 60%	< 50%
30 días	< 92%	< 85%	< 80%	< 50%	< 20%

Preferiblemente, la dosis diaria de tapentadol está en un intervalo de 25 a 600 mg, preferiblemente de 50 a 300 mg, más preferiblemente de 50 a 150 mg.

- 10 Preferiblemente, el tapentadol se administra en forma de una composición farmacéutica que contiene, además de tapentadol, aditivos y/o sustancias auxiliares.

15 Como aditivos y/o sustancias auxiliares son adecuados, en el contexto de esta invención, todas las sustancias conocidas por el experto en la técnica actual para lograr formulaciones galénicas. La selección de estas sustancias auxiliares y de la cantidad a emplear de las mismas dependen de si la unidad de administración/forma de dosificación debe administrarse vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal o local. Las formulaciones en forma de pastillas, pastillas masticables, pastillas revestidas, cápsulas, gránulos, gotas, zumos o jarabes son adecuadas para la administración oral, y las soluciones, suspensiones, formulaciones secas fácilmente reconstituibles y aerosoles son adecuados para la administración parenteral, tópica e inhalatoria. Otra posibilidad son supositorios para el uso rectal. El uso en un depósito en forma disuelta, de película portadora o parche, opcionalmente con adición de agentes promotores de la penetración en la piel, son ejemplos de formas adecuadas para la administración percutánea.

20 Como ejemplos de sustancias auxiliares y aditivos para las unidades de administración/formas de dosificación orales pueden mencionarse agentes disgregantes, lubricantes, ligantes, cargas, agentes de desmoldeo, opcionalmente disolventes, aromatizantes, azúcares, en particular agentes de soporte, diluyentes, colorantes, antioxidantes, etc. Para los supositorios, entre otros, pueden utilizarse ceras y ésteres de ácido graso, y para las composiciones destinadas a la administración parental pueden utilizarse sustancias de soporte, conservantes, agentes auxiliares de suspensión, etc.

25 Las formas de dosificación comprenden preferiblemente entre un 0,05% en peso y un 99,5% en peso de tapentadol, más preferiblemente entre un 0,1 y un 90% en peso, aun más preferiblemente entre un 0,5 y un 80% en peso, con la máxima preferencia entre un 1,0 y un 50% en peso y en particular entre un 5,0 y un 20% en peso.

30 Sustancias auxiliares pueden ser, por ejemplo, agua, etanol, 2-propanol, glicerol, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, dextrosa, molasas, almidón, almidón modificado, gelatina, sorbitol, inositol, manitol, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, goma laca, alcohol cetílico, polivinilpirrolidona, parafinas, ceras, gomas de origen natural y sintéticas, goma arábica, alginatos, dextrano, ácidos grasos saturados e insaturados, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de cinc, estearato de glicerilo, lauril sulfato de sodio, aceites comestibles, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuate, aceite de soja, lecitina, lactato de sodio, polioxietilén y polipropilén ésteres de ácido graso, sorbintamo ésteres de ácido graso, 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 cinc, dióxido de silicio, óxido de titanio, dióxido de titanio, sulfato de magnesio, sulfato de cinc, sulfato de calcio, potasa, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, bromuro de potasio, yoduro de potasio, talco, caolín, pectina, crospovidona, agar y bentonita.

35 Las unidades de administración/formas de dosificación según la invención pueden ser de liberación controlada, de liberación retardada, de liberación prolongada, de liberación sostenida, liberación de acción repetida, etc. Se prefieren las unidades de administración/formas de dosificación de liberación prolongada.

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

45 Así, por ejemplo para una formulación sólida, tal como una pastilla, el tapentadol puede estar granulado con un agente de soporte farmacéutico, por ejemplo constituyentes de pastillas convencionales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas fisiológicamente aceptables, y diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, con el fin de formar una composición sólida que

comprenda tapentadol en una distribución homogénea. En la presente memoria se entiende que distribución homogénea significa que el tapentadol está distribuido uniformemente por toda la composición, de manera que ésta puede dividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias, tales como pastillas, píldoras o cápsulas que tienen la misma actividad. A continuación, la composición sólida se divide en formas de dosificación unitarias. Las unidades de administración según la invención pueden también revestirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación de liberación retardada. Como composiciones resultan adecuados, entre otros, ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como, por ejemplo, goma laca, alcohol cetílico y/o acetato de celulosa.

