

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

| | | |
|--|--|-----------|
| (22) Data de pedido: 2008.04.21 | (73) Titular(es): GRÜNENTHAL GMBH | |
| (30) Prioridade(s): 2007.04.23 EP 07008218 | ZIEGLERSTRASSE 6, D-52078 AACHEN | DE |
| (43) Data de publicação do pedido: 2010.02.03 | (72) Inventor(es): | |
| (45) Data e BPI da concessão: 2011.11.23 017/2012 | FERDINAND ROMBOUT | NL |
| | CLAUDIA LANGE | DE |
| | (74) Mandatário: | |
| | ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA | |
| | RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA | PT |

(54) Epígrafe: **TITULAÇÃO DE TAPENTADOL**

(57) Resumo:

O INVENTO REFERE-SE À UTILIZAÇÃO DE TAPENTADOL PARA A FABRICAÇÃO DE UM MEDICAMENTO COMPREENDENDO PELO MENOS UMA UNIDADE DE ADMINISTRAÇÃO A CONTENDO A DOSE A DE TAPENTADOL E PELO MENOS UMA UNIDADE DE ADMINISTRAÇÃO B CONTENDO A DOSE B DE TAPENTADOL, ONDE A DOSE A < A DOSE B, PARA O TRATAMENTO DA DOR.

RESUMO

"Titulação de tapentadol"

O invento refere-se à utilização de tapentadol para a fabricação de um medicamento compreendendo pelo menos uma unidade de administração **A** contendo a dose **a** de tapentadol e pelo menos uma unidade de administração **B** contendo a dose **b** de tapentadol, onde a dose **a** < a dose **b**, para o tratamento da dor.

DESCRIÇÃO

"Titulação de tapentadol"

CAMPO DO INVENTO

O invento refere-se a um regime de dosagem para a administração do analgésico tapentadol, preferivelmente como uma forma de dosagem de libertação prolongada. O regime de dosagem consegue o efeito analgésico desejado ao mesmo tempo reduzindo ou retardando o surgimento de efeitos secundários.

ANTECEDENTES DO INVENTO

O tapentadol (CG5503), cujo nome químico é $(-)-(1R,2R)-3-(3\text{-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil})\text{-fenol}$, é um analgésico sintético que actuando centralmente que é eficaz para o tratamento de dor moderada a moderadamente-severa, aguda ou crónica. O composto pode ser utilizado como a base livre ou como seus sais e solvatos farmacologicamente aceitáveis. A preparação da base livre é conhecida da EP-A 693 475. Formulações farmacêuticas proporcionando libertação retardada de tapentadol são conhecidas da WO 03/035053.

Pacientes que experimentam dor aguda ou crónica requerem um regime terapêutico analgésico que seja não só eficaz mas também bem tolerado. As duas categorias tradicionais de analgésicos, i.e. opiáceos e fármacos anti-inflamatórios não esteróides (AINE), são ambas eficazes mas estão associadas a efeitos secundários potencialmente graves. Preocupações relativas a tolerância e dependência minimizam a utilização de narcóticos tais como morfina e codeína para o tratamento de dor aguda ou crónica. Pacientes com terapia de AINE crónica arriscam sintomas gastrointestinais graves, incluindo ulceração e hemorragia que se estima resultarem em até 20000 mortes por ano.

Uma alternativa a este dilema é o tapentadol, um analgésico não AINE que é indicado para o tratamento de dor moderada a severa.

O tapentadol é um analgésico em investigação que actua centralmente com um modo de acção dual consistindo de agonismo de receptor opióide μ (MOR) e inibição da reabsorção de norepinefrina (NE). A eficácia, segurança e perfil farmacocinético do tapentadol indicam que o fármaco pode ser útil no tratamento de dor aguda e também de dor crónica.

A actividade do tapentadol é independente da activação metabólica e reside num único enantiómero que prontamente atravessa a barreira sangue-cérebro; portanto, o tapentadol apresenta um início de actuação rápido após administração. A biotransformação de tapentadol por enzimas metabólicas resulta em desactivação, i.e., o tapentadol não tem quaisquer metabolitos activos, e o principal percurso metabólico para eliminação é a glucuronidação de fase II. Biotransformações de fase I tais como hidroxilação e N-desmetilação desempenham apenas um papel menor no destino metabólico do tapentadol. Devido ao menor envolvimento de percursos metabólicos de fase I, o tapentadol tem apenas um potencial baixo para interacções fármaco-fármaco e variabilidade entre indivíduos (*cf.* Tzschentke T. M. *et al.*, Tapentadol Hydrochloride, *Drugs of the Future* 2006, 31, 1063-1061; Evans W. E., Relling. M. V. *Pharmacogenomics: Translating Functional Genomics into Rational Therapies*, Science 1999, 286, 487-491).

O tapentadol é bem tolerado mas, no entanto, podem ocorrer eventos adversos inconvenientes tais como sonolência, e.g., no início do tratamento, o que pode conduzir a descontinuação precoce do tratamento. Os eventos adversos muito frequentemente reportados, observados em ensaios clínicos de tapentadol, estão associados ao sistema nervoso central (e.g. sonolência, tonturas/vertigens, dor de cabeça) e ao tracto gastrointestinal (e.g. obstipação, náuseas, vómitos) (*cf.* Weber H. *et al.*, *Journal of Pain* 2006, 7, S3; Kleinert R. *et al.*, *Journal of Pain* 2006, 7, 44).

A ocorrência de sonolência é de particular preocupação, porque a sonolência induzida por fármacos pode ter um efeito negativo nas actividades da vida diária e prejudicar o

funcionamento físico de pacientes de dor crónica. A "Qualidade de Vida" pode por isso sofrer.

São conhecidos na especialidade anterior vários conceitos para diminuir a ocorrência de efeitos secundários adversos. Por exemplo, hábitos de alimentação e bebida, formulações de fármaco e/ou a via de administração podem ser alterados. Adicionalmente, um segundo fármaco pode ser co-administrado simultaneamente com o fármaco de interesse, antes ou depois, de modo a suprimir os seus efeitos secundários adversos. No entanto, estas acções podem prejudicar o cumprimento pelo paciente, por exemplo, por forcarem o paciente a alterar o seu estilo de vida habitual. Adicionalmente, a modificação do modo de administração, e.g. de oral para rectal, é percebida por muitos pacientes como desconfortável e não higiénica. O cumprimento diminuído resultante pelo paciente pode resultar em terminação da terapia com fármaco requerida.

É um objectivo do presente invento melhorar a tolerabilidade do tapentadol no tratamento da dor, preferivelmente de dor crónica, particularmente para reduzir a frequência de sonolência; um dos eventos adversos mais frequentemente reportado, bem como outros eventos adversos, sem diminuir a eficácia do composto e o cumprimento pelo paciente.

A US 6339105 revela um regime para a administração de tramadol.

O objectivo anterior é solucionado pela matéria tema das reivindicações de patente.

SUMÁRIO DO INVENTO

O presente invento refere-se a um medicamento compreendendo

- pelo menos uma unidade de administração **A** contendo a dose **a** de tapentadol e
- pelo menos uma unidade de administração **B** contendo a dose **b** de tapentadol, onde a dose **a** < a dose **b**,

para utilização no tratamento da dor, onde a referida pelo menos uma unidade de administração **A** é administrada durante um primeiro intervalo de administração de pelo menos um dia e onde a referida pelo menos uma unidade de administração **B** é administrada durante um segundo intervalo de administração de pelo menos um dia após o referido primeiro intervalo de administração.

Preferivelmente, o tapentadol é utilizado para o fabrico de um medicamento, onde a dose **a** de tapentadol é administrada durante um primeiro intervalo de administração e a dose **b** de tapentadol é administrada durante um segundo intervalo de administração após o referido primeiro intervalo de administração, onde a dose **a** < a dose **b**, para o tratamento da dor.

Verificou-se surpreendentemente que a tolerabilidade de tapentadol pode ser melhorada iniciando o tratamento para uma dose comparativamente baixa de tapentadol e aumentando sucessivamente a dose de acordo com um regime de titulação.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

As Figuras 1, 2, 3 e 4 mostram concretizações preferidas do medicamento de acordo com o invento na forma de embalagens blister.

