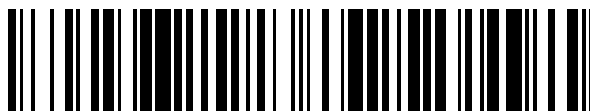


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 334**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.04.2012** **PCT/EP2012/001475**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.10.2012** **WO12136351**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.04.2012** **E 12718065 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019** **EP 2694050**

54 Título: **Tapentadol para uso en el tratamiento del dolor asociado con la neuralgia del trigémino**

30 Prioridad:

05.04.2011 EP 11002810

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

19.05.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

CHRISTOPH, THOMAS;
DE VRY, JEAN;
TZSCHENTKE, THOMAS;
BLOMS-FUNKE, PETRA;
SCHIENE, KLAUS y
HAMON, MICHEL

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 761 334 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 uso en el tratamiento del dolor asociado con la neuralgia del trigémino

La invención se refiere al tapentadol para su uso en el tratamiento del dolor neuropático central, es decir, el dolor asociado con trastornos del nervio trigémino, en particular para su uso en el tratamiento del dolor asociado con la neuralgia del trigémino.

La neuralgia del trigémino (TN) o tic douloureux (también conocida como prosopalgia) es un trastorno neuropático de uno o ambos nervios trigéminos faciales. Provoca episodios de dolor intenso en cualquiera o en todos los siguientes: el oído, el ojo, los labios, la nariz, el cuero cabelludo, la frente, los dientes o la mandíbula en un lado de la cara. La neuralgia del trigémino generalmente se desarrolla después de los 50 años, más comúnmente en las mujeres, aunque ha habido casos en pacientes de hasta tres años de edad.

Muchas dolencias del cuerpo causan dolor. En general, se experimenta dolor cuando las terminaciones nerviosas libres que constituyen los receptores del dolor en la piel, así como en ciertos tejidos internos, se someten a estímulos nocivos térmicos, mecánicos, químicos u otros. Los receptores del dolor pueden transmitir señales a lo largo de las neuronas aferentes hacia el sistema nervioso central y desde allí al cerebro.

Las causas del dolor pueden incluir lesiones, inflamación, enfermedad, espasmo muscular y la aparición de un evento o síndrome neuropático. El dolor tratado de manera ineficaz puede ser devastador para la persona que lo experimenta al limitar sus funciones, complicar el sueño, reducir la movilidad e interferir dramáticamente en la calidad de vida.

Aunque el dolor que surge de la inflamación y el espasmo muscular puede iniciarse mediante la estimulación mecánica o química del terminal libre de neuronas sensoriales primarias, el dolor neuropático no requiere un estímulo inicial en el terminal nervioso periférico libre. El dolor neuropático es un síndrome de dolor persistente o crónico que puede ser causado por daños en el sistema nervioso, los nervios periféricos, el ganglio de la raíz dorsal, la raíz dorsal o el sistema nervioso central.

Los síndromes de dolor neuropático incluyen alodinia, varias neuralgias como la neuralgia posherpética y la neuralgia del trigémino, el dolor fantasma y los síndromes de dolor regional complejos, como la distrofia simpática refleja y la causalgia.

Desgraciadamente no existe un método para tratar de manera adecuada, previsible y específica el dolor neuropático ya establecido, ya que los métodos de tratamiento del dolor neuropático actuales consisten simplemente en tratar de ayudar al paciente a sobrellevarlo mediante la terapia psicológica u ocupacional, en lugar de reducir o eliminar el dolor experimentado.

El dolor neuropático central es causado por daños o disfunción del sistema nervioso central (SNC), que incluye el cerebro, el tronco encefálico y la médula espinal. Puede ser causado, por ejemplo, por un derrame cerebral, esclerosis múltiple, tumores, epilepsia, lesión cerebral o de la médula espinal o enfermedad de Parkinson. Análogamente, el dolor neuropático periférico ocurre después de producirse daños en el sistema nervioso periférico (SNP), compuesto por los nervios y ganglios fuera del cerebro y la médula espinal. La disponibilidad central de una sustancia analgésica no significa necesariamente que dicha sustancia analgésica sea eficaz en el tratamiento del dolor neuropático central.

El dolor neuropático periférico y central puede inducirse y observarse en experimentos con animales mediante lesiones específicas de nervios individuales. El desarrollo de síntomas de dolor neuropático puede observarse y cuantificarse posteriormente mediante alodinia térmica o mecánica.

Un posible modelo animal de dolor neuropático periférico es la lesión nerviosa según Bennett y Xie (Bennett G.J. y Xie Y.K. (1988), Pain 33, 87-107), en la que el nervio ciático se une unilateralmente con ligaduras sueltas. Por el contrario, la ligadura del nervio infraorbitario según lo descrito por Vos y col. (Vos BP, Strassman AM, Maciewicz RJ (1994), J. Neurosci. 14: 2708-2723) es un modelo animal conocido para la investigación del dolor neuropático central. En este modelo de rata, la lesión del nervio infraorbitario (una de las tres ramas del nervio trigémino) causa síntomas típicos de dolor neuropático trigémino en los animales, como por ejemplo, hiperalgesia mecánica y térmica tras la estimulación de la zona de los bigotes (la almohadilla vibrilal).

En general, se sabe que los analgésicos generalmente no son igualmente eficaces en el tratamiento del dolor neuropático periférico y central. Por ejemplo, muchos opioides como la morfina se pueden usar de manera eficaz para

controlar el dolor neuropático periférico, pero solo muestran un efecto modesto en el tratamiento de los síndromes de dolor neuropático central. Además, estudios recientes sugieren que las características fisiofarmacológicas del dolor neuropático causado por lesiones del complejo trigémino no coinciden completamente con las inducidas por lesiones nerviosas en áreas extracefálicas (Kayser y col. (2002), Br. J. Pharmacol. 137: 1287-1297; Kayser y col. (2010), 5 Neuropharmacology, 58: 474-487; Latremoliere y col. (2008), J. Neurosci. 28: 8489-8501). En este contexto, se ha demostrado además que la morfina en dosis bajas, la tetrodotoxina y los agonistas receptores de 5-HT₇ atenúan significativamente la alodinia mecánica generada por la lesión por constricción crónica del nervio ciático (CCI-SN), pero no son efectivos contra la generada por la lesión por constricción crónica del nervio infraorbitario (CCI-ION). En consecuencia, se requieren métodos farmacoterapéuticos alternativos para el tratamiento del dolor neuropático central 10 y, en particular, para el tratamiento del dolor asociado con trastornos del nervio trigémino, especialmente para el tratamiento del dolor asociado con la neuralgia del trigémino, caracterizado por un control eficaz del dolor y un perfil de efectos secundarios reducido.

El nervio trigémino (el quinto nervio craneal) es responsable de la sensación en la cara. La información sensorial de 15 la cara y el cuerpo es procesada por vías paralelas del sistema nervioso central. El quinto nervio es principalmente un nervio sensorial, pero también tiene ciertas funciones motoras (morder, masticar y tragar).

Era objeto de la invención proporcionar medicamentos para el tratamiento del dolor neuropático central, que tuvieran ventajas sobre los fármacos convencionales como los analgésicos y, en particular, los opioides. En particular, era 20 objeto encontrar compuestos que fueran eficaces en el control del dolor relacionado con trastornos del nervio trigémino, en particular la neuralgia del trigémino, y que tuvieran ventajas sobre la técnica anterior.

Este objeto se logra mediante la materia objeto de las reivindicaciones.

25 La Figura 1 muestra los efectos antihiperálgésicos del tratamiento agudo con tapentadol en ratas con lesión de constricción crónica unilateral del nervio ciático (ratas con CCI-SN). Los valores umbral de presión para desencadenar la retirada de la pata trasera (A) o la vocalización (B) se determinaron mediante la prueba de Randall-Selitto.

La Figura 2 muestra los efectos antialodínicos del tratamiento agudo (A) o subcrónico (B) con tapentadol en ratas con 30 CCI-SN. Los valores umbral de presión se determinaron mediante la prueba de filamentos de Frey.

La Figura 3 muestra los efectos antialodínicos del tratamiento agudo (A) o subcrónico (B) con tapentadol en ratas con lesión de constricción crónica unilateral del nervio infraorbitario (ratas con CCI-ION).

35 La Figura 4 muestra los efectos del tratamiento subcrónico con tapentadol en los niveles de ARNm que codifica ATF3, IL-6, BDNF o iNOS en ganglios (A) y tejidos centrales (B) en ratas con CCI-SN y operadas de forma simulada.

La Figura 5 muestra los efectos del tratamiento subcrónico con tapentadol sobre los niveles de ARNm que codifica ATF3, IL-6, BDNF o iNOS en ganglios (A) y tejidos centrales (B) en ratas con CCI-ION y operadas de forma simulada. 40

La Figura 6 muestra los niveles de ARNm que codifica BDNF en ganglios y tejidos centrales uno (D1) y 20 (D20) días después de la operación de CCI-SN, CCI-ION o simulada.

La Figura 7 muestra la inducción de alodinia mecánica mediante una inyección intratecal de BDNF en ratas sanas (A) 45 y el efecto del tratamiento agudo con tapentadol en la alodinia inducida por BDNF (B). Los valores umbral de presión se determinaron mediante la prueba de filamentos de Frey.

La Figura 8 muestra los efectos del tapentadol en comparación con la reboxetina en la alodinia mecánica inducida por la administración intratecal de BDNF (A) o la cirugía de CCI-SN (B) en ratas. 50

La Figura 9 muestra el efecto antialodínico dependiente de la dosis de la morfina en ratas con CCI-SN.

Los valores umbral de presión se determinaron mediante la prueba de filamentos de Frey.

55 La Figura 10 muestra los efectos antialodínicos supraaditivos de la reboxetina y la morfina a dosis bajas en ratas con CCI-SN. (A): Los valores umbral de presión se determinaron mediante la prueba de filamentos de Frey (A) y los valores de AUC se calcularon a partir de las correspondientes curvas temporales (B).

La Figura 11 muestra los efectos antialodínicos del tratamiento agudo con reboxetina y morfina, solos o combinados, 60 en ratas con CCI-SN. Los valores umbral de presión se determinaron mediante la prueba de filamentos de Frey (A) y los valores de AUC se calcularon a partir de las correspondientes curvas temporales (B).

La Figura 12 muestra los efectos antialodínicos supraaditivos de la reboxetina y la morfina en ratas con CCI-ION. Los valores umbral de presión se determinaron mediante la prueba de filamentos de Frey (A) y los valores de AUC se calcularon a partir de las correspondientes curvas temporales (B).

- 5 La invención se refiere al tapentadol para su uso en el tratamiento del dolor neuropático central asociado con trastornos del nervio trigémino, en particular para su uso en el tratamiento del dolor asociado con la neuralgia del trigémino y el dolor facial atípico.

Mientras que el tapentadol ha sido analizado en modelos de roedores con dolor mono y polineuropático con lecturas del comportamiento que sugieren una fuerte potencia analgésica sobre el dolor neuropático periférico (cf. WO 2008/110323), se desconoce la eficacia del tapentadol en el tratamiento del dolor neuropático central y, en particular, en el tratamiento del dolor asociado con trastornos del nervio trigémino, especialmente para el tratamiento del dolor asociado con la neuralgia del trigémino.

- 15 La eficacia analgésica del tapentadol en el tratamiento del dolor neuropático se conoce más a partir DE 10 2007 012 165 A1; Lange y col., Osteoarthritis and Cartilage 18, Supplement 2 (2010), S147-S148; Tzschentke y col., Drugs of the Future 2006, 31 (12): 1053-1061; Tzschentke y col., Der Schmerz 2011, 25 (1): 19-25; Schroder y col., Eur. J. Pain 2010, 14: 814-821; Christoph y col., Eur. J. Pain 2009, 13: S205 y a partir de WO2007/025286.

- 20 Sorprendentemente, se ha descubierto que el tapentadol combina una excelente eficacia para el tratamiento del dolor neuropático central, en particular el dolor debido a trastornos del nervio trigémino, con un espectro reducido de efectos secundarios. Además, sorprendentemente se ha descubierto que el tapentadol es aún más eficaz para reducir la alodinia mecánica provocada por neuropatía en áreas cefálicas que en áreas extracefálicas.

- 25 El tapentadol, es decir (-)- (1R, 2R) -3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol (n.º CAS 175591-23-8), es un analgésico sintético de acción central que es eficaz para el tratamiento del dolor moderado a intenso, agudo o crónico.

El tapentadol muestra un mecanismo de acción dual; por un lado como agonista del receptor opioide μ y por otro como inhibidor del transportador de noradrenalina. En humanos, la afinidad del tapentadol con el receptor opioide μ producido de forma recombinante es 18 veces menor que la de la morfina. Sin embargo, los estudios clínicos han demostrado que la acción analgésica del tapentadol es solo dos o tres veces menor que la de la morfina. Su eficacia analgésica solo ligeramente reducida junto con una afinidad reducida 18 veces con el receptor opioide μ recombinante indica que la propiedad inhibidora del transportador de noradrenalina del tapentadol también contribuye a su eficacia analgésica. En consecuencia, se puede asumir que el tapentadol tiene una eficacia analgésica similar a la de los agonistas del receptor opioide μ puros, pero tiene menos efectos secundarios asociados con el receptor opioide μ . Además, debido a su doble mecanismo de acción, podría mostrar eficacia analgésica en el tratamiento del dolor relacionado con trastornos y/o enfermedades en las que los agonistas puros del receptor opioide μ solo muestran una eficacia modesta o incluso fallan por completo. El compuesto puede usarse en su forma de base libre o como una sal o solvato. La producción de la base libre se conoce, por ejemplo, a partir de EP-A 693 475.

- 40 Para el objeto de la descripción, el "tapentadol" incluye (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables, particularmente el clorhidrato. Preferiblemente, el tapentadol no se suministra en forma de profármacos tales como los carbamatos con aminoácidos o péptidos.

- 45 Entre las sales fisiológicamente aceptables aptas se incluyen sales de ácidos inorgánicos, tales como, por ejemplo, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno y ácido sulfúrico, y sales de ácidos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutamínico, ácido acetilsalicílico, ácido nicotínico, ácido aminobenzoico, ácido α -lipoico, ácido hipúrico y ácido aspártico.