El tapentadol puede liberarse de forma retardada o prolongada o sostenida desde unidades de administración/formas de dosificación que pueden utilizarse vía oral, rectal o percutánea. Para la indicación según la invención son particularmente preferentes las formulaciones correspondientes, en particular en forma de una preparación de "dos veces al día (*bid*)" que debe tomarse sólo dos veces al día (*bid*) (véase el documento US-A-2005-58706).

La liberación retardada o prolongada o sostenida del tapentadol puede lograrse mediante unidades de administración/formas de dosificación que contengan tapentadol en una matriz que incluya, por ejemplo, entre un 1 y un 80% en peso, en particular entre un 5 y un 80% en peso, de uno o más polímeros hidrófilos o hidrófobos como agentes formadores de matriz fisiológicamente aceptables y que comprenda éteres y/o ésteres de celulosa de una viscosidad (determinada utilizando un viscosímetro capilar Pharm. Eu.) entre 3.000 y 150.000 mPa·s en solución acuosa al 2% en peso a 20°C como agentes formadores de matriz fisiológicamente aceptables. Entre los agentes formadores de matriz fisiológicamente aceptables preferidos se incluyen óxido de polietileno con una masa molecular superior a 0,5 mio g/mol, éteres y/o ésteres de celulosa con una viscosidad entre 10.000, en particular 50.000, mPa s y 150.000 mPa·s en solución acuosa al 2% en peso a 20°C. Pueden seleccionarse agentes formadores de matriz fisiológicamente aceptables particularmente adecuados del grupo consistente en hidropropilmetilcelulosas (HPMC), hidroxietilcelulosas, hidroxipropilcelulosas (HPC), metilcelulosas, etilcelulosas y carboximetilcelulosas y en particular se seleccionan del grupo consistente en HPMC, hidroxietilcelulosas y HPC. Son totalmente preferentes HPMC con una viscosidad de aproximadamente 100.000 mPa·s, medida en solución acuosa al 2% en peso a 20°C.

Las unidades de administración/formas de dosificación según la invención pueden presentarse tanto en forma de una pastilla sencilla como en forma de una pastilla revestida, por ejemplo en forma de una pastilla recubierta con una película o de una gragea. Las pastillas son normalmente redondas o biconvexas, pero también son posibles pastillas de formas oblongas que permitan dividir la pastilla. Dentro del alcance de la invención también son posibles gránulos, esferoides, *pellets* o microcápsulas que se viertan en sobrecitos o cápsulas o estén comprimidas para formar pastillas desintegrantes.

En lugar de una matriz de liberación lenta, también es posible utilizar una matriz de liberación normal con un revestimiento que retarde la liberación del ingrediente farmacológicamente activo. Por ejemplo, el tapentadol puede estar contenido en una matriz convencional de celulosa microcristalina y opcionalmente sustancias farmacéuticas auxiliares adicionales tales como ligantes, cargas, glidantes, lubricantes y reguladores de flujo, que se cubren o se revisten con un material que controle la liberación lenta del tapentadol en medio acuoso. Entre los agentes de revestimiento adecuados se incluyen, por ejemplo, ceras y polímeros insolubles en agua, tales como polimetacrilatos (Eudragit o similares) o celulosas insolubles en agua, en particular etilcelulosa. El material de revestimiento puede también contener opcionalmente polímeros solubles en agua, tales como polivinilpirrolidona, celulosas solubles en agua tales como hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, otros agentes solubles en agua como polisorbato 80 o agentes formadores de poros hidrófilos como polietilenglicol, lactosa o manitol.

Como alternativa o suplemento a las posibilidades de una matriz de liberación lenta en las formas de dosificación de liberación retardada o de liberación prolongada o de liberación sostenida o de una matriz de liberación normal con un revestimiento que retarde la liberación del tapentadol, también puede utilizarse un sistema de liberación osmótico para lograr una liberación lenta. En los documentos US 4.765.989, US 4.783.337 y US 4.612.008 pueden encontrarse formas de realización y ejemplos de la producción reales de sistemas de liberación osmóticos.