As Figuras 5 e 6 mostram o efeito da titulação de tapentadol de libertação prolongada (PR) numa ocorrência de sonolência observada em ensaios clínicos (exemplos E-1 e E-2 vs. exemplos comparativos C-1 e C-2).

A Figura 7 ilustra esquematicamente um regime de titulação preferido para tapentadol de libertação prolongada (PR).

A Figura 8 mostra o efeito de titulação de libertação controlada (CR) de oxicodona numa ocorrência de sonolência observada em ensaios clínicos (exemplo E-1 vs. comparativo exemplo C-1).

A Figuras 9 A/B mostram uma análise matemática da distribuição de concentrações no soro de tapentadol (ng/ml) após administração em ensaios clínicos comparativos (exemplos comparativos C-1 e C-2).

As Figuras 10 A/B mostram uma análise matemática da distribuição de concentrações no soro de tapentadol (ng/ml) após administração nos ensaios clínicos de acordo com o invento (exemplos E-1 e E-2).

DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

Definições

Como aqui depois utilizado, o termo "tapentadol" pretende incluir (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol, seus sais farmaceuticamente aceitáveis e seus solvatos. Sais farmaceuticamente aceitáveis adequados incluem sais de ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico (tapentadol.HCl), ácido bromídrico e ácido sulfúrico, e sais de ácidos orgânicos, tais como ácido metanossulfônico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutâmico, ácido acetilsalicílico, ácido nicotínico, ácido aminobenzóico, ácido α -lipónico, ácido hipúrico e ácido asparagínico. O sal preferido é o sal de cloridrato.

Para o propósito do fascículo, doses de tapentadol referem-se à base livre. Assim, quando se utiliza em alternativa um sal farmaceuticamente aceitável, a sua dose tem de ser adaptada à dose equivalente da base livre. Por exemplo, uma dose de "200 mg" significa uma quantidade de 200 mg da base livre ou qualquer quantidade equivalente de um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato correspondendo a 200 mg da base livre (e.g. cerca de 233 mg do cloridrato). Se não declarado expressamente de outro modo, as doses são "por administração", não "por dia".

Utilização de tapentadol para o fabrico de um medicamento para tratamento da dor

O tapentadol é indicado para o tratamento de dor aguda e crónica moderada a severa.

Estudos clínicos têm mostrado que o tapentadol de libertação prolongada (PR) é um tratamento eficaz para dor

articular crónica (osteoartrite da anca ou joelho) e dor lombar. Existe também indicação de que o tapentadol de libertação prolongada (PR) é útil para o tratamento de dor oncológica crónica e de neuropatia periférica diabética (DPN) dolorosa crónica. Adicionalmente, estudos clínicos revelaram que o tapentadol de libertação imediata (IR) é útil no tratamento de dor dentária aguda, dor aguda após bunionectomia e dor aguda após cirurgia abdominal. Adicionalmente, estudos em curso estão preocupados com a dor aguda após substituição da anca, dor aguda após histerectomia abdominal (dor visceral) e dor aguda em pacientes que aguardam substituição articular.

O tapentadol é bem tolerado, porém, podem ocorrer eventos adversos incómodos no início do tratamento com tapentadol. Estes efeitos secundários podem conduzir a descontinuação precoce da terapia de tapentadol.

A titulação de um agente terapêutico é por vezes utilizada por médicos assistentes para minimizar eventos adversos associados a agentes que actuam centralmente tais como antidepressivos e anticonvulsivos. Ainda que a titulação possa minimizar os efeitos secundários adversos associados a um agente particular, pode também retardar o surgimento do efeito do agente.

Por exemplo, foi relatado que a titulação lenta do fármaco tramadol reduz a frequência de certos efeitos adversos tais como tonturas, náuseas e vômitos (Ruoff G. E., *Slowing the Initial Titration Rate of Tramadol Improves Tolerability*, *Pharmacotherapy* 1999, 19, 88-93). No entanto, este estudo mostrou também que a frequência de sonolência não foi significativamente reduzida pela titulação lenta de tramadol. Este comportamento farmacológico específico do tramadol é provavelmente baseado nas suas propriedades únicas, particularmente a sua natureza racémica, o seu percurso metabólico de activação e o número de metabolitos activos, a alteração da contribuição relativa dos metabolitos individuais para a eficácia global do fármaco ao longo do tempo, o seu mecanismo de acção de inibição da reabsorção de 5-HT, e outras. Os resultados de Ruoff *et al.* suportam a ideia de que permanece imprevisível se eventos

adversos em geral poderão ser ou não afectados por titulação de fármacos, muito menos se um evento adverso particular poderá ser afectado.

Foi agora constatado que iniciar a terapia de tapentadol de acordo com um regime de titulação minimiza efeitos secundários adversos associados ao tapentadol, particularmente sonolência, mantendo ao mesmo tempo a sua eficácia terapêutica, o que resulta numa tolerabilidade superior ao fármaco durante a terapia.

Constatou-se agora surpreendentemente que eventos particularmente adversos que estão associados ao sistema nervoso central, tais como sonolência, podem ser minimizados por titulação de acordo com o invento. No que se refere aos eventos adversos associados ao tracto gastrointestinal, a titulação de tapentadol de acordo com o presente invento é também vantajosa.

Além disso, constatou-se surpreendentemente que, no final de um regime de dosagem de longo prazo, a ocorrência de sintomas de abstinência suaves-a-moderados após descontinuação do fármaco é significativamente menor em comparação com outros opióides, tais como oxicodona. Assim, existe pouca indicação da necessidade de redução gradual do fármaco (titulação descendente) no final do regime de dosagem global.

Um primeiro aspecto do invento refere-se a um medicamento compreendendo

- pelo menos uma unidade de administração **A** contendo a dose **a** de tapentadol e
- pelo menos uma unidade de administração **B** contendo a dose **b** de tapentadol, onde a dose **a** < a dose **b**

para utilização no tratamento da dor, preferivelmente de dor crónica, onde a referida pelo menos uma unidade de administração **A** é administrada durante um primeiro intervalo de administração de pelo menos um dia e onde a referida pelo menos uma unidade de administração **B** é administrada durante

um segundo intervalo de administração de pelo menos um dia após o referido primeiro intervalo de administração.

Para o propósito do fascículo, uma "unidade de administração" pode ser composta de uma forma de dosagem individual ou de um grupo de formas de dosagem. Por outras palavras, a unidade de administração **X** compreende n_x formas de dosagem, onde n_x é um inteiro ≥ 1 .

Quando $n_x = 1$, a unidade de administração **X** compreende uma forma de dosagem individual. Quando $n_x > 1$, a unidade de administração **X** compreende um grupo de formas de dosagem que estão adaptadas e se destinam a ser administradas simultaneamente. Neste contexto, "simultaneamente" não significa exactamente ao mesmo tempo, mas aproximadamente ao mesmo tempo, e.g., dentro de um período de até cinco minutos, preferivelmente até um minuto. Por exemplo, uma unidade de administração contendo 200 mg de tapentadol pode ser quer uma forma de dosagem individual ($n_x = 1$) contendo a quantidade total de tapentadol (200 mg) ou um grupo de formas de dosagem ($n_x > 1$), e.g., duas formas de dosagem ($n_x = 2$) cada uma contendo 100 mg de tapentadol; ou, e.g., três formas de dosagem ($n_x = 3$) duas das quais contêm 50 mg de tapentadol cada uma e uma das quais contém 100 mg de tapentadol; ou, e.g., quatro formas de dosagem ($n_x = 4$) cada uma contendo 50 mg de tapentadol.

Assim, a administração da dose **x** de tapentadol pode ser conseguida quer por administração da unidade de administração **X** composta de uma forma de dosagem individual contendo a dose **x** de tapentadol quer por administração da unidade de administração **X** composta de um grupo de n_x formas de dosagem (com $n_x > 1$), a totalidade do referido grupo de n_x formas de dosagem contendo a dose **x** de tapentadol, grupo de formas de dosagem n_x que está adaptado e se destina a ser administrado simultaneamente.