- 50 La sal preferida es el clorhidrato.

El tapentadol también puede estar presente como una mezcla de sales de los ácidos orgánicos e inorgánicos mencionados anteriormente en cualquier proporción deseada.

- 55 En una realización preferida, el tapentadol está presente en forma sólida. También son posibles las formas farmacéuticas líquidas o pastosas.

- De acuerdo con la presente invención, el tapentadol está formulado para administración oral. Sin embargo, como referencia, también son posibles formas farmacéuticas que estén adaptadas para otras vías de administración, por ejemplo, la administración bucal, sublingual, transmucosa, rectal, intralumbal, intraperitoneal, transdérmica, intravenosa, intramuscular, intragluteal, intracutánea y subcutánea.

Dependiendo de la formulación, la preparación de tapentadol contiene preferiblemente aditivos y/o excipientes adecuados. Los aditivos y/o excipientes adecuados para el objeto de la invención son todas sustancias para lograr formulaciones galénicas conocidas por el experto en la materia de la técnica anterior. La selección de estos excipientes y las cantidades a utilizar dependen de cómo se administre el medicamento, es decir, por vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal o tópica.

Adecuadas para la administración oral son las preparaciones en forma de comprimidos, comprimidos masticables, grageas, cápsulas, gránulos, gotas, zumos o jarabes; adecuados para la administración parenteral, tópica e inhalatoria son las soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituidas y aerosoles. Otra posibilidad son los supositorios para su uso rectal. El uso en un recipiente en forma disuelta, una lámina portadora o un yeso, con la adición opcional de medios para estimular la penetración de la piel, son ejemplos de formas de administración percutánea adecuadas.

Ejemplos de excipientes y aditivos para formas de administración oral son los desintegrantes, lubricantes, aglutinantes, diluyentes, agentes de liberación de moho, opcionalmente disolventes, saborizantes, azúcar, en particular vehículos, diluyentes, colorantes, antioxidantes, etc.

Para los supositorios, es posible utilizar, entre otros, ceras o ésteres de ácidos grasos y para los medios de aplicación parenterales, vehículos, conservantes, auxiliares de suspensión, etc.

Ejemplos de excipientes pueden ser: 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, celulosa acetato, goma laca, alcohol cetílico, polivinilpirrolidona, parafinas, ceras, gomas naturales y sintéticas, goma arábiga, alginatos, dextrano, ácidos grasos saturados e insaturados, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de cinc, estearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, aceites comestibles, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de soja, lecitina, lactato de sodio, ésteres de ácido graso de polioxietileno y propileno, éster de ácido graso de sorbitán, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tánico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, 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.

La producción de esta preparación de tapentadol se realiza con la ayuda de medios, dispositivos, métodos y procedimientos que son bien conocidos en la técnica anterior de formulación farmacéutica, tales como los descritos por ejemplo en "Remington's Pharmaceutical Sciences", ed. AR Gennaro, 17.^a edición, Mack Publishing Company, Easton, PA, EE.UU. (1985), en particular en la parte 8, capítulos 76 a 93.

Por ejemplo, para una formulación sólida, como un comprimido, el tapentadol puede granularse con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, los ingredientes de los comprimidos convencionales, como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas fisiológicamente aceptables y diluyentes farmacéuticos, como el agua, por ejemplo, para formar una composición sólida que contenga tapentadol en una distribución homogénea. Aquí, debe entenderse como distribución homogénea que el tapentadol se distribuye uniformemente en toda la composición, de modo que se puede dividir fácilmente en formas de dosis única igualmente eficaces, tales como comprimidos, cápsulas y grageas. La composición sólida se divide entonces en formas de dosis individuales. Los comprimidos o píldoras también pueden estar recubiertos o combinarse de alguna otra manera para producir una forma de dosificación con liberación retardada. Los medios de recubrimiento adecuados son, entre otros, polímeros ácidos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, por ejemplo, alcohol cetílico y/o acetato de celulosa.

En una realización preferida de la presente invención, el tapentadol está presente en forma de liberación inmediata.

En otra realización preferida de la presente invención, el tapentadol está presente en forma de liberación controlada.

El término liberación controlada como se usa en esta invención se refiere a cualquier tipo de liberación que no sea la liberación inmediata, tales como la liberación retardada, la liberación prolongada, la liberación sostenida, la liberación lenta, la liberación prolongada y similares. Estos términos son bien conocidos por cualquier experto en la materia, al igual que los medios, dispositivos, métodos y procedimientos para lograr dicho tipo de liberación.

La liberación controlada de tapentadol es posible a partir de formulaciones para administración por vía oral, rectal o percutánea. Preferiblemente, el tapentadol se formula para administración una vez al día, para administración dos veces (*tomas*) al día o para administración tres veces al día, siendo la administración dos veces (*tomas*) al día la

preferida.

La liberación controlada de tapentadol puede lograrse, por ejemplo, mediante retardo por medio de una matriz, un recubrimiento o sistemas de liberación con acción osmótica (véase, por ejemplo, US-A-2005-58706). La invención
5 también se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que comprende tapentadol para su uso en el tratamiento del dolor neuropático central asociado con trastornos del nervio trigémino, en particular para su uso en el tratamiento del dolor asociado con la neuralgia del trigémino y el dolor facial atípico.

Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica se adapta para administración una vez al día, para
10 administración dos veces (*tomas*) al día o para administración tres veces al día, siendo la administración dos veces (*tomas*) al día la preferida.

La forma de dosificación farmacéutica puede contener uno o más fármacos adicionales además del tapentadol. Sin embargo, la formulación de tapentadol contiene preferiblemente tapentadol como único fármaco.

15 En una realización preferida de la invención, la forma de dosificación farmacéutica contiene una vitamina, preferiblemente un complejo de vitamina B.

Las cantidades de tapentadol a administrar en los pacientes varían según el peso del paciente, el método de
20 administración y la gravedad de la enfermedad y/o la intensidad del dolor. El tapentadol puede administrarse en cantidades hasta su máxima dosis diaria, que es conocida por los expertos en la materia. En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica contiene tapentadol en una cantidad de 10 a 300 mg, más preferiblemente de 20 a 290 mg, incluso más preferiblemente de 30 a 280 mg, siendo lo más preferible de 40 a 260 mg, como una dosis equivalente basada en la base libre.

25 En una realización preferida, la concentración sérica media de tapentadol, después de la administración dos veces al día de la forma de dosificación farmacéutica durante un período de al menos tres días, más preferiblemente de al menos cuatro días y, en particular, de al menos cinco días, es de media de al menos 5,0 ng/ml, de al menos 10 ng/ml, de al menos 15 ng/ml o de al menos 20 ng/ml, más preferiblemente de al menos 25 ng/ml o al menos 30 ng/ml, incluso
30 más preferiblemente de al menos 35 ng/ml o al menos 40 ng/ml, siendo lo más preferible de al menos 45 ng/ml o de al menos 50 ng/ml y en particular de al menos 55 ng/ml o de al menos 60 ng/ml. Esto significa que el tapentadol se administra dos veces al día durante un período de al menos tres días, midiéndose a continuación la concentración sérica, preferiblemente 2 h después de la administración. De esta forma se obtiene el valor numérico autorizado a partir del valor medio para todos los pacientes investigados.

35 En una realización preferida de la invención, la concentración sérica media de tapentadol en como máximo el 50 % de la población de pacientes, comprendida preferiblemente por al menos 100 pacientes, más preferiblemente en como máximo el 40 %, incluso más preferiblemente en como máximo el 30 %, más preferiblemente en como máximo el 20 % y, en particular, en como máximo el 10 % de la población de pacientes, después de la administración dos veces al
40 día durante un período de al menos tres días, más preferiblemente de al menos cuatro días y, en particular, de al menos cinco días, es de media inferior a 5,0 ng/ml, preferiblemente inferior a 7,5 ng/ml, incluso más preferiblemente inferior a 10 ng/ml, siendo lo más preferible que sea inferior a 15 ng/ml y, en particular, inferior a 20 ng/ml.

En una realización preferida de la invención, la concentración sérica media de tapentadol en como máximo el 50 % de
45 la población de pacientes, comprendida preferiblemente por al menos 100 pacientes, más preferiblemente en como máximo el 40 %, incluso más preferiblemente en como máximo el 30 %, más preferiblemente en como máximo el 20 % y, en particular, en como máximo el 10 % de la población de pacientes, después de la administración dos veces al día durante un período de al menos tres días, más preferiblemente de al menos cuatro días y, en particular, de al menos cinco días, es de media superior a 300 ng/ml, preferiblemente superior a 275 ng/ml, incluso más preferiblemente
50 superior a 250 ng/ml, siendo lo más preferible que sea superior a 225 ng/ml y, en particular, superior a 200 ng/ml.

Preferiblemente, la concentración sérica media de tapentadol en al menos el 50 % o 55 % de la población de pacientes, comprendida preferiblemente de al menos 100 pacientes, más preferiblemente en al menos 60% o 65%, incluso más preferiblemente en al menos el 70 % o el 75 %, más preferiblemente en al menos el 80 % o el 85 % y, en particular,
55 en al menos el 90 % o el 95 % de la población de pacientes, después de la administración dos veces al día durante un período de al menos tres días, más preferiblemente de al menos cuatro días y, en particular, de al menos cinco días, está de media en el rango de 1,0 ng/ml a 500 ng/ml, más preferiblemente en el rango de 2,0 ng/ml a 450 ng/ml, incluso más preferiblemente en el rango de 3,0 ng/ml a 400 ng/ml, más preferiblemente en el intervalo de 4,0 ng/ml a 350 ng/ml y, en particular, en el intervalo de 5,0 ng/ml a 300 ng/ml.

60 En una realización preferida de la invención, el porcentaje de desviación estándar (coeficiente de variación) de la concentración sérica media de tapentadol, preferiblemente en una población de pacientes de 100 individuos, después

de la administración dos veces al día de la forma de dosificación farmacéutica durante un período de al menos tres días, más preferiblemente de al menos cuatro días y, en particular, de al menos cinco días, es como máximo del $\pm 90\%$, más preferiblemente como máximo del $\pm 70\%$, incluso más preferiblemente como máximo del $\pm 50\%$, como máximo del $\pm 45\%$ o como máximo del $\pm 40\%$, siendo lo más preferible como máximo del $\pm 35\%$, como máximo del $\pm 30\%$ o como máximo del $\pm 25\%$ y en particular como máximo de $\pm 20\%$, como máximo de $\pm 15\%$ o como máximo de $\pm 10\%$.

Preferiblemente, las concentraciones séricas son los valores promedio, resultantes de mediciones en una población de pacientes de preferiblemente al menos 10, más preferiblemente de al menos 25, incluso más preferiblemente de al menos 50, incluso más preferiblemente de al menos 75, siendo lo más preferible de al menos 100 y, en particular, de al menos 250 pacientes. Un experto en la materia sabe cómo determinar las concentraciones séricas 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 preferida de la invención, el tapentadol o la forma de dosificación farmacéutica, respectivamente,

- está presente en una forma farmacéutica sólida y/o prensada y/o recubierta con película; y/o
- está presente en forma de liberación controlada; y/o
- contiene tapentadol en una cantidad de 0,001 a 99,999 % por peso, más preferiblemente de 0,1 a 99,9 % por peso, aún más preferiblemente de 1,0 a 99,0 % por peso, aún más preferiblemente de 2,5 a 80 % por peso, siendo lo más preferible de 5,0 a 50 % por peso y, en particular, del 7,5 al 40 % por peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica; y/o
- contiene un vehículo fisiológicamente aceptable y/o excipientes fisiológicamente aceptables; y/o
- tiene una masa total en el intervalo de 25 a 2000 mg, más preferiblemente de 50 a 1800 mg, incluso más preferiblemente de 60 a 1600 mg, incluso más preferiblemente de 70 a 1400 mg, lo más preferiblemente de 80 a 1200 mg y, en particular, de 100 a 1000 mg, y/o
- se selecciona del grupo que consiste en comprimidos, cápsulas, pellets y gránulos.

La forma de dosificación farmacéutica se puede administrar como un simple comprimido y como un comprimido recubierto (por ejemplo, como un comprimido recubierto con película o una gragea). Los comprimidos son generalmente redondos y biconvexos, pero también son posibles las formas oblongas. También son posibles los gránulos, esferoides, pellets o microcápsulas, que se usan para llenar bolsitas o cápsulas o prensados en comprimidos que se desintegran. Se prefieren las formas de dosificación farmacéutica que contengan al menos de 0,001 a 99,999 % de tapentadol, en particular dosis bajas y activas, para evitar efectos secundarios. La forma de dosificación farmacéutica contiene preferiblemente de 0,01 % a 99,99 % por peso de tapentadol, más preferiblemente de 0,1 a 90 % por peso, aún más preferiblemente de 0,5 a 80 % por peso, siendo lo más preferible de 1,0 a 50 % por peso y, en particular, de 5,0 a 20 % por peso. Para evitar efectos secundarios, puede ser ventajoso al comienzo del tratamiento aumentar la cantidad de tapentadol que se administrará gradualmente (titulación) para permitir que el cuerpo se acostumbre lentamente al principio activo. Preferiblemente, el tapentadol se administra primero en una dosis que está por debajo de la dosis analgésicamente activa.

De manera particularmente preferente, la forma de dosificación farmacéutica es una forma de administración oral, formulada para administración dos veces al día y que contiene tapentadol en una cantidad de 20 a 260 mg como dosis equivalente en función de la base libre.

En una de sus realizaciones, la presente invención se refiere al tapentadol para su uso en el tratamiento del dolor asociado con trastornos del nervio trigémino, en particular para el tratamiento del dolor asociado con la neuralgia del trigémino y el dolor facial atípico.

Preferentemente, el dolor se manifiesta en el oído, los ojos, los labios, la nariz, el cuero cabelludo, la frente, los dientes o la mandíbula en un lado o en ambos lados de la cara.

El tapentadol se utiliza en el tratamiento del dolor asociado con trastornos del nervio trigémino.