Los ejemplos siguientes ilustran adicionalmente la invención, pero no deben interpretarse como limitativos de su alcance.

Ejemplo

Objetivo y diseño

La efectividad del clorhidrato de tapentadol PR (liberación prolongada) y del clorhidrato de tapentadol IR (liberación inmediata) en el tratamiento del dolor en un sujeto que padece de depresión y/o de ansiedad, y en el tratamiento de la depresión y/o de la ansiedad, se ha demostrado en un estudio clínico en sujetos con dolor nociceptivo fuerte y crónico, mezclado con dolor neuropático en la región inferior de la espalda. También se investigó un subgrupo que padecía dolor neuropático debido a una radiculopatía lumbar.

5 Este fue un ensayo multicentro, multinacional, abierto, de fase de eficacia IIIb, para evaluar la eficacia y la seguridad de un tratamiento de liberación prolongada de tapentadol en pacientes con dolor crónico fuerte en la región lumbar de la espalda mal gestionado, con o sin un componente de dolor neuropático. Los pacientes que tomaban analgésicos OMS paso II suspendieron dichos analgésicos antes de comenzar con la medicación del estudio; los pacientes que tomaban analgésicos paso I y/o coanalgésicos de acción central siguieron con la misma dosis. Los pacientes que se inscribieron en el estudio y que tomaban analgésicos OMS paso I o II tenían un promedio de puntuación de intensidad de dolor > 5 en una NRS-3 de 11 puntos (promedio de dolor en 3 días antes de la evaluación) en la criba; los pacientes que no tomaban un tratamiento analgésico regular tenían un promedio de puntuación de intensidad de dolor (NRS-3) > 6. Todos los pacientes recibieron una liberación prolongada de tapentadol (50-250 mg *bid*) durante hasta 12 semanas (periodo de titulación de 5 semanas y periodo de mantenimiento de 7 semanas). Se permitió una liberación inmediata de tapentadol de 50 mg (\leq dos veces al día, \geq 4 horas de separación) (dosis diaria total combinada de liberación prolongada de tapentadol y liberación inmediata de tapentadol, \leq 500 mg/día). El parámetro de eficacia primario fue el cambio desde el punto de referencia hasta la Semana 6 (cuando las dosis de liberación prolongada de tapentadol fueron estables) en un promedio de intensidad de dolor en la NRS-3 de 11 puntos, utilizando la última observación llevada a cabo (LOCF) para la introducción de puntuaciones que faltasen. Para evaluar la probabilidad de un componente de dolor neuropático en la región lumbar se utilizó el cuestionario painDETECT; los pacientes se clasificaron como painDETECT “negativo”, “poco claro” o “positivo”. La población de pacientes clasificados como painDETECT negativos se limitó a aproximadamente un 30% de la población total.

20 En la población de ensayo painDETECT positiva, se evaluó el “diagnóstico de radiculopatía lumbar”, definido por protocolo de estudio según los siguientes criterios:

- dolor dermatómico típico (que se difunde más allá de la rodilla hacia el pie, dolor provocado por estiramiento dentro de distribución del nervio ciático mayor/femoral);
- síntomas de disfunción radicular:
- 25 • tales como deficiencia sensorial, síntomas motores de compresión de la raíz de los nervios lumbares (L3, L5, S1);
- y/o reflejos de cuádriceps crural o tríceps sural ausentes o disminuidos;
- y/o déficit de prueba sensorial cuantitativa (QST) y distribución de dolor presentes en la misma zona dermatómica.

30 En sujetos con dolor neuropático se llevó a cabo una caracterización adicional de los síntomas. Estas evaluaciones adicionales se referían explícitamente al componente neuropático de dolor en la región lumbar (Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI), Short Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ).NRS-3 para dolor que se difunde hacia o al interior de la pierna).