Preferivelmente, o invento refere-se à utilização de tapentadol para o fabrico de um medicamento compreendendo

- pelo menos uma unidade de administração **A**, que é composta de n_A formas de dosagem cuja totalidade contém a dose **a** de tapentadol, e
- pelo menos uma unidade de administração **B** que é composta de n_B formas de dosagem cuja totalidade contém a dose **b** de tapentadol,
- onde
a dose **a** < a dose **b**, e
 n_A e n_B são independentemente um do outro um inteiro ≥ 1 ,

para o tratamento da dor. Preferivelmente $n_A = n_B$, $n_A > n_B$ ou $n_A < n_B$.

Preferivelmente, a unidade de administração **A** e a unidade de administração **B** são sólidas.

Numa concretização preferida, o tapentadol é utilizado para o fabrico de um medicamento, onde a dose **a** de tapentadol é administrada durante um primeiro intervalo de administração de pelo menos um dia e a dose **b** de tapentadol é administrada durante um segundo intervalo de administração de pelo menos um dia após o referido primeiro intervalo de administração, onde a dose **a** < a dose **b**, para o tratamento da dor, preferivelmente de dor crónica.

Preferivelmente, a dose **a** está dentro da gama de 10 a 90% em peso da dose **b**, mais preferivelmente de 20 a 80% em peso, ainda mais preferivelmente de 45 a 70% em peso.

Numa concretização preferida, a dose **a** está abaixo da dose de tapentadol farmacologicamente eficaz para tratamento da dor. A referida dose de tapentadol farmacologicamente eficaz para tratamento da dor pode variar com o indivíduo e pode ser determinada por experimentação rotineira para um dado sujeito. Usualmente, a dose farmacologicamente eficaz mínima para tratamento da dor estará acima de 50 mg duas vezes ao dia (*bid*). Preferivelmente, o tratamento eficaz da dor deve ser encarado como pelo menos 5% de diminuição da dor num indivíduo, mais preferivelmente pelo menos 10%, ainda mais preferivelmente pelo menos 15% e muito preferivelmente pelo menos 20% de diminuição da dor num indivíduo, tendo em

consideração que são suficientes concentrações baixas de tapentadol no soro para exibir um efeito em indivíduos que são relativamente sensíveis e que são necessárias concentrações mais elevadas de tapentadol no soro para exibir um efeito em pessoas que são relativamente insensíveis. Ensaio clínico preliminar revelou que um efeito de tratamento da dor significativo é observado para concentrações no soro na gama de cerca de 5 ng/ml (aproximadamente -2 mm na escala visual analógica (EVA) numa população média) a cerca de 300 ng/ml (aproximadamente -15 mm na escala visual analógica (EVA) numa população média).

Preferivelmente, a proporção de dose **a** : dose **b** ([mg]:[mg]) é seleccionada entre o grupo consistindo de

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

Numa concretização preferida, sob condições *in vitro*, a unidade de administração **A** liberta 50% da dose **a** num intervalo de tempo mais curto ou mais longo do que a unidade de administração **B** liberta 50% da dose **b**. Um técnico competente está plenamente consciente de condições *in vitro* adequadas, e.g., a libertação pode ser investigada de acordo com a European Pharmacopoeia, método das pás (*paddle method*), 100 rpm, suco gástrico artificial.

Numa concretização preferida a unidade de administração **A** e a unidade de administração **B** estão adaptadas para serem administradas através de vias diferentes, que preferivelmente são seleccionadas independentemente entre o grupo consistindo de oralmente, bucalmente, sublingualmente, transmucosamente, intralombaramente, intraperitonealmente, transdermicamente, intravenosamente, intramuscularmente, intraglutealmente, intracutaneamente e subcutaneamente. Muito preferivelmente, porém, a unidade de administração **A** e a unidade de administração **B** estão adaptadas para serem administradas através da mesma via, preferivelmente oralmente.

Numa concretização preferida, o medicamento compreende adicionalmente pelo menos uma unidade de administração **C** contendo a dose **c** de tapentadol, onde a dose **b** < a dose **c**. Preferivelmente, a dose **a** está dentro da gama de 10 a 65% em peso da dose **c**, mais preferivelmente de 20 a 55% em peso, e a dose **b** está dentro da gama de 35 a 90% em peso da dose **c**, mais preferivelmente de 45 a 80% em peso.

Numa concretização preferida, o tapentadol é utilizado para o fabrico de um medicamento, onde a dose **a** de tapentadol é administrada durante um primeiro intervalo de administração de pelo menos um dia, a dose **b** de tapentadol é administrada durante um segundo intervalo de administração de pelo menos um dia após o referido primeiro intervalo de administração, e a dose **c** de tapentadol é administrada durante um terceiro intervalo de administração de pelo menos um dia após o referido segundo intervalo de administração, onde a dose **a** < a dose **b** < a dose **c**, para o tratamento da dor, preferivelmente de dor crónica.

Preferivelmente, a proporção de dose **a** : dose **b** : dose **c** ([mg]:[mg]:[mg]) é seleccionada entre o grupo consistindo de

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

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

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

- $(100\pm 5\%):(150\pm 5\%):(200\pm 5\%)$, $(100\pm 5\%):(150\pm 5\%):(225\pm 5\%)$,
 $(100\pm 5\%):(150\pm 5\%):(250\pm 5\%)$; $(100\pm 5\%):(175\pm 5\%):(200\pm 5\%)$,
 $(100\pm 5\%):(175\pm 5\%):(225\pm 5\%)$, $(100\pm 5\%):(175\pm 5\%):(250\pm 5\%)$;
 $(100\pm 5\%):(200\pm 5\%):(225\pm 5\%)$, $(100\pm 5\%):(200\pm 5\%):(250\pm 5\%)$;
 $(100\pm 5\%):(225\pm 5\%):(250\pm 5\%)$;
 • $(125\pm 5\%):(150\pm 5\%):(175\pm 5\%)$, $(125\pm 5\%):(150\pm 5\%):(200\pm 5\%)$,
 $(125\pm 5\%):(150\pm 5\%):(225\pm 5\%)$, $(125\pm 5\%):(150\pm 5\%):(250\pm 5\%)$;
 $(125\pm 5\%):(175\pm 5\%):(200\pm 5\%)$, $(125\pm 5\%):(175\pm 5\%):(225\pm 5\%)$,
 $(125\pm 5\%):(175\pm 5\%):(250\pm 5\%)$; $(125\pm 5\%):(200\pm 5\%):(225\pm 5\%)$,
 $(125\pm 5\%):(200\pm 5\%):(250\pm 5\%)$; $(125\pm 5\%):(225\pm 5\%):(250\pm 5\%)$;
 • $(150\pm 5\%):(175\pm 5\%):(200\pm 5\%)$, $(150\pm 5\%):(175\pm 5\%):(225\pm 5\%)$,
 $(150\pm 5\%):(175\pm 5\%):(250\pm 5\%)$; $(150\pm 5\%):(200\pm 5\%):(225\pm 5\%)$,
 $(150\pm 5\%):(200\pm 5\%):(250\pm 5\%)$; $(150\pm 5\%):(225\pm 5\%):(250\pm 5\%)$;
 • $(175\pm 5\%):(200\pm 5\%):(225\pm 5\%)$, $(175\pm 5\%):(200\pm 5\%):(250\pm 5\%)$;
 $(175\pm 5\%):(225\pm 5\%):(250\pm 5\%)$; e
 • $(200\pm 5\%):(225\pm 5\%):(250\pm 5\%)$.

Numa concretização preferida, o medicamento compreende adicionalmente pelo menos uma unidade de administração **D** contendo a dose **d** de tapentadol, onde a dose **c** < a dose **d**.