Los trastornos del nervio trigémino se seleccionan del grupo compuesto por la neuralgia del trigémino y el dolor facial atípico; en particular, el trastorno del nervio trigémino es la neuralgia del trigémino.

Preferentemente, el tapentadol se usa en el tratamiento del dolor asociado con trastornos del nervio trigémino en

cualquiera o todos los siguientes: el oído, los ojos, los labios, la nariz, el cuero cabelludo, la frente, la piel facial, los dientes o la mandíbula de un lado o de ambos lados de la cara.

Preferentemente, los trastornos del nervio trigémino son los definidos por CIE-10 (Clasificación Internacional y Estadística de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, edición de la OMS, preferentemente la versión de 2007), es decir, los trastornos del nervio trigémino se seleccionan entre la neuralgia del trigémino [G50.0], el dolor facial atípico [G50.1], otros trastornos del nervio trigémino [G50.8] y trastornos no especificados del nervio trigémino [G50.9]. Las referencias entre paréntesis se refieren a la nomenclatura CIE-10.

Si el trastorno del nervio trigémino es la neuralgia del trigémino [G50.0], preferentemente incluye los trastornos del quinto nervio craneal. Además, si el trastorno del nervio trigémino es la neuralgia del trigémino [G50.0], se selecciona preferentemente del grupo compuesto por el síndrome de dolor facial paroxístico y el tic douloureux.

En una realización de referencia, el dolor neuropático central está asociado con un accidente cerebrovascular, como el dolor central posterior al accidente cerebrovascular (síndrome de dolor talámico), y/o está asociado con la esclerosis múltiple, tumores, epilepsia, lesión cerebral o de la médula espinal y/o enfermedad de Parkinson.

Preferentemente, el dolor es de moderado a fuerte (severo).

Incluso si el tapentadol, de acuerdo con la invención, presenta únicamente algunos efectos secundarios, puede ser ventajoso, por ejemplo, para evitar ciertos tipos de dependencia, usar antagonistas de la morfina, en particular naloxona, naltrexona y/o levalorfan, además del tapentadol.

La presente descripción también se refiere a un kit que contiene la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención.

El kit de acuerdo con la descripción está diseñado preferentemente en cada caso para una administración diaria, dos veces al día o tres veces al día, de las formas de dosificación farmacéuticas contenidas en la presente descripción.

Los siguientes ejemplos sirven como explicación adicional de la invención, pero no deben interpretarse como restrictivos.

Ejemplos:

Efectos del tapentadol sobre la alodinia/hiperalgesia en ratas con ligaduras del nervio infraorbitario frente al nervio ciático

La ligadura del nervio ciático según lo descrito por Bennett y Xie (Bennett G.J. y Xie Y.K. (1988), Pain 33, 87-107) sirve como modelo de dolor periférico mononeuropático. Por el contrario, la ligadura del nervio infraorbitario según lo descrito por Vos y col. (Vos BP, Strassman AM, Maciewicz RJ (1994), J. Neurosci. 14: 2708-2723) sirve como modelo de dolor (mono-)neuropático central que representa aspectos de la neuralgia del trigémino. En los siguientes experimentos, se analizó el potencial analgésico del tapentadol en ambos modelos de dolor y se comparó con el de la reboxetina, la morfina y una combinación de estos dos fármacos. Se sabe que la reboxetina inhibe la recaptación de noradrenalina (NA), mientras que la morfina sirve como ejemplo de un potente agonista del receptor opioide μ .

I. Animales

Se utilizan ratas macho Sprague-Dawley (centro de cría: Charles River Laboratories, L'Arbresle, Francia), con un peso de 150-200 g a su llegada. Los animales se mantienen bajo condiciones controladas ($22 \pm V C$, 60 % de humedad relativa, ciclo de luz/oscuridad de 12 h/12 h, comida y agua a voluntad) a partir de la recepción en el laboratorio, durante al menos 1 semana antes de cualquier tratamiento/intervención y a partir de entonces, hasta la eutanasia.

II. Procedimientos quirúrgicos (inducción de CCI-SN o CCI-ION)

a) Lesión por constricción crónica del nervio ciático (CCI-SN)

Las ratas se anestesian con pentobarbital sódico (50 mg/kg ip). La CCI-SN unilateral se realiza con control visual directo usando un microscopio Zeiss (10-25x) esencialmente como lo describen Bennett y Xie (G.J. Bennett y col., Pain, 33 (1988) 87-107)

b) Lesión por constricción crónica del nervio infraorbitario (CCI-ION)

Las ratas se anestesian con pentobarbital sódico (50 mg/kg ip). El CCI-ION unilateral se realiza con control visual directo usando un microscopio Zeiss (10-25x) esencialmente como lo describen Vos y col. (Vos BP, Strassman AM, Maciewicz RJ (1994), J. Neurosci. 14: 2708-2723). En resumen, la cabeza se fija en un marco estereotáxico Horsley-Clarke y se realiza una incisión en la línea media del cuero cabelludo, dejando expuestos el cráneo y el hueso nasal.

- 5 Se separa el borde de la órbita, formado por los huesos maxilar, frontal, lagrimal y cigomático, diseccionándolo. El contenido orbital se desvía suavemente para poder acceder al nervio infraorbitario, que se separa diseccionándolo en su extensión más rostral de la cavidad orbitaria, justo de manera caudal al agujero infraorbital. Solo se pueden separar 5 mm del nervio (Vos y col.), dejando espacio para la colocación de dos ligaduras de catgut crómico (5-0) atadas sin apretar (con un espacio de aproximadamente 2 mm) a su alrededor. Para obtener el grado deseado de constricción,
- 10 se utiliza el criterio formulado por Bennett y Xie (Bennett GJ, Xie YK (1988), Pain 33: 87-107): las ligaduras reducen el diámetro del nervio de manera notable y retardan, pero no interrumpen, la circulación epineural. Finalmente, se cierra la incisión del cuero cabelludo con suturas de seda (4-0). En ratas operadas de forma simulada, el ION se expone mediante el procedimiento de Saure, pero no se liga.

15 *III. Tratamientos farmacológicos y pruebas de comportamiento (procedimientos generales)*

Los tratamientos farmacológicos se inician 14 días después de la cirugía, cuando la alodinia/hiperalgesia alcanza una meseta en ratas con CCI (Latremoliere A, Mauborgne A, Masson J, Bourgoin S, Kayser V, Hamon M, Pohl M. (2008), J. Neurosci. 28: 8489-8501).

- 20 Todas las evaluaciones de comportamiento se realizaron entre las 09:00 y las 17:00 h en una habitación tranquila. Las ratas se colocan individualmente en pequeñas jaulas de plástico (35 x 20 x 15 cm) durante un período de aclimatación de 2 h.

25 a) Prueba de Randall-Selitto en ratas con CCI-ION

El dolor se produce al aplicar una presión creciente (0-450 g/mm²) con un punzón (punta de 0,2 mm de diámetro) en la pata trasera de la rata. El valor medido a determinar es la presión a la que se produce una respuesta de retirada de la pata trasera o una reacción de vocalización del animal.

- 30 b) prueba de filamentos de von Frey en ratas con CCI-ION

- La sensibilidad mecánica se determina con una serie graduada de once filamentos de von Frey (Bioseb, Burdeos, Francia). Los filamentos producen una fuerza de flexión de 0,07, 0,16, 0,40, 0,60, 1,00, 2,00, 4,00, 6,00, 8,00, 10,00 y
- 35 12,00 g, respectivamente. Los estímulos se aplican dentro del área ION (almohadilla vibril) tres veces en el lado lesionado del nervio y luego en el lado contralateral para un total de 6 aplicaciones de cada filamento por rata, comenzando siempre con el filamento que ejerce la fuerza más baja. Los filamentos de von Frey se aplican al menos 3 segundos después de que las ratas regresen a su estado de reposo inicial. Para cada sesión, se prueba la serie completa de filamentos de von Frey en orden de fuerza creciente. La respuesta nociceptiva de comportamiento
- 40 consiste en

(1) una reacción rápida de retirada: la rata tira rápidamente hacia atrás; o

- (2) escape/ataque: la rata evita un mayor contacto con el filamento ya sea alejando pasivamente su cuerpo del objeto
- 45 estimulante para asumir una posición agachada contra la pared de la jaula, a veces con la cabeza enterrada debajo del cuerpo, o atacando activamente el cuerpo objeto estimulante, haciendo movimientos de morder y agarrar; o

(3) aseo facial asimétrico: la rata muestra una serie ininterrumpida de al menos 3 golpes de lavado de cara dirigidos al área facial estimulada, a menudo precedida por la reacción de retirada rápida.

- 50 Estas últimas respuestas representan las puntuaciones más altas en el sistema de puntuación de respuesta ordenado por jerarquía inicialmente descrito por Vos y col. El filamento de fuerza mínima que causa al menos una de estas respuestas (en al menos 2 de los 3 de cada lado) permite determinar el umbral de la respuesta mecánica. El filamento de 12,00 g es el umbral de corte (no se produce daño tisular con esta fuerza de presión).

55 c) prueba de filamentos de von Frey en ratas con CCI-SN

- La sensibilidad mecánica se determina con una serie graduada de filamentos de von Frey (Bioseb, Burdeos, Francia; fuerza de flexión: 0,07 - 60,0 g). Los estímulos se aplican dentro del área SN (superficie central de la planta de la pata
- 60 trasera izquierda) tres veces en el lado lesionado del nervio (ipsilateral, izquierdo) y luego en el lado contralateral para un total de 6 aplicaciones de cada filamento por rata, comenzando siempre con el filamento que ejerce la fuerza más baja. Los filamentos de von Frey se aplican al menos 3 segundos después de que las ratas regresen a su estado de

reposo inicial. Para cada sesión, se prueba la serie completa de filamentos de von Frey en orden de fuerza creciente. El filamento de fuerza mínima que causa una respuesta de retirada de la pata trasera permite la determinación del umbral de la respuesta mecánica. El filamento de 60 g es el umbral de corte.

5 V. Análisis estadísticos

Los datos se expresan como medias $\pm$ S.E.M. El análisis de varianza de las mediciones repetidas (ANOVA) o ANOVA unidireccional cuando sea apropiado se realiza para comparar el efecto temporal y las diferencias grupales en el estudio de los efectos del fármaco y las respuestas de comportamiento. Cuando el ANOVA indica una diferencia significativa entre los grupos, los datos se analizan más a fondo utilizando una prueba post hoc de diferencia menos significativa protegida de Fisher (PLSD). Se calcularon las áreas bajo las curvas temporales (AUC) usando la regla trapezoidal. Las diferencias entre los valores de AUC en dos grupos se evalúan mediante la prueba t de Student. El nivel de significación se establece en $P < 0,05$.

15 Ejemplo comparativo 1

Efectos del tratamiento agudo o subcrónico con tapentadol en ratas con CCI-SN

Prueba de Randall-Selitto

Se inyectó tapentadol (10 mg/kg ip) o su vehículo (0,9 % NaCl ip) en ratas con CCI-SN de forma aguda 14 días después de la cirugía. Los valores umbral de presión para desencadenar la retirada de la pata trasera (A) o la vocalización (B) se determinaron mediante la prueba Randall-Selitto en varios momentos después de la administración aguda de ip (tiempo = 0) de tapentadol o solución salina.

Los resultados se resumen y se representan en la Figura 1 (A y B). Cada punto es la media $\pm$ S.E.M. de 3-4 determinaciones independientes. * $P < 0,05$ en comparación con los valores umbral de presión en las mismas ratas antes de la cirugía (C en abscisa); prueba de Dunnett.

Resulta evidente por la Figura 1 que dos semanas después de la ligadura unilateral del nervio ciático, disminuyeron significativamente los valores umbral de presión para provocar la retirada de la pata trasera ipsilateral a la CCI-SN (Fig. 1A) y la vocalización (Fig. 1B). En este momento, la administración ip aguda de solución salina no afectó significativamente a las disminuciones inducidas por CCI-SN en ambos valores umbral de presión (Fig. 1A, B). Por el contrario, el tapentadol, en una dosis de 10 mg/kg ip, produjo un rápido aumento de estos valores, que duró al menos 60 minutos después de la administración del fármaco. De hecho, durante la primera hora posterior al tratamiento con tapentadol, los valores umbral de presión para provocar la retirada de la pata trasera no diferían significativamente de los determinados en ratas sanas intactas, antes de la cirugía de las ligaduras nerviosas (Fig. 1A). Con respecto a la vocalización, los valores umbral de presión para desencadenar esta respuesta fueron incluso ligeramente más altos (+20 %) durante los primeros 45 minutos posteriores a la administración de tapentadol en ratas con CCI-SN que en ratas sanas no tratadas (Fig. 1B), lo que sugiere la aparición de un efecto analgésico, además de la reversión de la hiperalgesia inducida por CCI-SN.

Prueba de filamentos de von Frey

Para estudiar los efectos del tratamiento agudo con tapentadol en ratas con CCI-SN, se inyectó tapentadol (1, 3 y 10 mg/kg ip) o su vehículo (NaCl 0,9 % ip) de forma aguda 14 días después de la cirugía. Se trataron ratas operadas de forma simulada en paralelo. Se determinaron los valores umbral de presión para desencadenar respuestas nocifensivas a la aplicación de filamentos de von Frey sobre la superficie plantar de la pata trasera ipsilateral en varios momentos posteriores a la inyección aguda de tapentadol o solución salina. El corte se fijó en los 60 g de presión.

Para estudiar los efectos del tratamiento subcrónico con tapentadol en ratas con CCI-SN, comenzando el día 16 (tiempo = D) después de la cirugía, estas recibieron inyecciones ip de tapentadol (10 mg/kg, dos veces al día, a las 10:00 h y 18:00 h) o solución salina (los mismos días que el medicamento) durante cuatro días. Al día siguiente (día 20 después de la cirugía), se inyectó ip tapentadol y solución salina con tapentadol (10 mg/kg; tiempo = 0) a ratas con CCI-SN pretratadas y luego se las sometió a la prueba de filamentos de von Frey en la pata trasera ipsilateral para determinar los valores umbral de presión en varios momentos a partir de entonces.