35 Todos los sujetos completaron los cuestionarios Short Form-36 (SF-36) y EuroQol-5 Dimension (EP-5D) y la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS). Como parámetros secundarios se utilizaron también la impresión global de cambio del paciente (*Patient Global Impression of Change* (PGIC)) y la impresión clínica global de cambio (*Clinical global impression of change* (CGIC)). Para ambos ensayos, los pacientes completaron la declaración “desde que comencé el tratamiento de ensayo, valoraría mi estado global como”, utilizando 7 posibles respuestas (“mucho peor” a “mucho mejor”). A lo largo de todo el ensayo se registraron los eventos adversos. Además, el 51,8% de la población de ensayo painDETECT positiva tenía un “diagnóstico de radiculopatía lumbar” según se definía en el protocolo de estudio.

Resultados

45 Puntuaciones Short Form 36® Health Survey (SF-36®): Puntuaciones resumen SF-36 de funcionamiento físico, dolor corporal, salud general, componente de rol emocional y físico mejoradas desde el punto de referencia hasta la Semana 12 para pacientes que eran painDETECT negativos o poco claros/positivos (todos $P < 0,05$); para aquellos que eran poco claros/positivos, también se mejoraron las puntuaciones resumen de rol físico, vitalidad, funcionamiento social, salud mental, transición de salud notificada y componente mental (todos $P < 0,05$).

50 Puntuaciones EuroQol-5 Dimension (EQ-5D): El cambio medio (DE) desde el punto de referencia hasta la Semana 12 en la puntuación de clasificación de estados de salud del EQ-5D fue de 0,18 (0,25; $P = 0,0022$) para pacientes que eran painDETECT negativos y de 0,36 (0,32; $P < 0,0001$) para los positivos.

55 Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS): Las puntuaciones medias (DE) del punto de referencia HADS para la depresión (6,5[3,96] vs. 8,5[4,27]) y la ansiedad (6,2[4,10] vs. 8,4[4,26]) fueron menores para los pacientes con un painDETECT negativo en relación con un resultado poco claro/positivo, respectivamente. Las puntuaciones HADS de depresión y ansiedad mejoraron de forma constante desde el punto de referencia hasta la Semana 12 para los pacientes que eran painDETECT poco claros/positivos ($P < 0,0001$ en la Visita 12 para la depresión y la ansiedad), pero no de manera significativa para aquellos con un resultado negativo. Las puntuaciones HADS de depresión y ansiedad mejoraron de forma constante desde el punto de referencia hasta

la Semana 12 para los pacientes con diagnóstico positivo de radiculopatía lumbar - subconjunto de dolor neuropático (0,0023 en la Visita 12 para la depresión, $p = 0,0105$ en la Visita 12 para la ansiedad).

5 Impresión global de cambio del paciente (PGIC): El porcentaje de pacientes con una valoración de su estado global como “mucho mejor” o “bastante mejor” en la PGIC aumentó desde un 15,1% (26/172) en la Semana 1 hasta un 48,6% (67/138) en la Semana 6 y un 67,1% (61/91) en la Semana 12.

Impresión clínica global de cambio (CGIC): El porcentaje de pacientes con una valoración de su estado global como “mucho mejor” o “bastante mejor” en la CGIC aumentó desde un 15,1% (26/172) en la Semana 1 hasta un 50,7% (70/138) en la Semana 6 y un 68,2% (62/91) en la Semana 12.

10 Satisfacción del sujeto con el anterior/nuevo tratamiento: El porcentaje de pacientes que asignaron una valoración de “excelente” o “muy buena” aumentó desde un 0,0% (0/175) en el punto de referencia hasta un 29,7% (41/138) en la Semana 6 y un 52,8% (48/91) en la Semana 12.

A continuación:

- i) N es el número de sujetos del grupo de diagnóstico especificado,
- ii) n es el número de sujetos con datos disponibles,
- 15 iii) “Media” es la puntuación media de los sujetos, es decir la suma de todas las puntuaciones dividida entre el número de sujetos,
- iv) DE es la desviación estándar,
- v) “Mediana” es la puntuación mediana de los sujetos, es decir la puntuación central en el conjunto de puntuaciones,
- 20 vi) “Intervalo” es el intervalo de puntuaciones de los sujetos, es decir el intervalo definido por la puntuación más baja y la más alta del conjunto de puntuaciones.

En primer lugar se muestran las puntuaciones de depresión.