Numa concretização preferida, o tapentadol é utilizado para o fabrico de um medicamento, onde a dose **a** de tapentadol é administrada durante um primeiro intervalo de administração de pelo menos um dia, a dose **b** de tapentadol é administrada durante um segundo intervalo de administração de pelo menos um dia após o referido primeiro intervalo de administração, a dose **c** de tapentadol é administrada durante um terceiro intervalo de administração de pelo menos um dia após o referido segundo intervalo de administração, e a dose **d** de tapentadol é administrada durante um quarto intervalo de administração de pelo menos um dia após o referido terceiro intervalo de administração, onde a dose **a** < a dose **b** < a dose **c** < a dose **d**, para o tratamento da dor, preferivelmente de dor crónica.

Preferivelmente, a dose **a** está dentro da gama de 10 a 55% em peso da dose **d**, mais preferivelmente 15 a 50% em peso, a dose **b** está dentro da gama de 35 a 75% em peso da dose **d**, mais preferivelmente 40 a 70% em peso, e a dose **c** está dentro da gama de 60 a 95% em peso da dose **d**, mais preferivelmente 65 a 90% em peso.

Ainda mais preferivelmente, o medicamento compreende adicionalmente pelo menos uma unidade de administração **E** contendo a dose **e** de tapentadol, onde a dose **d** < a dose **e**.

Numa concretização preferida, o tapentadol é utilizado para o fabrico de um medicamento, onde a dose **a** de tapentadol é administrada durante um primeiro intervalo de administração de pelo menos um dia, a dose **b** de tapentadol é administrada durante um segundo intervalo de administração de pelo menos um dia após o referido primeiro intervalo de administração, a dose **c** de tapentadol é administrada durante um terceiro intervalo de administração de pelo menos um dia após o referido segundo intervalo de administração, a dose **d** de tapentadol é administrada durante um quarto intervalo de administração de pelo menos um dia após o referido terceiro intervalo de administração, e a dose **e** de tapentadol é administrada durante um quinto intervalo de administração de pelo menos um dia após o referido quarto intervalo de administração, onde a dose **a** < a dose **b** < a dose **c** < a dose **d** < a dose **e**, para o tratamento da dor.

Preferivelmente, a dose **a** está dentro da gama de 10 a 30% em peso da dose **e**, mais preferivelmente 15 a 25% em peso, a dose **b** está dentro da gama de 30 a 50% em peso da dose **e**, mais preferivelmente 35 a 45% em peso, a dose **c** está dentro da gama de 50 a 70% em peso da dose **e**, mais preferivelmente 55 a 65% em peso, e a dose **d** está dentro da gama de 70 a 90% em peso da dose **e**, mais preferivelmente 75 a 85% em peso.

Preferivelmente, a dose diária de tapentadol está dentro da gama de 20 a 550 mg, mais preferivelmente 30 a 530 mg e muito preferivelmente 40 a 520 mg.

Numa concretização preferida, a unidade de administração **A**, a unidade de administração **B**, a unidade de administração opcional **C**, a unidade de administração opcional **D** e a unidade de administração opcional **E** estão adaptadas para serem administradas uma vez ao dia (*sid*) cada uma, e a dose **a**, a dose **b**, a dose opcional **c**, a dose opcional **d** e a dose opcional **e** estão cada uma independentemente dentro da gama de 20 a 550

mg, mais preferivelmente 30 a 530 mg e muito preferivelmente 40 a 520 mg.

Noutra concretização preferida, a unidade de administração **A**, a unidade de administração **B**, a unidade de administração opcional **C**, a unidade de administração opcional **D** e a unidade de administração opcional **E** estão adaptadas para serem administradas duas vezes ao dia (*bid*) cada uma, e a dose **a**, a dose **b**, a dose opcional **c**, a dose opcional **d** e a dose opcional **e** estão cada uma independentemente dentro da gama de 10 a 275 mg, mais preferivelmente 15 a 265 mg e muito preferivelmente 20 a 260 mg.

Ainda noutra concretização preferida, a unidade de administração **A**, a unidade de administração **B**, a unidade de administração opcional **C**, a unidade de administração opcional **D** e a unidade de administração opcional **E** estão adaptadas para serem administradas três vezes ao dia (*tid*) cada uma, e a dose **a**, a dose **b**, a dose opcional **c**, a dose opcional **d** e a dose opcional **e** estão cada uma independentemente dentro da gama de 6 a 180 mg, mais preferivelmente 10 a 175 mg e muito preferivelmente 13 a 170 mg.

Numa concretização preferida do medicamento de acordo com o invento, a unidade de administração **A** compreende n_A formas de dosagem, a unidade de administração **B** compreende n_B formas de dosagem, a unidade de administração opcional **C** compreende n_C formas de dosagem, a unidade de administração opcional **D** compreende n_D formas de dosagem e a unidade de administração opcional **E** compreende n_E formas de dosagem, onde $n_A = n_B$ ou $n_A < n_B$ ou $n_A > n_B$. As n_X formas de dosagem pertencentes à unidade de administração **X** destinam-se a ser administradas simultaneamente, *i.e.* aproximadamente ao mesmo tempo. Preferivelmente, $n_A \leq n_B \leq n_C \text{ opcional} \leq n_D \text{ opcional} \leq n_E \text{ opcional}$.

O medicamento de acordo com o invento está adaptado para administrar tapentadol iniciando o tratamento numa dose de tapentadol comparativamente baixa (dose **a**), preferivelmente numa dose de 25 mg \pm 5%, 50 mg \pm 5%, 75 mg \pm 5% ou 100 mg \pm 5%, mais preferivelmente abaixo da dose de tapentadol farmacologicamente eficaz para tratamento da dor, e

aumentando sucessivamente a dose de acordo com um regime de titulação (dose **b**, dose opcional **c**, dose opcional **d** e dose opcional **e**).

Usualmente, a dose inicial **a** é administrada não apenas uma vez, mas várias vezes durante vários dias, preferivelmente duas vezes ao dia (*bid*), durante um certo período de tempo (primeiro intervalo de administração), e.g., durante três dias. Assim, por exemplo, a dose inicial **a** é administrada

- no primeiro dia do referido primeiro intervalo de administração através de duas unidades de administração **A** (e.g., uma unidade de administração **A** é administrada de manhã e uma unidade de administração **A** é administrada no final da tarde do referido primeiro dia),
- no segundo dia do referido primeiro intervalo de administração através de duas unidades de administração adicionais **A** (e.g., uma unidade de administração **A** é administrada de manhã e uma unidade de administração **A** é administrada no final da tarde do referido segundo dia) e
- no terceiro dia do referido primeiro intervalo de administração através de duas unidades de administração adicionais **A** (e.g., uma unidade de administração **A** é administrada de manhã e uma unidade de administração **A** é administrada no final da tarde do referido terceiro dia).

Assim, é necessário um total de seis unidades de administração **A**, cada uma contendo a dose **a** de tapentadol, de modo a administrar tapentadol durante este primeiro intervalo de administração exemplificado.

Depois, após o primeiro intervalo de administração, o aumento da dose de tapentadol de acordo com o regime de titulação pode ser realizado por administração de doses **b**, e.g., também durante um período de três dias (segundo intervalo de administração), e.g., duas vezes ao dia (*bid*). Assim, por exemplo, a dose **b** consecutiva é administrada

- no primeiro dia do referido segundo intervalo de administração através de duas unidades de administração **B** (e.g., uma unidade de administração **B** é administrada de manhã e uma unidade de administração **B** é administrada no final da tarde do referido primeiro dia),
- no segundo dia do referido segundo intervalo de administração através de duas unidades de administração **B** (e.g., uma unidade de administração **B** é administrada de manhã e uma unidade de administração **B** é administrada no final da tarde do referido segundo dia) e
- no terceiro dia do referido segundo intervalo de administração através de duas unidades de administração **B** (e.g., uma unidade de administração **B** é administrada de manhã e uma unidade de administração **B** é administrada no final da tarde do referido terceiro dia).

Assim, é necessário um total de seis unidades de administração **B**, cada uma contendo a dose **b** de tapentadol, de modo a administrar tapentadol durante este segundo intervalo de administração exemplificado.