Los resultados se resumen y se representan en la Figura 2A (tratamiento agudo) y la Figura 2B (tratamiento subcrónico). Cada punto es la media $\pm$ S.E.M. de 5-10 determinaciones independientes (según lo indicado entre paréntesis). * $P < 0,05$ en comparación con los valores umbral de presión determinados en ratas con CCI-SN justo antes de la inyección de tapentadol o solución salina (flecha, 0 en abscisa); prueba de Dunnett.

- Resulta evidente por la Figura 2A que el umbral de presión para desencadenar la retirada de la pata trasera en respuesta a la aplicación plantar de los filamentos de von Frey en el lado ligado se redujo en un 90 % en comparación con las ratas sanas intactas (compárense los valores de presión correspondientes a 0 frente a C en la abscisa en la Figura 2A). En una dosis de 1 mg/kg ip, el tapentadol surtió un efecto solamente discreto, lo que dio como resultado un aumento de aproximadamente el 40 % (no significativo) en el valor umbral de presión durante los primeros 15-30 minutos después de la inyección (Figura 2A). Por el contrario, se observó un efecto enorme después de la administración de 10 mg/kg ip de tapentadol ya que los valores umbral de presión ya no diferían de los valores de control sanos (C en abscisa) en ratas con CCI-SN a los 15-30 minutos después de la administración del fármaco (Figura 2A). Posteriormente, el efecto del tapentadol desapareció progresivamente y, 90 minutos después de la inyección del fármaco, la alodinia mecánica no difirió significativamente de la medida en las ratas con CCI-SN tratadas con solución salina. En una dosis de 3 mg/kg ip, el tapentadol también aumentó los valores umbral de presión, pero en menor medida que los 10 mg/kg ip, lo que indica un claro efecto antialodínico dependiente de la dosis del fármaco en el rango de dosis de 1-10 mg/kg ip en ratas con CCI-SN (Figura 2A).
- Los datos de la Figura 2B muestran que la última administración de tapentadol produjo los mismos efectos antialodínicos en las ratas pretratadas con solución salina que en las pretratadas con tapentadol. Al igual que después del tratamiento agudo en la serie anterior de experimentos (Figura 2A), el tapentadol aumentó notablemente los valores umbral de presión durante los primeros 45 minutos después de la última inyección en condiciones de tratamiento subcrónico y este efecto desapareció progresivamente siguiendo un curso temporal similar independientemente de si las ratas con CCI-SN habían sido tratadas previamente con el fármaco (Figura 2B).

Ejemplo 2

Efectos del tratamiento agudo o subcrónico con tapentadol en ratas con CCI-ION

- Para estudiar los efectos del tratamiento agudo con tapentadol en ratas con CCI-ION, se inyectó tapentadol (1, o 10 mg/kg ip) o su vehículo (NaCl 0,9 % ip) de forma aguda 14 días después de la cirugía. Se trataron ratas operadas de forma simulada en paralelo. Se determinaron los valores umbral de presión para desencadenar respuestas nocifensivas a la aplicación de filamentos de von Frey sobre la superficie plantar de la pata trasera ipsilateral en varios momentos posteriores a la inyección aguda de tapentadol o solución salina. El corte se fijó en los 12 g de presión.
- Para estudiar los efectos del tratamiento subcrónico con tapentadol en ratas con CCI-ION, comenzando el día 16 (tiempo = D) después de la cirugía, estas recibieron inyecciones ip de tapentadol (10 mg/kg, dos veces al día, a las 10:00 h y 18:00 h) o solución salina (los mismos días que el medicamento) durante cuatro días. Al día siguiente (día 20 después de la cirugía), se inyectó ip tapentadol y solución salina con tapentadol (10 mg/kg; tiempo = 0) a ratas con CCI-SN pretratadas y luego se las sometió a la prueba de filamentos de von Frey en la pata trasera ipsilateral para determinar los valores umbral de presión en varios momentos a partir de entonces.
- Los resultados se resumen y se representan en la Figura 3A (tratamiento agudo) y la Figura 3B (tratamiento subcrónico). Cada punto es la media $\pm$ S.E.M. del número de determinaciones independientes indicadas entre paréntesis. * $P < 0,05$ en comparación con los valores umbral de presión determinados en ratas con CCI-SN justo antes de la inyección de tapentadol o solución salina (flecha, 0 en abscisa); prueba de Dunnett.
- Como se muestra en la Figura 3A, dos semanas después de la cirugía, el valor umbral de presión para desencadenar una respuesta nocifensiva a la aplicación de filamentos de von Frey en la almohadilla vibril de ratas con CCI-ION fue inferior al 5 % del determinado en ratas sanas intactas (compárese 0 con C en abscisa). En este momento, la administración ip aguda de solución salina no fue eficaz, pero el tapentadol en 1 mg/kg ip produjo un aumento de hasta 6 veces en el valor umbral de presión en comparación con el determinado en ratas con CCI-ION tratadas con solución salina. Este aumento se desarrolló progresivamente durante los primeros 45 minutos posteriores a la inyección de tapentadol, luego se volvió a los valores umbral de presión, dentro de los siguientes 45 minutos, al mismo nivel inferior que el encontrado en ratas con CCI-ION tratadas con solución salina (Figura 3A). Con la dosis de 10 mg/kg ip, el efecto antialodínico del tapentadol fue notablemente mayor tanto en amplitud como en duración, ya que, 30-60 minutos después de la inyección del fármaco, los valores umbral de presión fueron hasta 15-20 veces mayores que los determinados antes de la inyección. Además, con esta dosis, el efecto antialodínico del tapentadol evaluado a través del aumento inducido por el fármaco en los valores umbral de presión siguió siendo estadísticamente significativo durante más de dos horas después de la inyección del fármaco (Figura 3A).
- Resulta evidente por la Figura 3B que el efecto antialodínico del tapentadol (10 mg/kg ip) tenía las mismas características (amplitud, duración) si las ratas con CCI-ION habían recibido inyecciones repetidas de solución salina (dos veces al día, a las 10:00 y 18:00) o tapentadol (10 mg/kg ip a las 10:00 y 18:00) durante los cuatro días anteriores (Fig. 3B).

Por lo tanto, ni en ratas con CCI-SN ni en aquellas con CCI-ION, se detectó ningún signo de sensibilización o desensibilización al tapentadol en condiciones de tratamiento subcrónico (Figuras 2B y 3B).

Ejemplo comparativo 3

5

Efectos del tratamiento subcrónico con tapentadol en los niveles de ARNm que codifica ATF3, IL-6, iNOS y BDNF en ganglios y tejidos centrales en ratas con CCI-SN frente a las correspondientes ratas operadas de forma simulada

Las determinaciones de qRT-PCR en tiempo real se realizaron el vigésimo día después de la operación de CCI-SN o simulada. Se administró solución salina o tapentadol en los días 16-20 en las condiciones de tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 2 (condiciones de tratamiento subcrónico). Las ratas fueron decapitadas 4 h después de la última inyección el día 20, se diseccionaron sus tejidos inmediatamente en frío (0 °C) y se procesaron para la extracción y cuantificación de ARNm según lo descrito por Latrémolière y col. (J. Neurosci. 2008, 28, 8489-8501).

15 Los resultados de las pruebas se resumen en la figura 4.

Los niveles de ARNm se expresan con referencia a la transcripción que codifica el gen marcador GaPDH (gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa). Cada barra es la media $\pm$ S.E.M. de 4-6 determinaciones independientes.

* P <0,05 en comparación con los valores respectivos en ratas operadas de forma simulada; prueba *post hoc* de diferencia menos significativa protegida de Fisher.

Se encontraron sobreexpresiones marcadas de ARNm de ATF3 (aproximadamente siete veces) y ARNm de IL-6 (aproximadamente 15 veces) en los ganglios de la raíz dorsal L4-L6 (DRG) ipsilaterales (al nervio ciático ligado) de ratas con CCI-SN en comparación con los animales operados de forma simulada. Además, los niveles de ARNm de BDNF y los niveles de ARNm de iNOS también fueron más altos en los DRG L4-L6 de CCI-SN en comparación con las ratas de simulación, pero su sobreexpresión fue menor que la de los dos marcadores anteriores (Figura 4A).

En el cuadrante dorsal ipsilateral del agrandamiento lumbar de la médula espinal en L4-L6, se encontraron aumentos claros en los niveles de ARNm de ATF3 y BDNF en ratas con CCI-SN en comparación con las ratas de simulación (Figura 4B). Por el contrario, los niveles de los ARNm que codifican IL-6 e iNOS no se vieron afectados significativamente por CCI-SN (Figura 4B).

Como se ilustra en las Figuras 4A y 4B, los niveles de ARNm que codifica ATF3, IL-6, BDNF e iNOS, tanto en los DRG ipsilaterales como en el cuadrante dorsal del agrandamiento lumbar de la médula espinal, no fueron significativamente diferentes en las ratas con CCI-SN tratadas con tapentadol frente a la solución salina. Estos datos sugieren que, en las condiciones utilizadas para el tratamiento subcrónico, el tapentadol no interfirió con la sobreexpresión de factores neuroinflamatorios y tróficos causados por CCI-SN.

Ejemplo 4

40

Efectos del tratamiento subcrónico con tapentadol en los niveles de ARNm que codifica ATF3, IL-6, iNOS y BDNF en ganglios y tejidos centrales en ratas con CCI-ION frente a las correspondientes ratas operadas de forma simulada

Las determinaciones de qRT-PCR en tiempo real se realizaron el vigésimo día después de la operación de CCI-SN o simulada. Se administró solución salina o tapentadol en los días 16-20 en las condiciones de tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 2 (condiciones de tratamiento subcrónico). Las ratas fueron decapitadas 4 h después de la última inyección el día 20, se diseccionaron sus tejidos inmediatamente en frío (0 °C) y se procesaron para la extracción y cuantificación de ARNm según lo descrito por Latrémolière y col. (2010, Neuropharmacology, 58, 474-487).

50 Los resultados de las pruebas se resumen en la figura 5.

Los niveles de ARNm se expresan con referencia al ARNm que codifica el gen marcador GaPDH (gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa). Cada barra es la media $\pm$ S.E.M. de 4-6 determinaciones independientes.

* P <0,05 en comparación con los valores respectivos en ratas operadas de forma simulada; prueba *post hoc* de diferencia menos significativa protegida de Fisher.

Se observaron sobreexpresiones marcadas de ARNm de ATF3 (en aproximadamente 15 veces más) y ARNm de IL-6 (por encima de 20 veces más) en el ganglio trigémino del lado lesionado en las ratas con CCI-ION en comparación con las ratas operadas de forma simulada (Figura 5A). También se observó una aparente regulación positiva de la transcripción génica de BDNF, pero no de iNOS, en el ganglio trigémino ipsilateral de ratas ligadas con ION frente a las ratas de simulación (Figura 5A).

En la porción caudal del núcleo espinal ipsilateral del nervio trigémino (Sp5c), solo se observaron cambios moderados, no significativos, en los niveles de ARNm que codifica ATF3, IL-6, BDNF en animales con CCI-ION frente a los correspondientes de simulación. (Figura 5B). En particular, se encontraron algunas tendencias a niveles aumentados de ARNm de ATF3 y niveles disminuidos de ARNm de IL-6, pero los niveles de ARNm de BDNF permanecieron
5 claramente inalterados en las ratas con CCI-ION en comparación con las ratas de la simulación.

Curiosamente, el tratamiento subcrónico con tapentadol no tuvo efectos significativos sobre los niveles de ARNm de ATF3, IL-6, BDNF e iNOS tanto en el ganglio trigémino como en el núcleo espinal del nervio trigémino ipsilateral a las
10 ligaduras nerviosas en ratas con CCI-ION (Figuras 5A y B).

Las determinaciones de qRT-PCR en tiempo real de acuerdo con los Ejemplos 3 y 4 mostraron aumentos significativos en los niveles de ARNm de BDNF en los ganglios periféricos ipsilaterales de las ratas con CCI-SN y CCI-ION, pero solo en los tejidos centrales de las ratas con CCI-SN (cuadrante dorsal ipsilateral del agrandamiento lumbar de la médula espinal) en comparación con los animales de simulación. De hecho, los niveles de ARNm de BDNF no se
15 modificaron significativamente en la Sp5c ipsilateral de las ratas con CCI-ION frente a las correspondientes ratas de simulación (Figura 5B).

Sin embargo, estas determinaciones de qRT-PCR en tiempo real de los niveles específicos de ARNm se realizaron solo el día 20 (es decir, después de un período de recuperación de dos semanas posteriores a la cirugía seguido de
20 un tratamiento de 5 días con solución salina o tapentadol), por lo que no proporcionan información sobre la posible inducción de la expresión de BDNF también en Sp5c, sino en momentos anteriores después de la cirugía en ratas con CCI-ION. Por consiguiente, en el siguiente estudio, las determinaciones de ARNm de qRT-PCR en tiempo real se realizaron ya en las 24 h (día 1) posteriores a la cirugía:

25 *Ejemplo 5*

Expresión de ARNm de BDNF en tejidos centrales en ratas con CCI-SN en comparación con ratas con CCI-ION 24 h después de la cirugía

30 De acuerdo con los ejemplos 3 y 4, las determinaciones de qRT-PCR en tiempo real se realizaron 24 h después de la cirugía.

En la Figura 6, los resultados de este estudio se resumen y comparan con los resultados de los Ejemplos 3 y 4.

35 Resulta evidente por la Figura 6A que los niveles de ARNm de BDNF estaban regulados positivamente tanto en los DRG ipsilaterales L4-L6 como en el cuadrante dorsal del agrandamiento lumbar de la médula espinal ya un día después de la CCI-SN. De hecho, este efecto fue tan pronunciado como el encontrado en el día 20 posterior a la cirugía. De manera similar, se observó una regulación positiva de los niveles de ARNm de BDNF en el ganglio trigémino ipsilateral solo un día después de la CCI-ION (Figura 6B). Sin embargo, no se notó ningún cambio
40 significativo en los niveles de ARNm de BDNF en Sp5C ipsilateral en las ratas con CCI-ION, en comparación con las ratas de la simulación un día después de la cirugía, como ya se observó en el día 20 post-CCI (Figura 6B).