Número total de sujetos del estudio clínico: N = 175

Puntuación de depresión	n	Media (DE)	Mediana	Intervalo
Cribado	174	7,9 (4,37)	8,0	1-20
Punto de referencia	173	7,9 (4,27)	8,0	0-21
Visita 1	164	7,8 (4,47)	7,0	0-20
Visita 5	141	6,9 (4,26)	6,0	0-18
Visita 6	130	6,6 (4,41)	6,0	0-19
Visita 7	127	6,1 (4,40)	6,0	0-18
Visita 8	119	6,2 (4,16)	6,0	0-17
Visita 9	87	6,1 (4,48)	6,0	0-17
Visita 10	85	6,2 (4,66)	6,0	0-21
Visita 11	85	5,9 (4,59)	5,0	0-17
Visita 12	89	5,7 (4,35)	5,0	0-18

25 Número total de sujetos con dolor nociceptivo: N = 49

Puntuación de depresión	n	Media (DE)	Mediana	Intervalo
Cribado	48	6,8 (4,17)	6,0	1-16
Punto de referencia	49	6,5 (3,96)	6,0	0-15
Visita 1	43	6,1 (3,90)	5,0	0-15
Visita 5	37	5,6 (3,68)	5,0	0-13
Visita 6	34	5,3 (4,03)	4,0	1-15
Visita 7	35	5,0 (3,63)	4,0	1-14
Visita 8	32	5,5 (3,90)	4,5	0-16
Visita 9	25	5,4 (3,49)	5,0	1-12
Visita 10	24	5,5 (3,34)	5,5	1-12
Visita 11	23	5,6 (4,04)	5,0	0-14
Visita 12	23	4,9 (3,13)	4,0	0-11

Número total de sujetos con componente de dolor neuropático supuesto: N = 41

Puntuación de depresión	n	Media (DE)	Mediana	Intervalo
Cribado	41	7,4 (3,69)	7,0	1-17
Punto de referencia	40	7,9 (3,84)	7,5	1-17
Visita 1	38	8,8 (4,59)	8,5	1-18
Visita 5	33	7,5 (4,59)	7,0	0-18

Puntuación de depresión	n	Media (DE)	Mediana	Intervalo
Visita 6	30	7,5 (4,60)	7,5	0-17
Visita 7	32	7,0 (4,71)	6,5	0-18
Visita 8	28	6,4 (4,24)	6,0	1-14
Visita 9	19	6,4 (4,32)	6,0	0-15
Visita 10	19	6,4 (5,34)	5,0	0-21
Visita 11	20	6,4 (5,11)	5,0	0-17
Visita 12	21	6,2 (4,66)	5,0	0-17

Número total de sujetos con dolor neuropático definido: N = 85

Puntuación de depresión	n	Media (DE)	Mediana	Intervalo
Cribado	85	8,9 (4,63)	9,0	1-20
Punto de referencia	84	8,7 (4,46)	8,5	0-21
Visita 1	83	8,3 (4,51)	8,0	1-20
Visita 5	71	7,3 (4,29)	7,0	1-17
Visita 6	66	6,8 (4,41)	6,0	0-19
Visita 7	60	6,2 (4,56)	6,0	0-16
Visita 8	59	6,4 (4,28)	6,0	1-17
Visita 9	43	6,5 (5,06)	6,0	0-17
Visita 10	42	6,5 (5,04)	6,0	0-19
Visita 11	42	5,9 (4,70)	5,5	0-15
Visita 12	45	5,8 (4,76)	5,0	0-18

Número total de sujetos con componente de dolor neuropático supuesto o definido: N = 126

Puntuación de depresión	n	Media (DE)	Mediana	Intervalo
Cribado	126	8,4 (4,38)	8,0	1-20
Punto de referencia	124	8,5 (4,27)	8,0	0-21
Visita 1	121	8,5 (4,52)	8,0	1-20
Visita 5	104	7,4 (4,37)	7,0	0-18
Visita 6	96	7,1 (4,46)	7,0	0-19
Visita 7	92	6,5 (4,61)	6,0	0-18
Visita 8	87	6,4 (4,24)	6,0	1-17
Visita 9	62	6,5 (4,81)	6,0	0-17
Visita 10	61	6,5 (5,09)	6,0	0-21
Visita 11	62	6,0 (4,80)	5,0	0-17
Visita 12	66	5,9 (4,70)	5,0	0-18