Depois, após o segundo intervalo de administração, o aumento adicional da dose de tapentadol de acordo com o regime de titulação pode ser opcionalmente realizado por administração de doses **c**, **d** e **e** de tapentadol, i.e. por administração de unidades de administração **C**, **D** e **E** durante um terceiro, quarto e quinto intervalos de administração, respectivamente.

Podem-se permitir as pacientes 1, 2 ou mais doses de tapentadol, e.g. 25 mg, separadas pelo menos 6 horas, como analgesia suplementar.

Como a unidade de administração **X** pode compreender n_x formas de dosagem, podem-se distinguir dois casos:

- quando $n_x = 1$, cada administração da unidade de administração **X** é realizada por administração de uma forma de dosagem individual contendo a dose **x** de

tapentadol no respectivo instante no tempo durante o regime de titulação;

- quando $n_x > 1$, cada administração da unidade de administração X é realizada por administração simultânea de uma multiplicidade de formas de dosagem, nomeadamente n_x formas de dosagem, no respectivo instante no tempo durante o regime de titulação, onde cada uma das n_x formas de dosagem contém tapentadol numa quantidade abaixo da dose x mas a totalidade de todas as n_x formas de dosagem contém a dose x de tapentadol. As n_x formas de dosagem da unidade de administração X podem ser idênticas ou diferentes.

Quando $n_x > 1$, as formas de dosagem pertencentes à unidade de administração X podem ser idênticas ou diferentes e podem ser proporcionadas na mesma embalagem ou em embalagens diferentes. Por exemplo, se a dose x da unidade de administração X é 250 mg e n_x é 2, a primeira forma de dosagem pode conter 100 mg de tapentadol e a segunda forma de dosagem pode conter 150 mg de tapentadol, ou a primeira forma de dosagem pode conter 200 mg de tapentadol e a segunda forma de dosagem pode conter 50 mg de tapentadol, tal que a totalidade das 2 formas de dosagem da unidade de administração X contém a dose x requerida de 250 mg de tapentadol. A pessoa competente reconhece que as n_x formas de dosagem podem ser proporcionadas na primeira embalagem ou em embalagens diferentes. Por exemplo, uma primeira forma de dosagem contendo 200 mg de tapentadol pode ser tomada a partir de uma primeira embalagem e uma segunda forma de dosagem contendo 50 mg de tapentadol pode ser tomada a partir de uma segunda embalagem e ambas as formas de dosagem podem ser combinadas de modo a formar uma unidade de administração contendo uma dose de 250 mg de tapentadol.

Esta concretização é adicionalmente ilustrada na Figura 1. Por exemplo, a administração de uma unidade de administração contendo uma dose de 150 mg de tapentadol pode ser realizada por administração de

- três formas de dosagem cada uma contendo 50 mg de tapentadol (à esquerda);

- uma forma de dosagem contendo 50 mg de tapentadol (à esquerda) e uma forma de dosagem contendo 100 mg de tapentadol (ao meio); ou
- a forma de dosagem individual contendo 150 mg de tapentadol (à direita).

Preferivelmente, n_A , n_B , n_C opcional, n_D opcional e n_E opcional são independentemente uns dos outros 1, 2, 3, 4 ou 5.

Numa concretização preferida, todas as formas de dosagem contidas no medicamento de acordo com o invento são diferentes e/ou $n_A = n_B = n_C$ opcional = n_D opcional = n_E opcional = 1.

Noutra concretização preferida, todas as formas de dosagem contidas no medicamento de acordo com o invento são idênticas, *i.e.* contêm a mesma quantidade de tapentadol, e $n_A < n_B < n_C$ opcional < n_D opcional < n_E opcional, mais preferivelmente $n_A = 1$, $n_B = 2$, n_C opcional = 3, n_D opcional = 4 e n_E opcional = 5. Preferivelmente, dose a/n_A = dose b/n_B = dose c/n_C opcional = dose d/n_D opcional = dose e/n_E opcional.

Preferivelmente, o medicamento de acordo com o invento é fornecido na forma de uma embalagem contendo uma ou mais unidades de administração **A**, uma ou mais unidades de administração **B**, opcionalmente uma ou mais unidades de administração **C**, opcionalmente uma ou mais unidades de administração **D** e opcionalmente uma ou mais unidades de administração **E**.

Por exemplo, o medicamento de acordo com o invento pode ser fornecido na forma de uma embalagem blister contendo 36 formas de dosagem idênticas cada uma contendo, *e.g.*, 50 mg±5% de tapentadol. Quando a dose **a** ascende a, *e.g.*, 50 mg±5% de tapentadol, as unidades de administração **A** compreendem cada uma 1 forma de dosagem individual ($n_A = 1$). Por exemplo, seis das formas de dosagem na embalagem blister podem estar marcadas como unidades de administração **A** e/ou podem estar separadas localmente das outras formas de dosagem na embalagem blister. Quando a dose **b** ascende a, *e.g.*, 100 mg±5% de tapentadol, as unidades de administração **B**

compreendem cada uma duas formas de dosagem ($n_B = 2$). Por exemplo, doze das formas de dosagem na embalagem blister podem estar divididas em seis grupos cada grupo compreendendo duas formas de dosagem. Cada grupo pode estar marcado como unidade de administração **B** e/ou pode estar separado localmente das outras formas de dosagem na embalagem blister. Quando a dose **c** ascende a, e.g., 150 mg±5% de tapentadol, as unidades de administração **C** compreendem cada uma três formas de dosagem ($n_C = 3$). Por exemplo, dezoito das formas de dosagem na embalagem blister podem estar divididas em seis grupos cada grupo compreendendo três formas de dosagem. Cada grupo pode estar marcado como unidade de administração **C** e/ou pode estar separado localmente das outras formas de dosagem na embalagem blister. Esta concretização do medicamento de acordo com o invento é ilustrada adicionalmente na Figuras 2 e 3.

Alternativamente, o medicamento de acordo com o invento pode ser fornecido na forma de uma embalagem blister contendo, e.g., 18 unidades de administração cada uma consistindo de uma forma de dosagem individual ($n_X = 1$). Estas unidades de administração podem estar divididas em três grupos cada um compreendendo 6 formas de dosagem. Por exemplo, seis das formas de dosagem na embalagem blister podem cada uma conter a dose **a**, e.g., 50 mg±5% de tapentadol, e podem estar marcadas como unidades de administração **A** e/ou podem estar separadas localmente das outras formas de dosagem na embalagem blister. Outras seis das formas de dosagem na embalagem blister podem cada uma conter a dose **b**, e.g., 100 mg±5% de tapentadol, e podem estar marcadas como unidade de administração **B** e/ou podem estar separadas localmente das outras formas de dosagem na embalagem blister. As restantes seis formas de dosagem na embalagem blister podem cada uma conter a dose **c**, e.g., 150 mg±5% de tapentadol, e podem estar marcadas como unidade de administração **C** e/ou podem estar separadas localmente das outras formas de dosagem na embalagem blister. Esta concretização do medicamento de acordo com o invento é ilustrada adicionalmente na Figura 4.

Preferivelmente, o medicamento de acordo com o invento compreende uma multiplicidade de unidades de administração **A**, uma multiplicidade de unidades de administração **B**,

opcionalmente uma multiplicidade de unidades de administração **C**, opcionalmente uma multiplicidade de unidades de administração **D** e opcionalmente uma multiplicidade de unidades de administração **E**. Preferivelmente, estas unidades de administração estão adaptadas para serem administradas sequencialmente, preferivelmente em ordem alfabética. Preferivelmente, a totalidade de todas as unidades de administração **A** (cada uma compreendendo n_A formas de dosagem) está adaptada para ser administrada durante um primeiro intervalo de administração e a totalidade de todas as unidades de administração **B** (cada uma compreendendo n_B formas de dosagem) está adaptada para ser administrada durante um segundo intervalo de administração após o primeiro intervalo de administração, *i.e.* após a administração da totalidade de todas as unidades de administração **A** estar completa.