Estos datos sugieren que la expresión de BDNF fue inducida diferencialmente en los tejidos centrales a niveles cefálicos frente a los extracefálicos después de la ligadura nerviosa periférica. En consecuencia, se podría hipotetizar
45 que la sobreexpresión de BDNF contribuyó a la sensibilización de la señalización del dolor a nivel espinal (de acuerdo con Merighi y col., 2008; Wang y col., 2009) pero no en Sp5c.

Ejemplo comparativo 6

50 Efectos del tratamiento agudo con tapentadol sobre la alodinia mecánica inducida por la administración intratecal de BDNF en ratas sanas

En una primera parte de este estudio, se inyectó BDNF (0,3 ng en 25 µl de solución salina por rata) o solución salina (25 µl) intratecalmente en ratas macho adultas ligeramente anestesiadas con isoflurano (de acuerdo con Mestre y col.
55 (1994), J. Pharmacol. Toxicol. Meth., 32, 197-200), y los animales fueron sometidos a la prueba de filamentos de von Frey aplicados en las patas traseras en varios momentos a partir de entonces.

Los resultados se resumen y se representan en la Figura 7A. Los valores umbral de presión son la media $\pm$ S.E.M. del número de determinaciones independientes indicadas entre paréntesis. * P < 0,05 en comparación con los valores
60 umbral de presión determinados en las mismas ratas antes de la anestesia para la inyección intratecal (0 en abscisa); prueba de Dunnett.

Resulta evidente por la Figura 7A que una inyección intratecal única de BDNF produjo una disminución progresiva y duradera del valor umbral de presión para desencadenar la retirada de la pata trasera en la prueba de filamentos de von Frey. Así, desde el día 4 hasta el día 8 después de este tratamiento, los valores umbral de presión fueron tan bajos como los previamente determinados dos semanas después de la cirugía en ratas con CCI-SN (Figura. 2). A partir de entonces, los valores umbral de presión aumentaron progresivamente, pero todavía eran solo la mitad de los encontrados en ratas sanas no tratadas el día 11 después de la inyección intratecal aguda de BDNF (Figura 7A). Por el contrario, los valores umbral de presión para desencadenar respuestas nocifensivas a los filamentos de von Frey aplicados dentro de la almohadilla vibril no se modificaron significativamente en ningún momento hasta 11 días después de la administración intratecal de BDNF (los valores umbral se mantuvieron estables, cerca de 12 g, como el que se encuentra en las ratas sanas intactas; datos no mostrados). En consecuencia, se puede suponer que el BDNF inyectado no se difundió por las zonas supraespinales, o que este factor neurotrófico no causa alodinia a nivel cefálico.

En una segunda parte de este estudio, se administró a las ratas tapentadol (3 o 10 mg/kg ip) o solución salina el séptimo día (tiempo = 0 en abscisa) después de la inyección intratecal de BDNF (tiempo = C) como se ha descrito anteriormente. Los valores umbral de presión se determinaron mediante la prueba de filamentos de von Frey aplicados en las patas traseras.

Los resultados se resumen y se representan en la Figura 7B. Cada punto es la media $\pm$ S.E.M. del número de determinaciones independientes indicadas entre paréntesis.

* $P < 0,05$ en comparación con los valores umbral de presión determinados justo antes de la inyección de tapentadol o solución salina (0 en abscisa); prueba de Dunnett.

Como se muestra en la Figura 7B, el tapentadol revirtió la alodinia inducida por BDNF de una manera dependiente de la dosis, con la dosis de 10 mg/kg ip que permite que los valores umbral de presión vuelvan a los niveles determinados en ratas sanas no tratadas (C en abscisa) a los 15-30 min después de la inyección. Posteriormente, el efecto antialodínico del tapentadol se desvaneció progresivamente siguiendo un curso temporal similar al observado previamente en ratas con CCI-SN (Figura 2).

Ejemplo comparativo 7

Efectos de la reboxetina en comparación con el tapentadol sobre la alodinia mecánica inducida por la administración intratecal de BDNF (A) o la lesión por constricción crónica del nervio ciático (B)

En una primera parte de este estudio (A), se inyectó reboxetina (10 mg/kg ip; mesilato, Ascent Scientific, Bristol, Reino Unido), tapentadol (10 mg/kg ip) o solución salina (0,5 ml ip/rata) en el séptimo día después de la administración intratecal de BDNF (0,3 ng en 25 μ l de solución salina por rata). Los valores umbral de presión se determinaron en varios momentos mediante la prueba de filamentos de von Frey aplicados en las patas traseras.

Los resultados se resumen y se representan en la Figura 8A. Cada punto es la media $\pm$ S.E.M. del número de determinaciones independientes indicadas entre paréntesis. * $P < 0,05$ en comparación con los valores umbral de presión determinados justo antes de la inyección de reboxetina, tapentadol o solución salina (0 en abscisa); prueba de Dunnett.

Como se muestra en la Figura 8A, la administración aguda de reboxetina produjo una reversión significativa pero parcial de la alodinia mecánica causada por una inyección intratecal única de BDNF (0,3 ng en 25 μ l de solución salina) 7 días antes. En su máximo, el aumento inducido por reboxetina en los valores umbral de presión de la prueba de filamentos de von Frey fue solo un tercio del causado por 10 mg/kg ip de tapentadol (Figura 8A). Además, el efecto de la reboxetina se desarrolló de una manera relativamente lenta en comparación con el del tapentadol, porque el aumento máximo causado por estos fármacos se alcanzó a los 45 min y 15 min, respectivamente (Figura 8A).

En una segunda parte de este estudio (B), la lesión por constricción crónica unilateral del nervio ciático se realizó dos semanas antes del tratamiento agudo con reboxetina (10 mg/kg ip), tapentadol (10 mg/kg ip) o solución salina (0,5 ml ip/rata). Los valores umbral de presión se determinaron entonces en varios momentos mediante la prueba de filamentos de von Frey aplicados en las patas traseras.

Los resultados se resumen y se representan en la Figura 8B. Cada punto es la media $\pm$ S.E.M. del número de determinaciones independientes indicadas entre paréntesis. * $P < 0,05$ en comparación con los valores umbral de presión determinados justo antes de la inyección de reboxetina, tapentadol o solución salina (0 en abscisa); prueba de Dunnett.

Como se muestra en la Figura 8B, se observó una reversión significativa pero solo parcial de la disminución inducida

por CCI-SN en los valores umbral de presión después de la administración sistémica aguda de reboxetina (10 mg/kg ip) dos semanas después de la cirugía. Curiosamente, se ha descubierto que en las ratas no operadas que recibieron una inyección intratecal de BDNF (Figura 8A), el efecto antialodínico de la reboxetina se desarrolló más lentamente y fue mucho menos pronunciado que el provocado por el tapentadol (10 mg/kg ip) en ratas con CCI-SN (Figura 8B).

5

Ejemplo comparativo 8

Efectos del tratamiento combinado agudo con reboxetina y morfina sobre la alodinia mecánica en ratas con CCI-SN

- 10 Antes de estudiar los efectos del tratamiento agudo combinado con reboxetina y morfina sobre la alodinia mecánica en ratas con CCI-SN, se determinó primero el efecto dependiente de la dosis del tratamiento agudo con morfina sobre la alodinia mecánica en ratas con CCI-SN.

Tratamiento con morfina

15

Se inyectó morfina (1, 3 y 10 mg/kg sc) o su vehículo (NaCl al 0,9 %) de forma aguda 14 días después de la cirugía CCI-SN. Se trataron ratas operadas de forma simulada en paralelo. Se determinaron los valores umbral de presión para desencadenar respuestas nocifensivas a la aplicación de filamentos de von Frey sobre la superficie plantar de la pata trasera ipsilateral en varios momentos posteriores a la inyección aguda de morfina o solución salina.

20

Los resultados se resumen y se representan en la Figura 9. Cada punto es la media $\pm$ S.E.M. de 5-7 determinaciones independientes (según lo indicado entre paréntesis). * $P < 0,05$ en comparación con los valores umbral de presión determinados en ratas con CCI-SN justo antes de la inyección de morfina o solución salina (flecha, 0 en abscisa); prueba de Dunnett.

25

Como se muestra en la Figura 9, la morfina en una dosis de 10 mg/kg sc revirtió completamente la alodinia mecánica inducida por CCI-SN apenas 30 minutos después de la inyección del fármaco, y este efecto persistió durante al menos una hora. En las otras dos dosis probadas de 1 y 3 mg/kg sc, la morfina no revirtió completamente la alodinia y el efecto del fármaco fue de menor duración. Por lo tanto, estas dos últimas dosis se seleccionaron para investigar si la reboxetina podría o no favorecer el efecto de la morfina.

30

Tratamiento con reboxetina y morfina en dosis bajas

- 14 días después de la cirugía CCI-SN, se inyectó a las ratas reboxetina (10 mg/kg ip) o su vehículo (NaCl al 0,9 %) y, a continuación, 15 minutos después, morfina (1 mg/kg sc) o su vehículo (NaCl al 0,9 %) y se las sometió a pruebas de filamentos de von Frey durante las siguientes 4 horas. Se trataron ratas operadas de forma simulada en paralelo.

35

Las curvas temporales resultantes de los valores umbral se representan en la Figura 10A. Cada punto es la media $\pm$ S.E.M. de 5-6 determinaciones independientes (según lo indicado entre paréntesis). * $P < 0,05$ en comparación con los valores umbral de presión determinados en ratas con CCI-SN justo antes de la segunda inyección (flecha, 0 en abscisa); prueba de Dunnett.

40

Como se muestra en la Figura 10A, solo se observaron aumentos discretos en los valores umbral de presión después de la administración de cualquier fármaco solo. Por el contrario, se observó un marcado aumento después de que el tratamiento combinado indicara un claro efecto antialodínico de la reboxetina + morfina en ratas con CCI-SN.

45

El cálculo (de acuerdo con la regla trapezoidal) de las respectivas áreas bajo las curvas temporales (valores de AUC) arrojó para la combinación de reboxetina + morfina [RM] un valor un 80 % más alto que la suma [R+M] de los respectivos valores de la reboxetina o la morfina administradas solas, lo que indica que el efecto antialodínico resultante de la combinación del fármaco superó en gran medida el esperado por la simple adición de los efectos de cada fármaco por separado (cf. Figura 10B).

50

Tratamiento con reboxetina y morfina en dosis intermedias

- Además, se probó si esa sinergia aparente entre la reboxetina y la morfina también puede producirse con una dosis intermedia de morfina, 3,0 mg/kg sc, en las mismas condiciones de tiempo que las anteriores pero en otros grupos de ratas con CCI-SN. Los resultados se representan en la Figura 11.

55

Resulta evidente por la Figura 11A que el tratamiento combinado con reboxetina + morfina fue más eficaz que cualquiera de los fármacos solos para aumentar el valor umbral de presión para desencadenar la retirada de la pata trasera en la prueba de filamentos de von Frey. Sin embargo, el cálculo de los valores de AUC correspondientes indicó que el efecto antialodínico general de la combinación de reboxetina + morfina [RM] fue solo un 25 % más alto ($P >$

60

0,05) que la suma de los inducidos por cada fármaco administrado por separado [R + M], (cf. Figura 11B). En consecuencia, con 3,0 mg/kg sc de morfina, no se pudo evidenciar una sinergia real entre el efecto antialodínico de este agonista de opiáceos y el de la reboxetina (10 mg/kg ip).

5 Ejemplo 9

Efectos del tratamiento combinado agudo con reboxetina y morfina sobre la alodinia mecánica en ratas con CCI-ION

Para esta última serie de experimentos destinados a investigar si también podría ocurrir una sinergia entre los efectos antialodínicos de la reboxetina y la morfina a nivel cefálico, se usó morfina en una dosis de 3 mg/kg sc en ratas con CCI-ION (dosis intermedia del Ejemplo 8).

14 días después de la cirugía CCI-ION, se inyectó a las ratas reboxetina (10 mg/kg ip) o su vehículo (NaCl al 0,9 %) y, a continuación, 15 minutos después, morfina (3 mg/kg sc) o su vehículo (NaCl al 0,9 %) y se las sometió a pruebas de filamentos de von Frey durante las siguientes 4 horas. Se trataron ratas operadas de forma simulada en paralelo.

Las curvas temporales resultantes de los valores umbral se representan en la Figura 12A. Cada punto es la media $\pm$ S.E.M. de 3-6 determinaciones independientes (según lo indicado entre paréntesis). * $P < 0,05$ en comparación con los valores umbral de presión determinados en ratas con CCI-SN justo antes de la segunda inyección (flecha, 0 en abscisa); prueba de Dunnett.

Tras la comparación de las Figuras 11 y 12, se hace evidente que, aunque esta dosis fue fuertemente antialodínica en ratas con CCI-SN (véase el Ejemplo 8 y la Figura 11A), la morfina produjo solo un efecto discreto en ratas con CCI-ION. En su punto máximo, el aumento resultante del valor umbral de presión solo alcanzó el 20 % del determinado en ratas intactas sanas (Figura 12A). Por otro lado, la reboxetina (10 mg/kg ip) estaba completamente inactiva (Figura 12A).

Por el contrario, la combinación de reboxetina y morfina surtió un claro efecto antialodínico, que fue considerablemente mayor que el provocado por cualquiera de los fármacos por sí solos. De hecho, los valores de AUC correspondientes a las curvas temporales individuales indicaron que el efecto general de la combinación de reboxetina + morfina [RM] fue un 295 % mayor que la suma de los efectos de cada fármaco administrado por separado [R + M] (Figura 12B).

Los últimos datos sugieren rotundamente que la sinergia entre la morfina agonista del receptor opioide μ y el inhibidor de la recaptación de NA, la reboxetina, no solo estaba presente, sino que era aún más pronunciada en las ratas con CCI-ION en comparación con las ratas con CCI-SN.

Esta sinergia observada entre la reboxetina y la morfina sugiere que la inhibición mixta de la recaptación de noradrenalina y la activación de los receptores opioides μ logrados con la molécula única de tapentadol contribuyen a la notable eficacia del dolor antineuropático de este fármaco, en particular con respecto al tratamiento del dolor neuropático central.