5

Número total de sujetos con diagnóstico positivo de radiculopatía lumbar - subconjunto de dolor neuropático: N = 44

Puntuación de depresión	n	Media (DE)	Mediana	Intervalo
Cribado	44	8,5 (4,70)	8,5	2-20
Punto de referencia	44	8,2 (4,09)	8,0	0-17
Visita 1	44	7,5 (3,69)	7,5	1-15
Visita 5	40	6,7 (3,77)	6,0	1-14
Visita 6	38	6,3 (3,67)	6,0	1-13
Visita 7	34	5,4 (3,85)	5,0	0-14
Visita 8	35	5,8 (3,71)	6,0	1-14
Visita 9	24	6,2 (4,63)	7,5	1-14
Visita 10	25	6,2 (4,50)	7,0	0-13
Visita 11	26	6,0 (4,69)	6,5	0-14
Visita 12	27	5,3 (4,09)	5,0	0-12

En segundo lugar se muestran las puntuaciones de ansiedad.

10 Número total de sujetos: N = 175

Puntuación de ansiedad	n	Media (DE)	Mediana	Intervalo
Cribado	174	8,1 (3,99)	8,0	1-19
Punto de referencia	173	7,8 (4,32)	7,0	0-18

ES 2 646 363 T3

Puntuación de ansiedad	n	Media (DE)	Mediana	Intervalo
Visita 1	164	7,6 (4,28)	7,0	0-18
Visita 5	141	6,8 (3,94)	7,0	0-17
Visita 6	130	6,6 (4,02)	6,0	0-18
Visita 7	127	5,9 (3,99)	6,0	0-18
Visita 8	119	5,6 (3,95)	5,0	0-18
Visita 9	87	5,7 (4,10)	4,0	0-19
Visita 10	85	5,6 (4,16)	5,0	0-19
Visita 11	85	5,4 (3,91)	5,0	0-14
Visita 12	89	5,2 (3,73)	4,0	0-13

Número total de sujetos con dolor nociceptivo: N = 49

Puntuación de ansiedad	n	Media (DE)	Mediana	Intervalo
Cribado	48	6,7 (3,80)	6,5	1-15
Punto de referencia	49	6,2 (4,10)	5,0	0-16
Visita 1	43	5,9 (4,19)	6,0	0-18
Visita 5	37	6,1 (3,80)	5,0	0-14
Visita 6	34	5,8 (4,68)	5,0	0-18
Visita 7	35	5,6 (4,15)	5,0	0-18
Visita 8	32	5,4 (4,40)	4,0	0-18
Visita 9	25	4,6 (3,34)	4,0	0-13
Visita 10	24	4,7 (3,21)	4,0	0-11
Visita 11	23	4,8 (3,77)	4,0	0-14
Visita 12	23	4,5 (3,65)	3,0	0-13

Número total de sujetos con componente de dolor neuropático supuesto: N = 41

Puntuación de ansiedad	n	Media (DE)	Mediana	Intervalo
Cribado	41	8,3 (3,68)	8,0	1-17
Punto de referencia	40	8,3 (4,15)	7,0	2-17
Visita 1	38	7,9 (4,52)	7,0	2-17
Visita 5	33	6,7 (4,22)	7,0	0-15
Visita 6	30	6,9 (3,99)	6,0	1-16
Visita 7	32	5,9 (4,08)	5,5	0-13
Visita 8	28	4,9 (4,04)	4,0	0-14
Visita 9	19	6,1 (5,10)	6,0	0-19
Visita 10	19	5,5 (5,46)	4,0	0-19
Visita 11	20	5,1 (4,25)	4,0	0-13
Visita 12	21	4,8 (3,67)	4,0	0-12