Numa concretização preferida do presente invento, o medicamento é fornecido na forma de uma embalagem compreendendo uma multiplicidade de unidades de administração **A**, uma multiplicidade de unidades de administração **B**, opcionalmente uma multiplicidade de unidades de administração **C**, opcionalmente uma multiplicidade de unidades de administração **D** e opcionalmente uma multiplicidade de unidades de administração **E**, que estão adaptadas para serem administradas em ordem alfabética sequencial, preferivelmente duas vezes ao dia (*bid*), tal que todas as unidades de administração **A** estão adaptadas para serem administradas durante um primeiro intervalo de administração, todas as unidades de administração **B** estão adaptadas para serem administradas durante um segundo intervalo de administração após o primeiro intervalo de administração, opcionalmente todas as unidades de administração **C** estão adaptadas para serem administradas durante um terceiro intervalo de administração após o segundo intervalo de administração, opcionalmente todas as unidades de administração **D** estão adaptadas para serem administradas durante um quarto intervalo de administração após o terceiro intervalo de administração e opcionalmente todas as unidades de administração **E** estão adaptadas para

serem administradas durante um quinto intervalo de administração após o quarto intervalo de administração.

Preferivelmente, as unidades de administração **A**, as unidades de administração **B**, as unidades de administração **C** opcionais, as unidades de administração **D** opcionais e as unidades de administração **E** opcional estão cada uma adaptadas para serem administradas uma vez ao dia (*sid*), duas vezes ao dia (*bid*) ou três vezes ao dia (*tíd*), duas vezes ao dia (*bid*) sendo particularmente preferido.

De acordo com uma concretização preferida do presente invento, o medicamento compreende

- (i) uma multiplicidade de unidades de administração **A** como definidas *supra* que estão adaptadas para serem administradas durante um primeiro intervalo de administração de pelo menos 2 dias, preferivelmente pelo menos 3 dias, preferivelmente duas vezes ao dia (*bid*),
- (ii) uma multiplicidade de unidades de administração **B** como definidas *supra* que estão adaptadas para serem administradas durante um segundo intervalo de administração de pelo menos 2 dias, preferivelmente pelo menos 3 dias, mais preferivelmente pelo menos 11 dias, após o primeiro intervalo de administração, preferivelmente duas vezes ao dia (*bid*),
- (iii) opcionalmente, uma multiplicidade de unidades de administração **C** como definidas *supra* que estão adaptadas para serem administradas durante um terceiro intervalo de administração de pelo menos 2 dias, preferivelmente pelo menos 3 dias, mais preferivelmente pelo menos 14 dias, após o segundo intervalo de administração, preferivelmente duas vezes ao dia (*bid*),
- (iv) opcionalmente, uma multiplicidade de unidades de administração **D** como definidas *supra* que estão adaptadas para serem administradas durante um quarto intervalo de administração de pelo menos 2 dias, preferivelmente pelo menos 3 dias, após o

terceiro intervalo de administração, preferivelmente duas vezes ao dia (*bid*), e

- (v) opcionalmente, uma multiplicidade de unidades de administração **E** como definidas *supra* que estão adaptadas para serem administradas durante um quinto intervalo de administração de pelo menos 2 dias, preferivelmente pelo menos 3 dias, após o quarto intervalo de administração, preferivelmente duas vezes ao dia (*bid*).

Particularmente, o medicamento compreende preferivelmente

- (i) uma multiplicidade de unidades de administração **A** contendo a dose **a** de tapentadol, que estão adaptadas para serem administradas oralmente duas vezes ao dia (*bid*) durante um primeiro intervalo de administração de pelo menos α dias consecutivos,
- (ii) uma multiplicidade de unidades de administração **B** contendo a dose **b** de tapentadol, que estão adaptadas para serem administradas oralmente duas vezes ao dia (*bid*) durante um segundo intervalo de administração de pelo menos β dias consecutivos após o primeiro intervalo de administração,
- (iii) opcionalmente, uma multiplicidade de unidades de administração **C** contendo a dose **c** de tapentadol, que estão adaptadas para serem administradas oralmente duas vezes ao dia (*bid*) durante um terceiro intervalo de administração de pelo menos χ dias consecutivos após o segundo intervalo de administração,
- (iv) opcionalmente, uma multiplicidade de unidades de administração **D** contendo a dose **d** de tapentadol, que estão adaptadas para serem administradas oralmente duas vezes ao dia (*bid*) durante um quarto intervalo de administração de pelo menos δ dias consecutivos após o terceiro intervalo de administração, e
- (v) opcionalmente, uma multiplicidade de unidades de administração **E** contendo a dose **e** de tapentadol, que estão adaptadas para serem administradas oralmente duas vezes ao dia (*bid*) durante um quinto

intervalo de administração de pelo menos ε dias consecutivos após o quarto intervalo de administração;

onde **a**, **b**, **c**, **d**, **e** e α , δ , χ , δ , ε satisfazem qualquer requisito seleccionado entre o grupo de requisitos P_{1-9} , Q_{1-9} , R_{1-9} e S_{1-9} :

| [mg] | d | P_1 | P_2 | P_3 | P_4 | P_5 | P_6 | P_7 | P_8 | P_9 |
|-------------------|---------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| a = 25±5% | α | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 4 |
| b = 50±5% | β | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 |
| c = 100±5% | χ | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 |
| d = 150±5% | δ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 5$ |
| e = 200±5% | ε | $0/\geq 2$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 5$ |

| [mg] | d | Q_1 | Q_2 | Q_3 | Q_4 | Q_5 | Q_6 | Q_7 | Q_8 | Q_9 |
|-------------------|---------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| a = 50±5% | α | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 |
| b = 100±5% | β | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 | ≥ 6 |
| c = 150±5% | χ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 6$ | $0/\geq 6$ |
| d = 200±5% | δ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 6$ | $0/\geq 6$ |
| e = 250±5% | ε | $0/\geq 2$ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 6$ | $0/\geq 6$ |
| [mg] | d | R_1 | R_2 | R_3 | R_4 | R_5 | R_6 | R_7 | R_8 | R_9 |
| a = 50±5% | α | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 |
| b = 100±5% | β | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 | ≥ 6 |
| c = 200±5% | χ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 6$ | $0/\geq 6$ |

| [mg] | d | S_1 | S_2 | S_3 | S_4 | S_5 | S_6 | S_7 | S_8 | S_9 |
|-------------------|----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| a = 100±5% | α | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 |
| b = 150±5% | β | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 | ≥ 6 |
| c = 200±5% | χ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 6$ | $0/\geq 6$ |
| d = 250±5% | δ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 6$ | $0/\geq 6$ |

Nas tabelas acima, e.g., "0/ ≥ 2 " significa que ou a dose respectiva não é administrada, i.e. o regime de titulação não abrange este passo ("0"), ou a dose respectiva é administrada durante um intervalo de administração de pelo menos 2 dias (" ≥ 2 ").

Preferivelmente, o tapentadol é utilizado no fabrico de um medicamento para o tratamento da dor, onde a dose **a** de tapentadol é administrada duas vezes ao dia (*bid*) durante α dias; depois a dose **b** de tapentadol é administrada duas vezes ao dia (*bid*) durante β dias; depois, opcionalmente, a dose **c** de tapentadol é administrada duas vezes ao dia (*bid*) durante χ dias; depois, opcionalmente, a dose **d** de tapentadol é administrada duas vezes ao dia durante δ dias; e depois, opcionalmente, a dose **e** de tapentadol é administrada duas vezes ao dia durante ε dias; onde **a**, **b**, **c**, **d**, **e** e α , β , χ , δ , ε satisfazem qualquer requisito seleccionado entre o grupo dos requisitos anteriores P_{1-9} , Q_{1-9} , R_{1-9} e S_{1-9} .

As concretizações P_1 a P_9 são particularmente úteis para o tratamento de dor crónica, especialmente devida a osteoartrite (anca ou joelho) ou dor lombar.

As concretizações Q_1 a Q_9 são particularmente úteis para o tratamento de dor crónica, especialmente devida a osteoartrite (anca ou joelho), dor lombar ou neuropatia periférica diabética (DPN) dolorosa.