REIVINDICACIONES

1. Tapentadol para uso en el tratamiento del dolor asociado con un trastorno del nervio trigémino
5 seleccionado del grupo compuesto por la neuralgia del trigémino y el dolor facial atípico, formulado para administración oral.
2. Tapentadol para uso de acuerdo con la reivindicación 1, que es sólido.
3. Tapentadol para uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, donde el dolor es de moderado a severo.
- 10 4. Tapentadol para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se suministra en forma de dosificación farmacéutica.
5. Una forma de dosificación farmacéutica que consiste en tapentadol para uso en el tratamiento del dolor
15 asociado con un trastorno del nervio trigémino seleccionado del grupo compuesto por la neuralgia del trigémino y el dolor facial atípico, en forma de comprimido.
6. La forma de dosificación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, adaptada para su
20 administración dos veces al día (*tomas*).
7. La forma de dosificación farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 5 o 6, que contiene tapentadol en una cantidad de 10 a 300 mg.

Figura 1

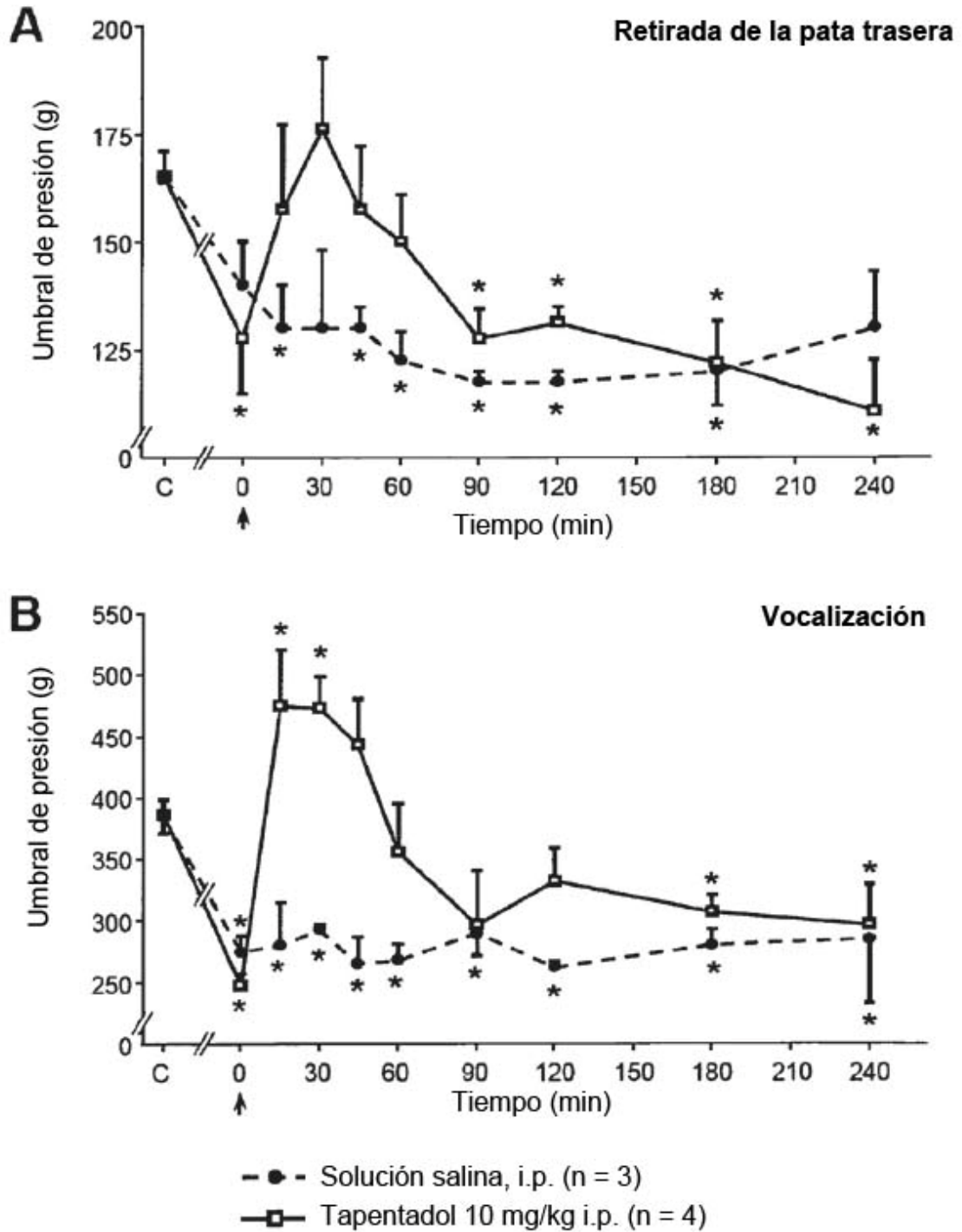


Figura 2

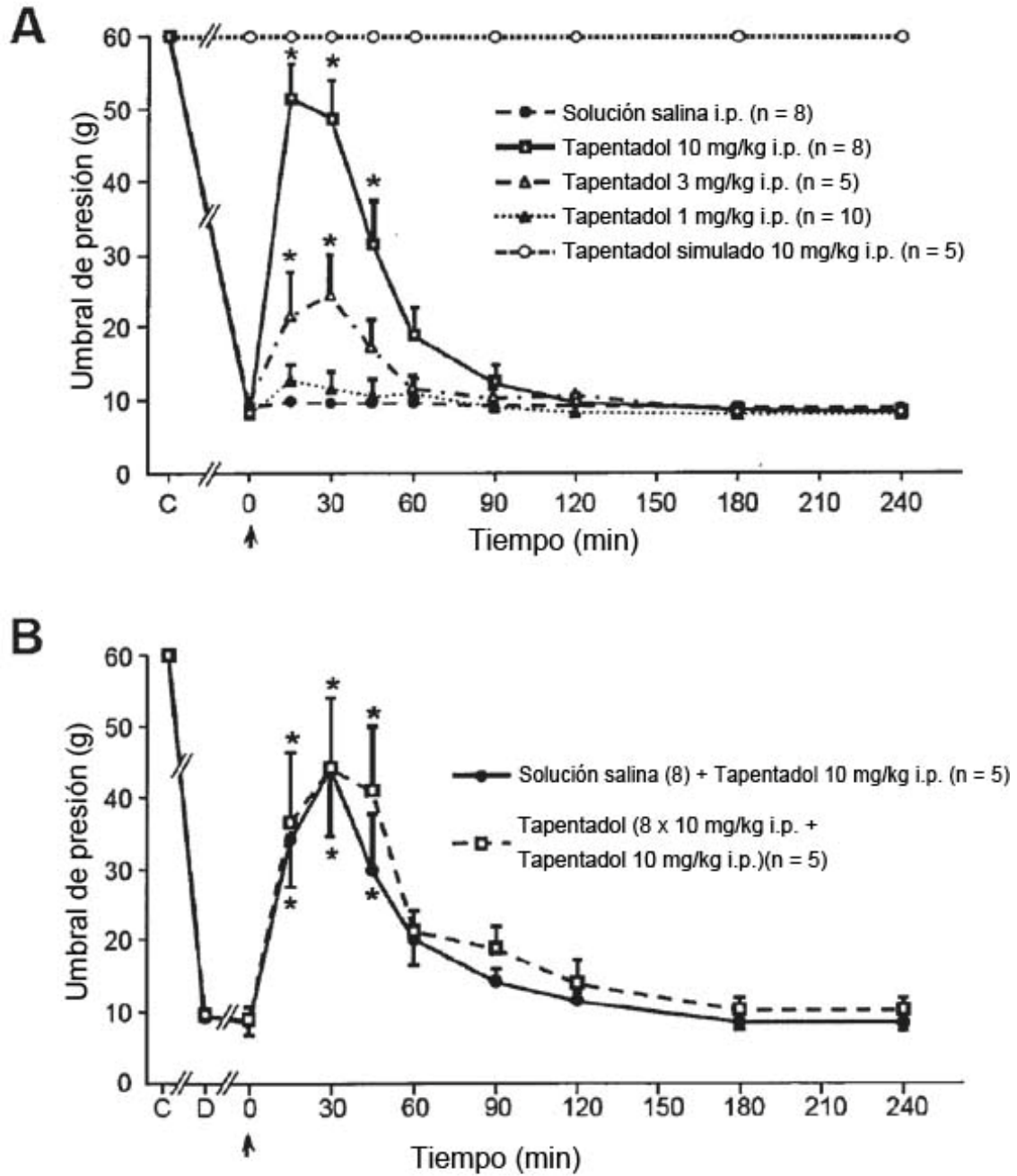


Figura 3

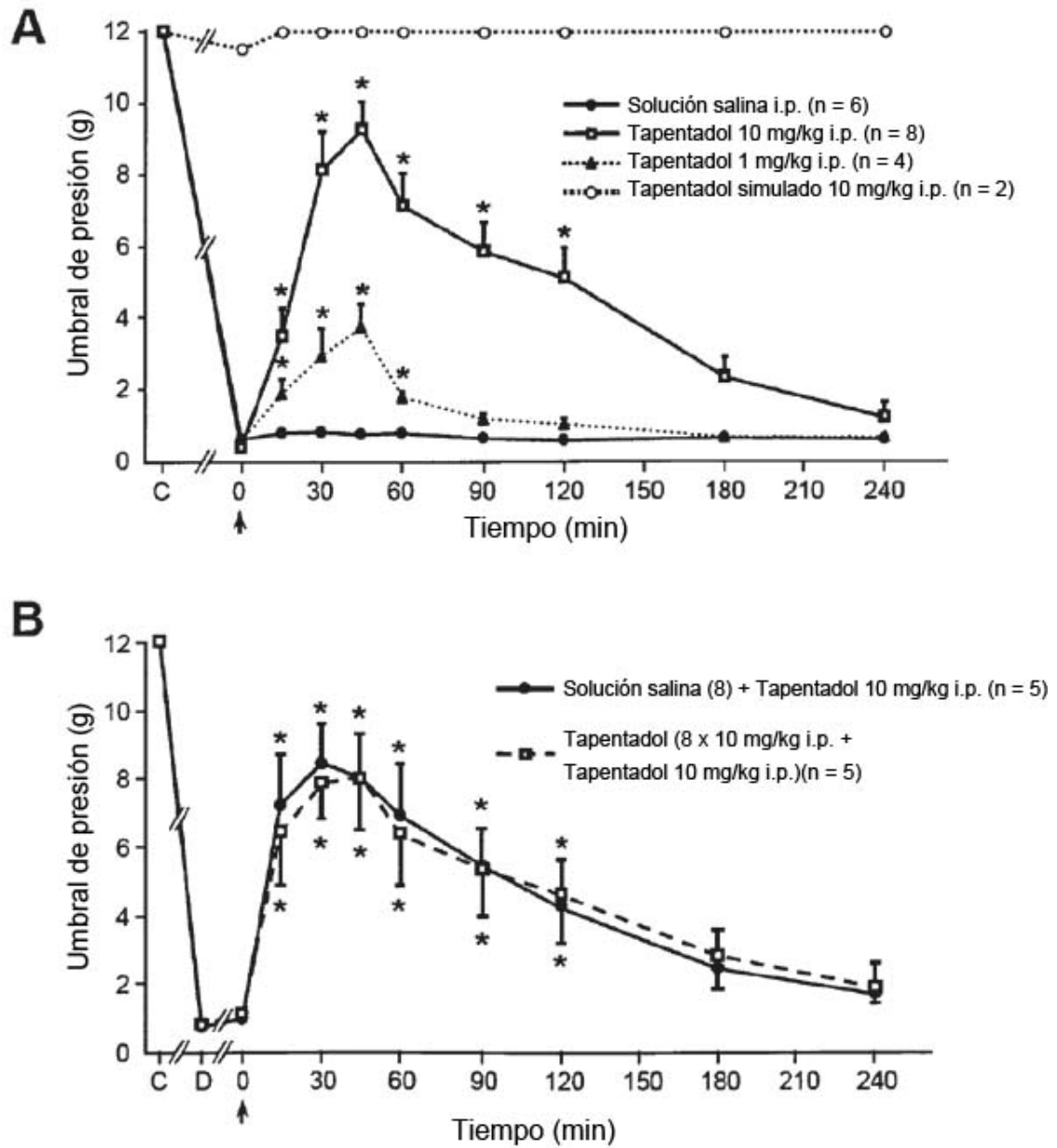
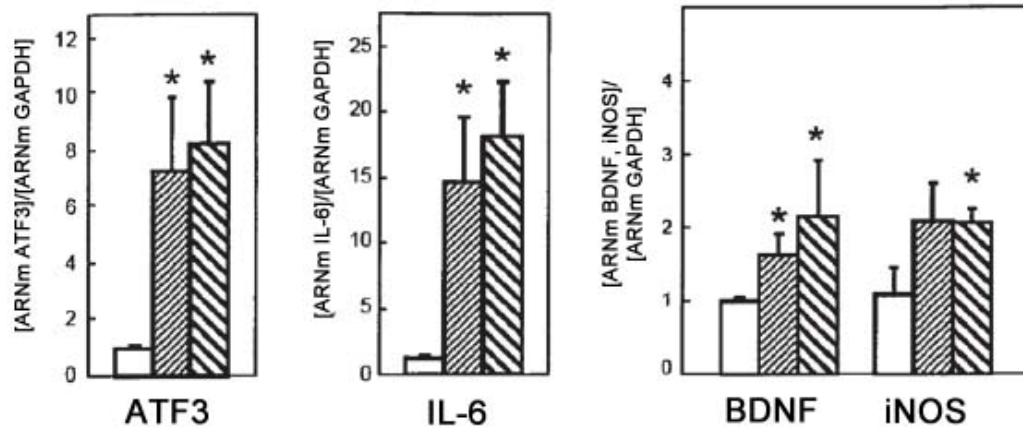
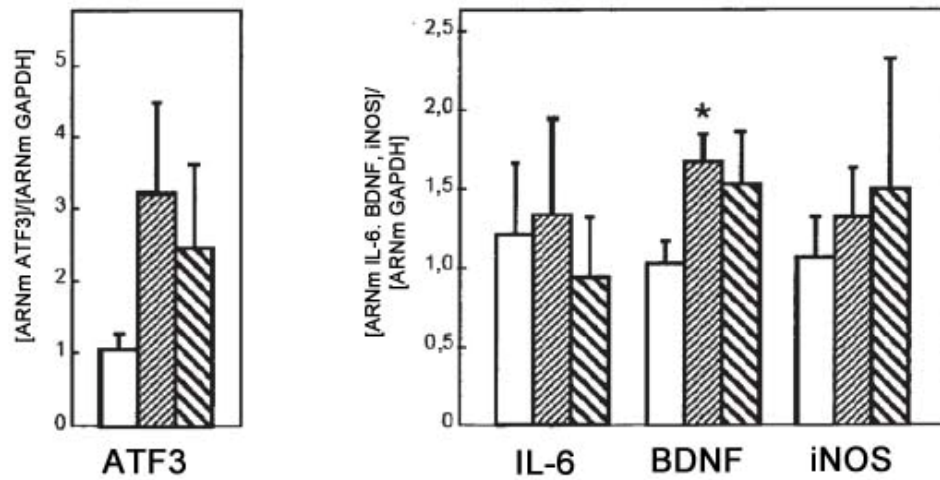


Figura 4

A Ganglios de la raíz dorsal (L4-L6)



B Asta dorsal de la columna lumbar (L4-L6)



□ NaCl simulado 0,9 % ▨ NaCl CCI-SN 0,9 % ▩ Tapentadol CCI-SN (9 x10 mg/kg i.p.)