5

Número total de sujetos con dolor neuropático definido: N = 85

Puntuación de ansiedad	n	Media (DE)	Mediana	Intervalo
Cribado	85	8,9 (4,07)	9,0	1-19
Punto de referencia	84	8,5 (4,33)	8,5	0-18
Visita 1	83	8,3 (4,01)	8,0	0-18
Visita 5	71	7,2 (3,89)	8,0	0-17
Visita 6	66	6,9 (3,66)	6,0	0-16
Visita 7	60	6,1 (3,91)	6,0	0-16
Visita 8	59	6,0 (3,66)	5,0	0-14
Visita 9	43	6,1 (3,99)	5,0	1-16
Visita 10	42	6,1 (3,98)	6,0	0-16
Visita 11	42	5,9 (3,84)	5,5	0-13
Visita 12	45	5,7 (3,80)	5,0	0-13

Número total de sujetos con componente de dolor neuropático supuesto o definido: N = 126

Puntuación de ansiedad	n	Media (DE)	Mediana	Intervalo
Cribado	126	8,7 (3,94)	9,0	1-19
Punto de referencia	124	8,4 (4,26)	8,0	0-18
Visita 1	121	8,2 (4,16)	8,0	0-18

Puntuación de ansiedad	n	Media (DE)	Mediana	Intervalo
Visita 5	104	7,0 (3,98)	7,0	0-17
Visita 6	96	6,9 (3,75)	6,0	0-16
Visita 7	92	6,0 (3,95)	6,0	0-16
Visita 8	87	5,7 (3,80)	5,0	0-14
Visita 9	62	6,1 (4,32)	5,0	0-19
Visita 10	61	5,9 (4,46)	5,0	0-19
Visita 11	62	5,6 (3,96)	5,0	0-13
Visita 12	66	5,4 (3,76)	5,0	0-13

Número total de sujetos con diagnóstico positivo de radiculopatía lumbar - subconjunto de dolor neuropático: N = 44

Puntuación de ansiedad	n	Media (DE)	Mediana	Intervalo
Cribado	44	8,9 (4,06)	9,0	1-17
Punto de referencia	44	8,6 (4,23)	9,0	0-18
Visita 1	44	8,7 (3,64)	9,0	1-18
Visita 5	40	6,8 (3,39)	7,5	1-15
Visita 6	38	7,1 (3,46)	7,5	1-13
Visita 7	34	6,1 (3,85)	6,0	0-15
Visita 8	35	5,9 (3,74)	5,0	0-13
Visita 9	24	6,2 (4,01)	5,0	1-13
Visita 10	25	6,1 (3,85)	6,0	0-13
Visita 11	26	6,3 (4,25)	6,5	0-13
Visita 12	27	5,7 (3,59)	6,0	0-11

- 5 Los datos clínicos anteriores demuestran claramente que el tapentadol tiene una considerable eficacia contra la depresión y la ansiedad.

Los cambios con respecto al punto de referencia en las visitas 6, 8 y 12 se resumen en las tablas siguientes:

Depresión

	nociceptivo	neuropático supuesto	neuropático definido	radiculopatía lumbar	neuropático supuesto o definido	total
Visita 6						
n	34	29	65	38	94	128
Media(DE)	-1,0 (3,15)	-0,4 (3,55)	-1,7 (3,43)	-1,7 (3,23)	-1,3 (3,50)	-1,2 (3,40)
Mediana	-1,0	-0,0	-2,0	-1,0	-1,0	-1,0
Mín,Máx	-11,5	-12,4	-10,8	-9,4	-12,8	-12,8
95% CI	[-2,1;0,1]	[-1,8;0,9]	[-2,6;-0,9]	[-2,7;-0,6]	[-2,0;-0,6]	[-1,8;-0,6]
valor p #	0,0813	0,5354	0,0002	0,0027	<0,0005	<0,0001
Visita 8						
n	32	27	58	35	85	117
Media(DE)	-0,8 (2,31)	-1,0 (3,13)	-2,3 (3,33)	-2,1 (3,54)	-1,9 (3,30)	-1,6 (3,09)
Mediana	-1,0	-1,0	-1,5	-1,0	-1,0	-1,0
Mín,máx	-8,4	-12,3	-12,3	-10,3	-12,3	-12,4
95% CI	[-1,6;0,0]	[-2,2;0,2]	[-3,2;-1,4]	[-3,3;-0,9]	[-2,6;-1,2]	[-2,1;-1,0]
valor p #	0,0551	<0,1084	<0,0001	0,0014	<0,0001	<0,0001
Visita 12						
n	23	21	45	27	66	89
Media(DE)	-0,5 (2,86)	-1,5 (3,30)	-2,2 (3,31)	-2,1 (3,30)	-2,0 (3,30)	-1,6 (3,24)
Mediana	0,0	-2,0	-2,0	-1,0	-2,0	-2,0
Mín,Máx	-5,4	-10,6	-9,6	-9,3	-10,6	-10,6
95% CI	[-1,7;0,8]	[-3,0;0,0]	[-3,2;-1,2]	[-3,5;-0,8]	[-2,8;-1,2]	[-2,3;-0,9]
valor p #	0,4309	0,0534	0,0001	0,0023	<0,0001	<0,0001