As concretizações R_1 a R_9 são particularmente úteis para o tratamento de dor crónica, especialmente devida a osteoartrite (anca ou joelho) ou dor lombar.

As concretizações S_1 a S_9 são particularmente úteis para o tratamento de dor crónica, especialmente dor oncológica maligna crónica.

Preferivelmente, a unidade de administração **A**, a unidade de administração **B**, a unidade de administração opcional **C**, a unidade de administração opcional **D** e a unidade de administração opcional **E** e as formas de dosagem pertencentes às referidas unidades de administração, respectivamente, cada uma,

- estão adaptadas para serem administradas oralmente; e/ou
- são sólidas e/ou comprimidas e/ou revestidas a película; e/ou

- libertam tapentadol a partir de uma matriz de libertação continuada; e/ou
- contêm tapentadol numa quantidade de 0,001 a 99,999% em peso, mais preferivelmente 0,1 a 99,9% em peso, ainda mais preferivelmente 1,0 a 99,0% em peso, ainda mais preferivelmente 2,5 a 80% em peso, muito preferivelmente 5,0 a 50% em peso e em particular 7,5 a 40% em peso, com base no peso total da unidade de administração; e/ou
- contêm um transportador farmacologicamente aceitável e/ou excipientes farmacologicamente aceitáveis; e/ou
- têm um peso total dentro da gama de 25 a 2000 mg, mais preferivelmente 50 a 1800 mg, ainda mais preferivelmente 60 a 1600 mg, ainda mais preferivelmente 70 a 1400 mg, muito preferivelmente 80 a 1200 mg e muito preferivelmente 100 a 1000 mg; e/ou
- são seleccionadas entre o grupo consistindo de comprimidos, cápsulas, peletes e grânulos.

Noutra concretização preferida do medicamento de acordo com o invento, a dose **a**, a dose **b**, a dose opcional **c**, a dose opcional **d** e a dose opcional **e** são seleccionadas independentemente tal que concentração média no soro de tapentadol seja pelo menos 0,1 ng/ml, mais preferivelmente pelo menos 1,0 ng/ml, ainda mais preferivelmente pelo menos 2,0 ng/ml, muito preferivelmente pelo menos 5,0 ng/ml e em particular pelo menos 10 ng/ml em qualquer instante de tempo durante o(s) intervalo(s) de administração, excepto durante uma fase inicial de até um, dois ou três dias. Mais preferivelmente, a concentração média no soro de tapentadol está dentro da gama de 0,1 a 10000 ng/ml, mais preferivelmente 1,0 a 9000 ng/ml, ainda mais preferivelmente 2,0 a 8000 ng/ml, ainda mais preferivelmente 3,0 a 5000 ng/ml, muito preferivelmente 4,0 a 500 ng/ml e em particular 5,0 a 300 ng/ml em qualquer instante de tempo durante o(s) intervalo(s) de administração, excepto durante uma fase inicial de até um, dois ou três dias.

De acordo com uma concretização preferida do invento, após administração do medicamento duas vezes ao dia (*bid*) por uma duração de pelo menos 3 dias após o regime de acordo com o invento, a concentração média no soro de tapentadol é

pelo menos 15 ng/ml ou pelo menos 20 ng/ml, mais preferivelmente pelo menos 25 ng/ml ou pelo menos 30 ng/ml, ainda mais preferivelmente pelo menos 35 ng/ml ou pelo menos 40 ng/ml, muito preferivelmente pelo menos 45 ng/ml ou pelo menos 50 ng/ml e particularmente pelo menos 55 ng/ml ou pelo menos 60 ng/ml. Uma pessoa competente na especialidade sabe como medir a concentração no soro de tapentadol e dos seus metabolitos. Neste contexto, pode-se referir e.g. T.M. Tschentke *et al.*, *Drugs of the Future*, 2006, 31(12), 1053.

Numa concretização preferida, o tapentadol é utilizado no fabrico de um medicamento para o tratamento da dor, administração de medicamento através da qual

- após 24 horas durante um intervalo de administração precedente de pelo menos 2 dias, mais preferivelmente pelo menos 3 dias, é atingida uma concentração média no soro de tapentadol de no máximo 27 ng/ml \pm 75% (\pm 67%, \pm 50%, \pm 40%, \pm 30% ou \pm 20%), mais preferivelmente no máximo 24 ng/ml \pm 75% (\pm 67%, \pm 50%, \pm 40%, \pm 30% ou \pm 20%), ainda mais preferivelmente no máximo 20 ng/ml \pm 75% (\pm 67%, \pm 50%, \pm 40%, \pm 30% ou \pm 20%), e
- após 24 horas durante um intervalo de administração consecutivo de pelo menos 2 dias, mais preferivelmente pelo menos 3 dias, após o referido intervalo de administração precedente, é atingida uma concentração média no soro de tapentadol de pelo menos 27 ng/ml \pm 75% (\pm 67%, \pm 50%, \pm 40%, \pm 30% ou \pm 20%), mais preferivelmente pelo menos 30 ng/ml \pm 75% (\pm 67%, \pm 50%, \pm 40%, \pm 30% ou \pm 20%), ainda mais preferivelmente pelo menos 33 ng/ml \pm 75% (\pm 67%, \pm 50%, \pm 40%, \pm 30% ou \pm 20%).

Noutra concretização preferida, o tapentadol é utilizado no fabrico de um medicamento para o tratamento da dor, administração de medicamento através da qual

- após 24 horas durante um intervalo de administração precedente de pelo menos 2 dias, mais preferivelmente pelo menos 3 dias, é atingida uma concentração média no soro de tapentadol de no máximo 45 ng/ml \pm 75% (\pm 67%, \pm 50%, \pm 40%, \pm 30% ou \pm 20%), mais preferivelmente no máximo 41 ng/ml \pm 75% (\pm 67%, \pm 50%, \pm 40%, \pm 30% ou \pm 20%),

ainda mais preferivelmente no máximo 37 ng/ml \pm 75% (\pm 67%, \pm 50%, \pm 40%, \pm 30% ou \pm 20%), e

- após 24 horas durante um intervalo de administração consecutivo de pelo menos 2 dias, mais preferivelmente pelo menos 3 dias, após o referido intervalo de administração precedente, é atingida uma concentração média no soro de tapentadol de pelo menos 45 ng/ml \pm 75% (\pm 67%, \pm 50%, \pm 40%, \pm 30% ou \pm 20%), mais preferivelmente pelo menos 49 ng/ml \pm 75% (\pm 67%, \pm 50%, \pm 40%, \pm 30% ou \pm 20%), ainda mais preferivelmente pelo menos 53 ng/ml \pm 75% (\pm 67%, \pm 50%, \pm 40%, \pm 30% ou \pm 20%).

Ainda noutra concretização preferida, o tapentadol é utilizado no fabrico de um medicamento para o tratamento da dor, administração de medicamento através da qual

- após 24 horas durante um intervalo de administração precedente de pelo menos 2 dias, mais preferivelmente pelo menos 3 dias, é atingida uma concentração média no soro de tapentadol de no máximo 62 ng/ml \pm 75% (\pm 67%, \pm 50%, \pm 40%, \pm 30% ou \pm 20%), mais preferivelmente no máximo 60 ng/ml \pm 75% (\pm 67%, \pm 50%, \pm 40%, \pm 30% ou \pm 20%), ainda mais preferivelmente no máximo 57 ng/ml \pm 75% (\pm 67%, \pm 50%, \pm 40%, \pm 30% ou \pm 20%), e
- após 24 horas durante um intervalo de administração consecutivo de pelo menos 2 dias, mais preferivelmente pelo menos 3 dias, após o referido intervalo de administração precedente, é atingida uma concentração média no soro de tapentadol de pelo menos 62 ng/ml \pm 75% (\pm 67%, \pm 50%, \pm 40%, \pm 30% ou \pm 20%), mais preferivelmente pelo menos 64 ng/ml \pm 75% (\pm 67%, \pm 50%, \pm 40%, \pm 30% ou \pm 20%), ainda mais preferivelmente pelo menos 67 ng/ml \pm 75% (\pm 67%, \pm 50%, \pm 40%, \pm 30% ou \pm 20%).