Figura 5

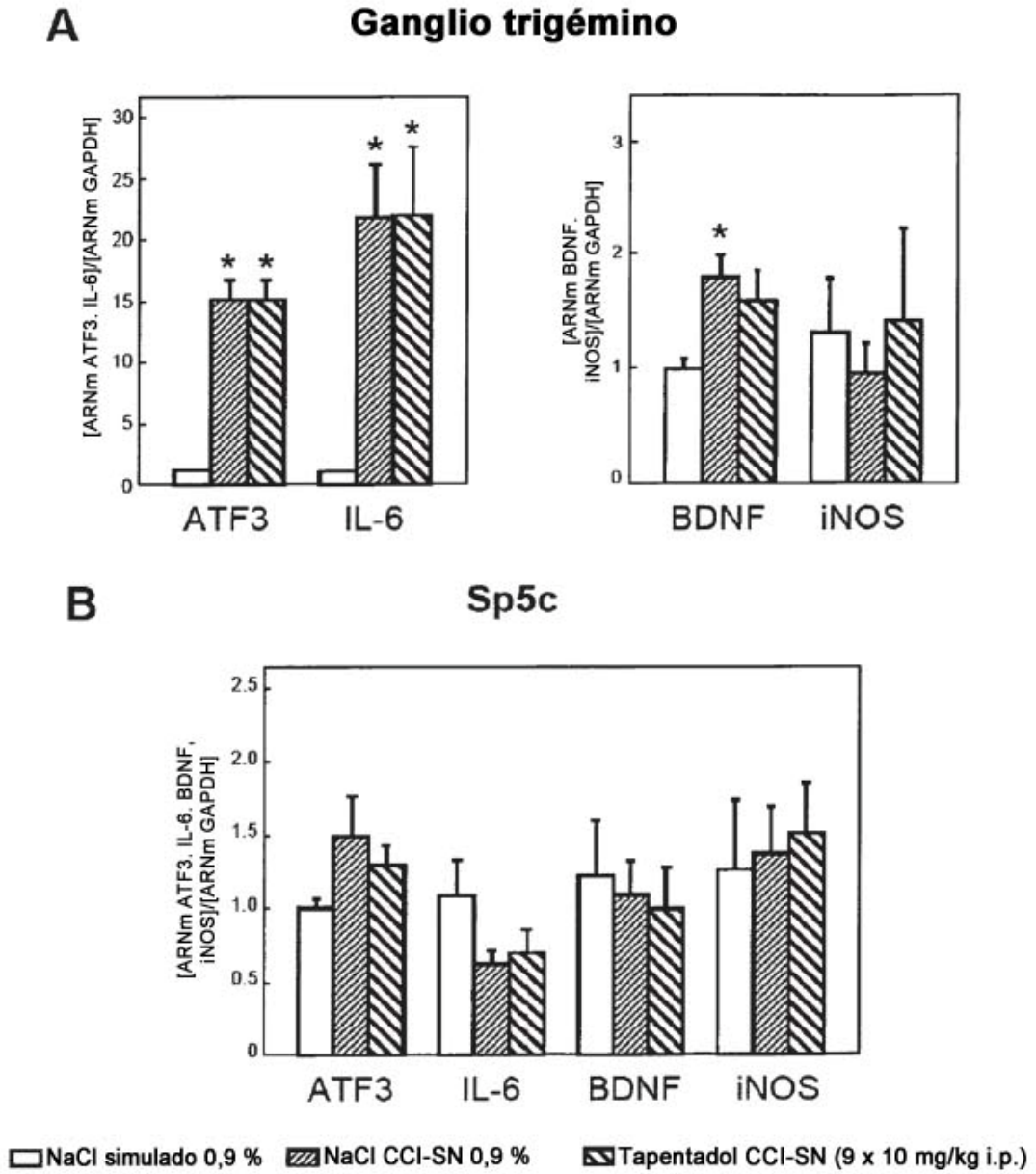


Figura 6

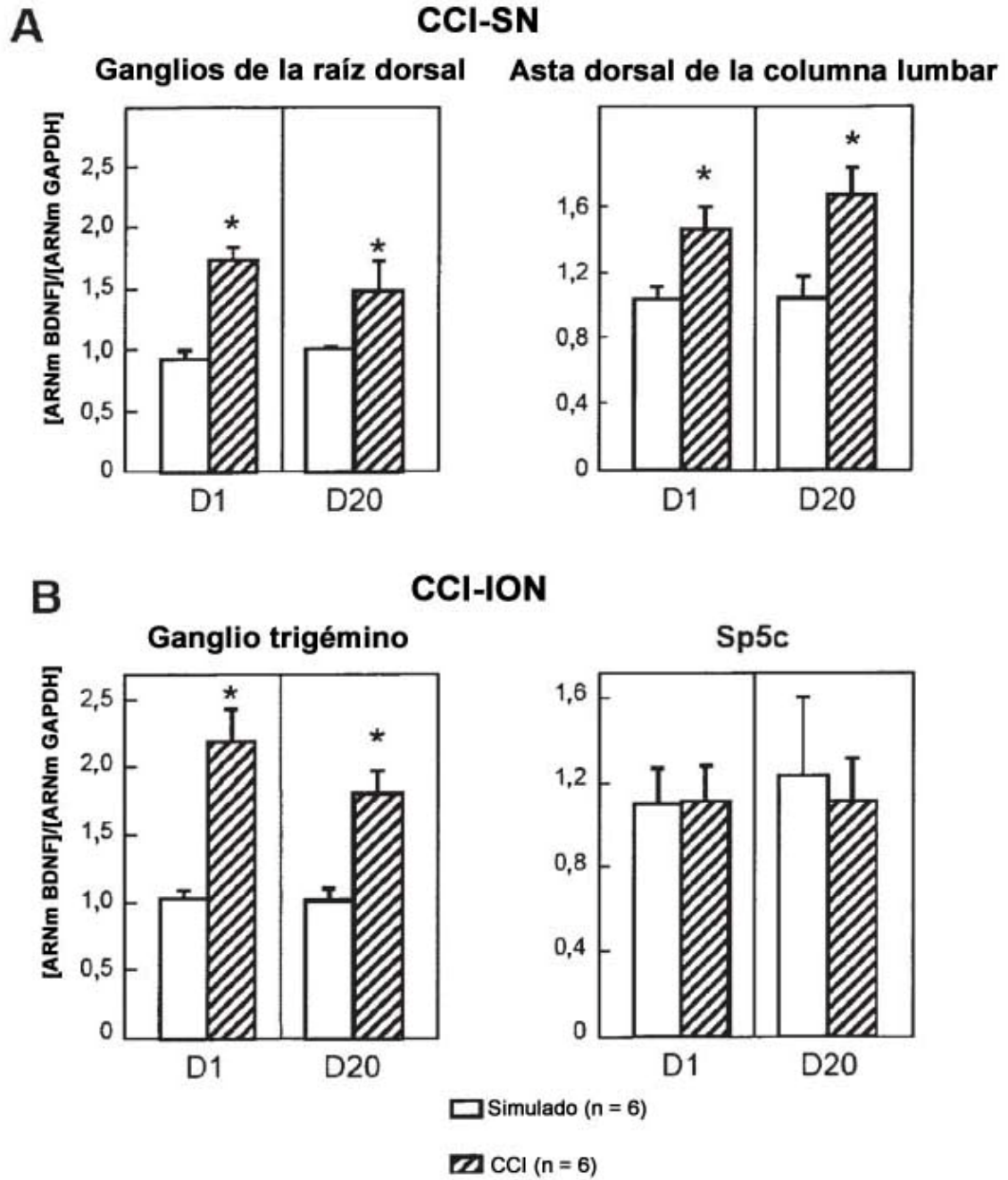


Figura 7

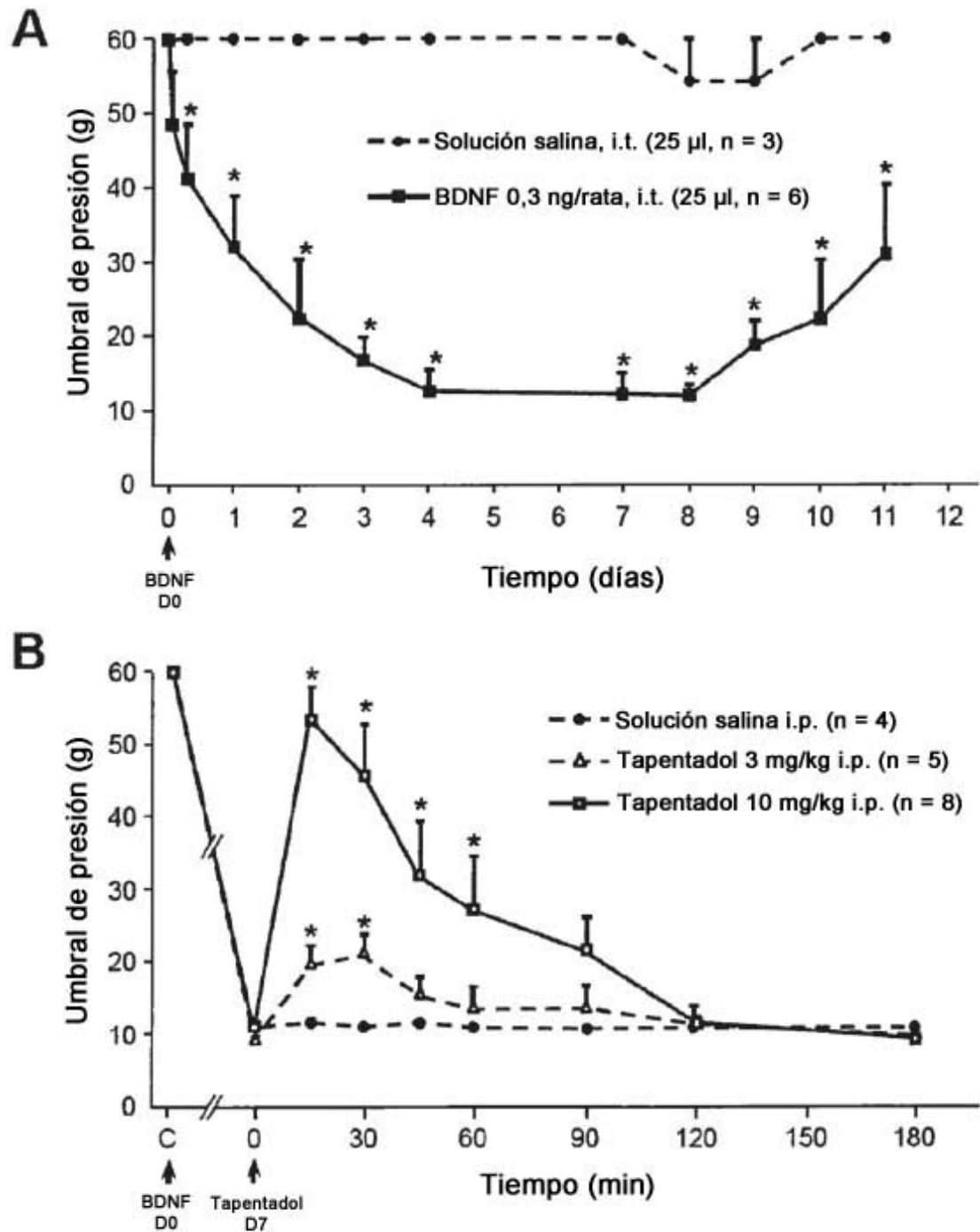


Figura 8

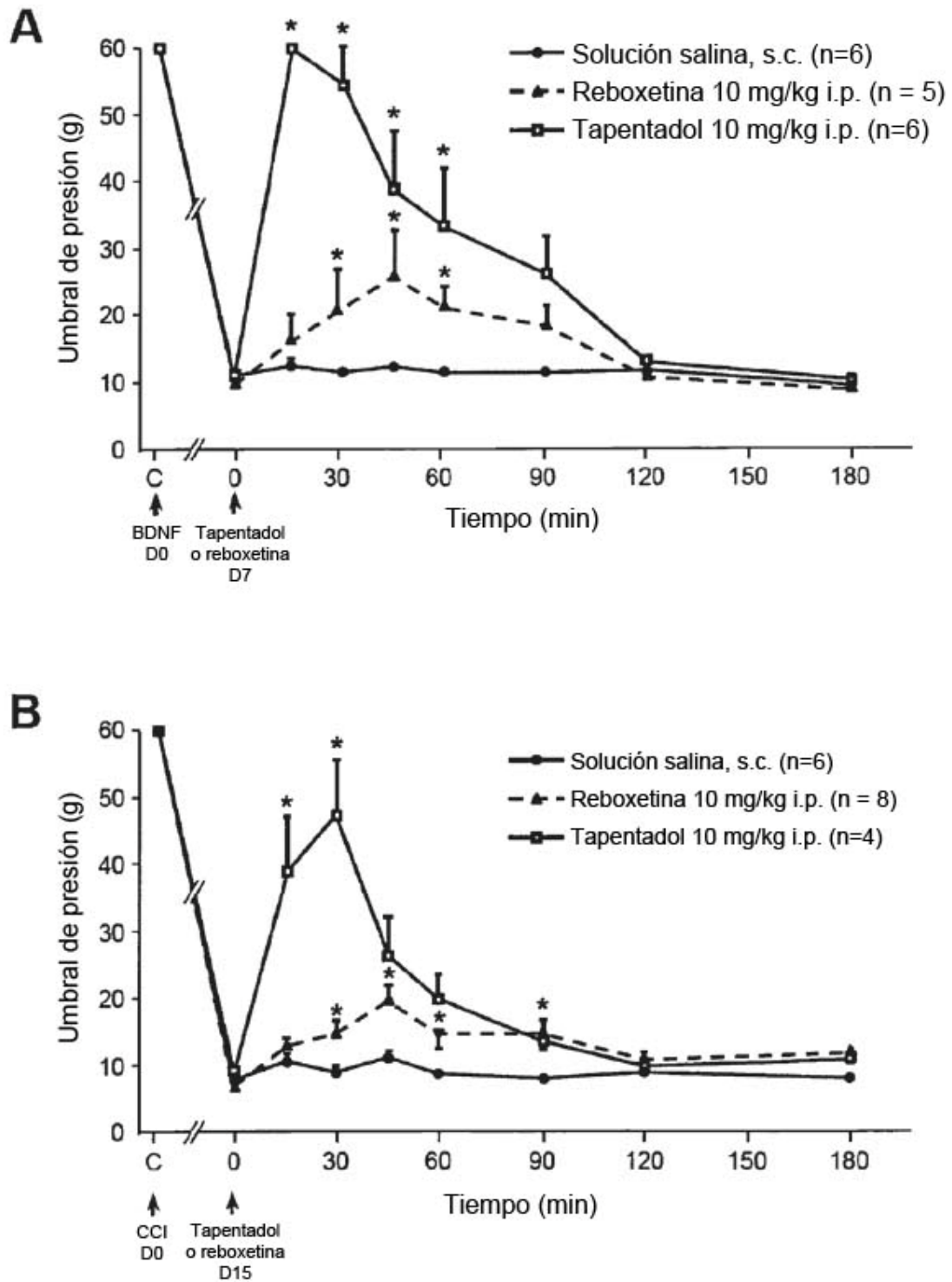