- 10

Ansiedad

	nociceptivo	neuropático supuesto	neuropático definido	radiculopatía lumbar	neuropático supuesto o definido	total
Visita 6						

ES 2 646 363 T3

	nociceptivo	neuropático supuesto	neuropático definido	radiculopatía lumbar	neuropático supuesto o definido	total
n	34	29	65	38	94	128
Media(DE)	-0,3 (2,93)	-1,6 (3,58)	-1,4 (3,44)	-1,4 (3,88)	-1,5 (3,47)	-1,2(3,36)
Mediana	0,0	-1,0	-1,0	-0,5	-1,0	-1,0
Mín,Máx	-7,5	-9,9	-10,5	-10,5	-10,9	-10,9
95% CI	[-1,3;0,7]	[-2,9;-0,2]	[-2,3;-0,6]	[-2,6;-0,1]	[-2,2;-0,7]	[-1,7;-0,6]
valor p #	0,5242	0,0271	0,0015	0,0361	<0,0001	0,0002
Visita 8						
n	32	27	58	35	85	117
Media(DE)	-0,7 (3,88)	-2,9 (3,11)	-2,2 (3,77)	-2,4 (4,23)	-2,4 (3,57)	-1,9(3,72)
Mediana	-1,0	-2,0	-2,0	-1,0	-2,0	-2,0
Mín,Máx	-7,14	-11,2	-13,5	-13,5	-13,5	-13,14
95% CI	[-2,1;0,7]	[-4,1;-1,7]	[-3,2;-1,2]	[-3,9;-1,0]	[-3,2;-1,6]	[-2,6;-1,3]
valor p #	0,3027	<0,0001	<0,0001	0,0018	<0,0001	<0,0001
Visita 12						
n	23	21	45	27	66	89
Media(DE)	-0,8 (2,82)	-3,1 (3,16)	-2,3 (4,14)	-2,2 (4,11)	-2,5 (3,85)	-2,1(3,67)
Mediana	-1,0	-3,0	-2,0	-2,0	-2,0	-2,0
Mín,Máx	-9,4	-13,0	-11,6	-10,4	-13,6	-13,6
95% CI	[-2,0;0,4]	[-4,5;-1,7]	[-3,5;-1,0]	[-3,8;-0,6]	[-3,5;-1,6]	[-2,9;-1,3]
valor p #	0,1744	0,0002	0,0006	0,0105	<0,0001	<0,0001

Reivindicaciones

1. Tapentadol para su uso en el tratamiento de la depresión y/o la ansiedad en un sujeto que padece de dolor neuropático en la región lumbar de la espalda, con la condición de que el tapentadol no se administre en combinación con un antiepiléptico.
- 5 2. Tapentadol para su uso según la reivindicación 1, con la condición de que el tapentadol no se administre en combinación con un antagonista del receptor AMPA.
3. Tapentadol para su uso según la reivindicación 1 o 2, administrándose el tapentadol como único ingrediente farmacológicamente activo.
- 10 4. Tapentadol para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, administrándose el tapentadol vía oral.
5. Tapentadol para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, administrándose el tapentadol
 - una vez al día o dos veces al día y/o
 - en una dosis diaria en un intervalo de 25 a 600 mg.
- 15 6. Tapentadol para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, siendo el dolor moderado o severo.
7. Tapentadol para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, siendo el dolor crónico.