Figura 9

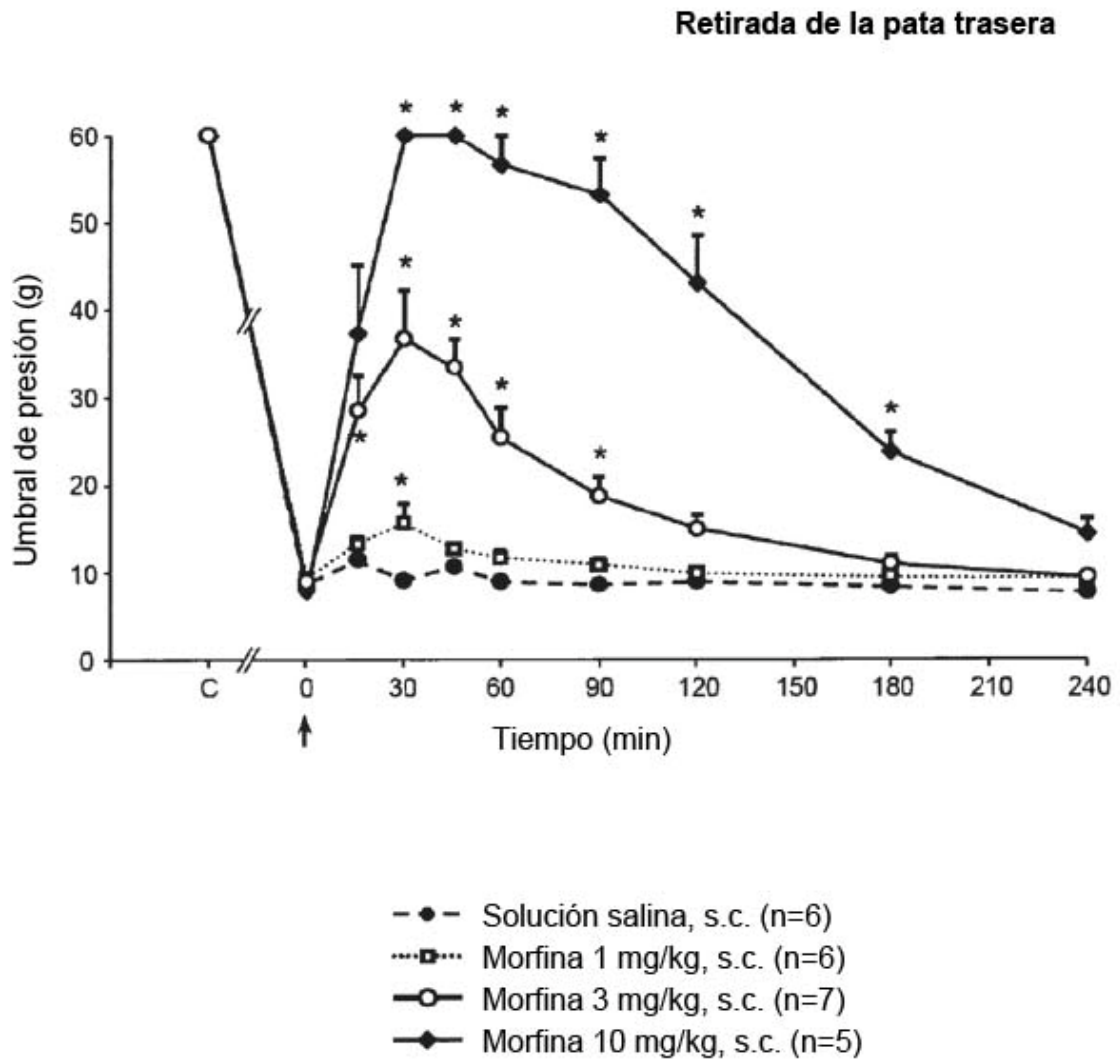


Figura 10

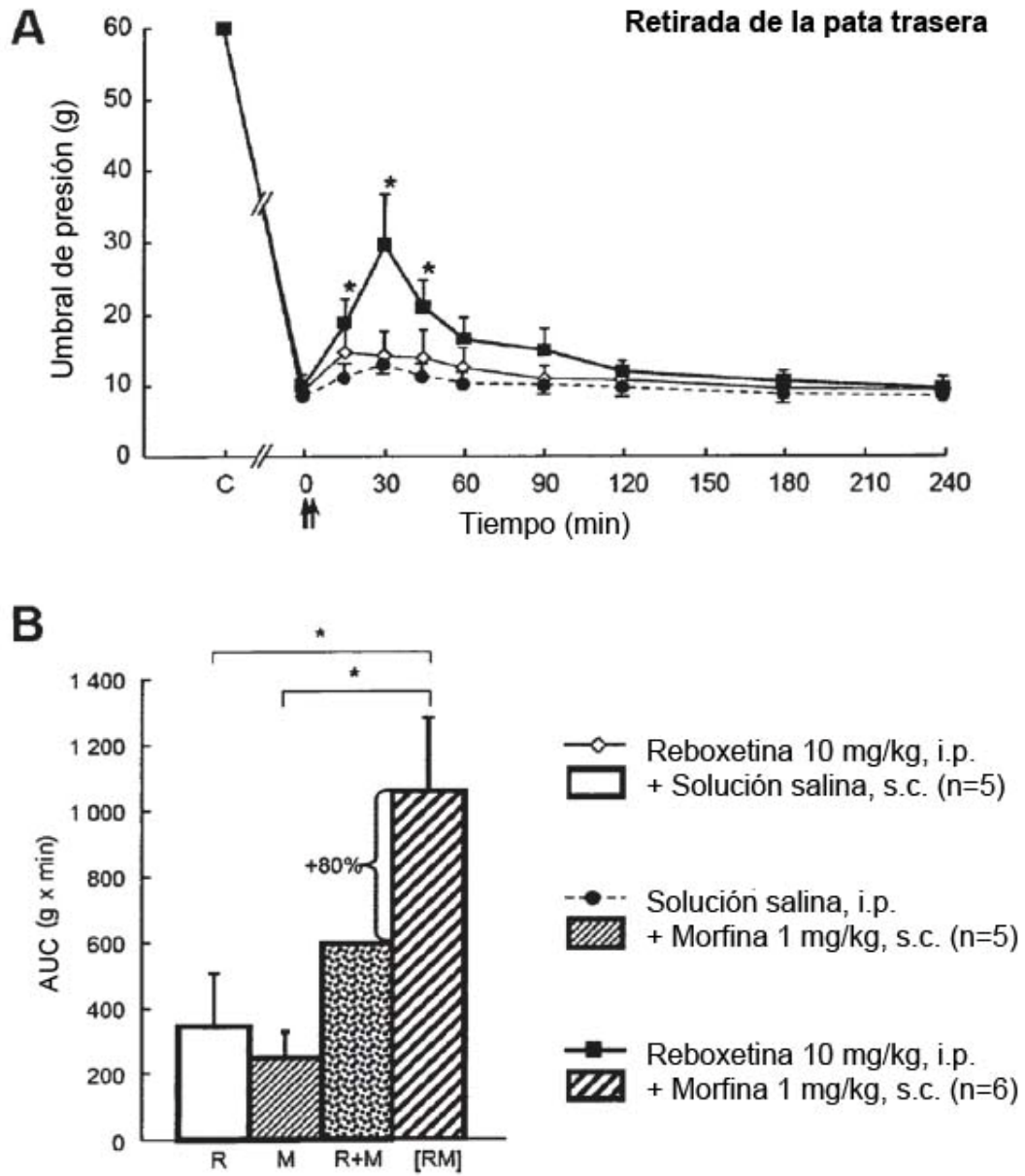


Figura 11

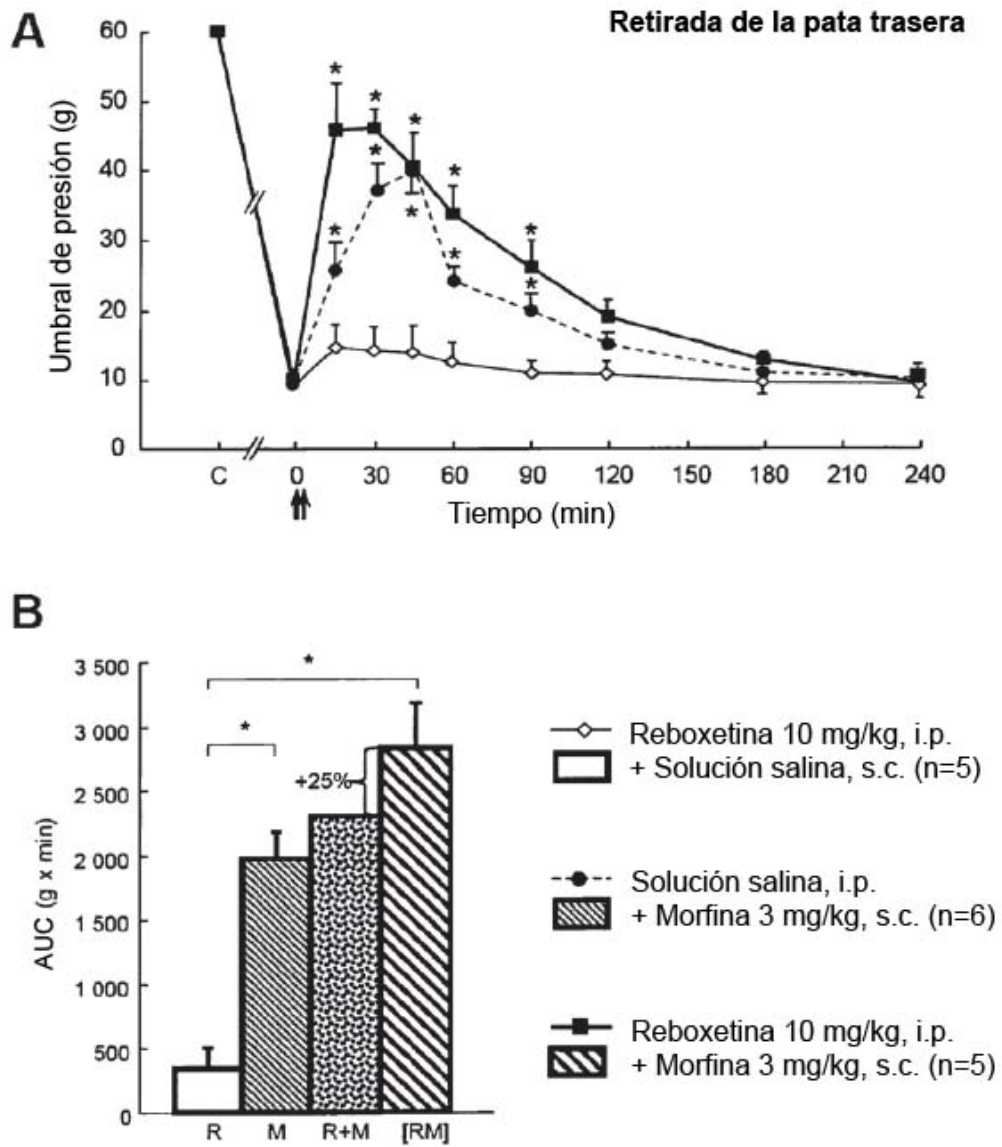


Figura 12