Usualmente, são necessárias cerca de 24 horas para atingir condições de estado estacionário dentro de um dado intervalo de administração quando se aumenta (ou diminui) a dose de tapentadol desde a dose administrada durante o intervalo de administração precedente até à dose administrada durante o intervalo de administração consecutivo.

Preferivelmente, o tapentadol é utilizado no fabrico de um medicamento para o tratamento da dor, onde

- o tapentadol é administrado, preferivelmente duas vezes ao dia (*bid*), durante um primeiro intervalo de administração de α dias, proporcionando após 24 horas uma concentração média no soro C_α de tapentadol;
- depois o tapentadol é administrado, preferivelmente duas vezes ao dia (*bid*), durante um segundo intervalo de administração de β dias após o referido primeiro intervalo de administração, proporcionando após 24 horas uma concentração média no soro C_β de tapentadol;
- depois, opcionalmente, o tapentadol é administrado, preferivelmente duas vezes ao dia (*bid*), durante um terceiro intervalo de administração de χ dias após o referido segundo intervalo de administração, proporcionando após 24 horas uma concentração média no soro C_χ de tapentadol;
- depois, opcionalmente, o tapentadol é administrado, preferivelmente duas vezes ao dia (*bid*), durante um quarto intervalo de administração de δ dias após o referido terceiro intervalo de administração, proporcionando após 24 horas uma concentração média no soro C_δ de tapentadol; e,
- depois, opcionalmente, o tapentadol é administrado, preferivelmente duas vezes ao dia (*bid*), durante um quinto intervalo de administração de ε dias após o referido quarto intervalo de administração, proporcionando após 24 horas uma concentração média no soro C_ε de tapentadol, onde α , β , χ , δ , ε e C_α , C_β , C_χ , C_δ , C_ε satisfazem qualquer requisito seleccionado entre o grupo de requisitos T_{1-9} , U_{1-9} , V_{1-9} e W_{1-9} :

| [ng/ml] | d | T ₁ | T ₂ | T ₃ | T ₄ | T ₅ | T ₆ | T ₇ | T ₈ | T ₉ |
|-------------------------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| $C_\alpha = 9 \pm 75\%$ | α | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 4 |
| $C_\beta = 18 \pm 75\%$ | β | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 |
| $C_\chi = 35 \pm 75\%$ | χ | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 |
| $C_\delta = 55 \pm 75\%$ | δ | 0/ ≥ 2 | 0/ ≥ 3 | 0/ ≥ 3 | 0/ ≥ 3 | 0/ ≥ 4 | 0/ ≥ 4 | 0/ ≥ 4 | 0/ ≥ 5 | 0/ ≥ 5 |
| $C_\varepsilon = 69 \pm 75\%$ | ε | 0/ ≥ 2 | 0/ ≥ 3 | 0/ ≥ 3 | 0/ ≥ 3 | 0/ ≥ 4 | 0/ ≥ 4 | 0/ ≥ 4 | 0/ ≥ 5 | 0/ ≥ 5 |

| [ng/ml] | d | U ₁ | U ₂ | U ₃ | U ₄ | U ₅ | U ₆ | U ₇ | U ₈ | U ₉ |
|---------------------------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| $C_{\alpha} = 18 \pm 75\%$ | α | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 |
| $C_{\beta} = 35 \pm 75\%$ | β | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 | ≥ 6 |
| $C_{\chi} = 55 \pm 75\%$ | χ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 6$ | $0/\geq 6$ |
| $C_{\delta} = 69 \pm 75\%$ | δ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 6$ | $0/\geq 6$ |
| $C_{\varepsilon} = 90 \pm 75\%$ | ε | $0/\geq 2$ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 6$ | $0/\geq 6$ |

| [ng/ml] | d | V ₁ | V ₂ | V ₃ | V ₄ | V ₅ | V ₆ | V ₇ | V ₈ | V ₉ |
|----------------------------|----------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| $C_{\alpha} = 18 \pm 75\%$ | α | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 |
| $C_{\beta} = 35 \pm 75\%$ | β | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 | ≥ 6 |
| $C_{\chi} = 69 \pm 75\%$ | χ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 6$ | $0/\geq 6$ |

| [ng/ml] | d | W ₁ | W ₂ | W ₃ | W ₄ | W ₅ | W ₆ | W ₇ | W ₈ | W ₉ |
|----------------------------|----------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| $C_{\alpha} = 35 \pm 75\%$ | α | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 |
| $C_{\beta} = 55 \pm 75\%$ | β | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 | ≥ 6 |
| $C_{\chi} = 69 \pm 75\%$ | χ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 6$ | $0/\geq 6$ |
| $C_{\delta} = 90 \pm 75\%$ | δ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 6$ | $0/\geq 6$ |

Em concretizações preferidas adicionais, as margens das concentrações no soro C_{α} , C_{β} , C_{χ} , C_{δ} , C_{ε} nas tabelas acima, em vez de $\pm 75\%$, são $\pm 67\%$, mais preferivelmente $\pm 50\%$, ainda mais preferivelmente $\pm 40\%$ ou $\pm 35\%$, muito preferivelmente $\pm 30\%$ ou $\pm 25\%$ e em particular $\pm 20\%$, $\pm 15\%$, $\pm 10\%$ ou $\pm 5\%$.

Quando, por exemplo, o tapentadol é administrado durante um segundo intervalo de administração de β dias após um primeiro intervalo de administração, proporcionando após 24 horas uma concentração média no soro C_{β} de tapentadol, isto significa que 24 horas após se ter iniciado o segundo intervalo de administração, a concentração média no soro atingiu o valor C_{β} . Usualmente, são necessárias cerca de 24 horas para atingir condições de estado estacionário dentro de um dado intervalo de administração quando se aumenta (ou diminui) a dose de tapentadol desde a dose administrada durante o intervalo de administração precedente até à dose administrada durante o intervalo de administração seguinte.

Concretizações preferidas adicionais do medicamento de acordo com o invento são descritas em associação com os aspectos adicionais do invento.

Excipientes farmacêuticos

As unidades de administração **A** e **B** e as unidades de administração **C**, **D** e **E** do medicamento opcionalmente presentes de acordo com o invento podem cada uma compreender 1 ou mais formas de dosagem, que por sua vez podem conter, para além de tapentadol, aditivos e/ou substâncias auxiliares.

Aditivos e/ou substâncias auxiliares adequadas no contexto do invento são todas as substâncias conhecidas do perito da especialidade anterior para conseguir formulações galénicas. A escolha destas substâncias auxiliares e das suas quantidades a utilizar depende de a unidade de administração/forma de dosagem se destinar a ser administrada oralmente, intravenosamente, intraperitonealmente, intradermicamente, intramuscularmente, intranasalmente, bucalmente ou localmente. Formulações na forma de comprimidos, comprimidos mastigáveis, comprimidos revestidos, cápsulas, grânulos, gotas, sumos ou xaropes são adequadas para administração oral, e soluções, suspensões, formulações secas facilmente reconstituíveis e pulverizações são adequadas para administração parentérica, tópica e por inalação. Supositórios para utilização no recto são uma possibilidade adicional. A utilização de um *depot* em forma dissolvida, numa película de transportador ou num penso, opcionalmente com a adição de agentes que promovem a penetração através da pele, são exemplos de formas adequadas para administração percutânea.

Exemplos de substâncias auxiliares e aditivos para as unidades de administração/formas de dosagem orais são agentes desintegrantes, lubrificantes, ligantes, cargas e agentes de libertação do molde, opcionalmente solventes, aromatizantes, açúcares, em particular agentes transportadores, diluentes, corantes, antioxidantes etc. Para supositórios podem-se utilizar *inter alia*, ceras e ésteres de ácido gordo, e para composições para

administração parentérica podem-se utilizar substâncias de transportador, conservantes, auxiliares de suspensão etc..

As formas de dosagem compreendem preferivelmente 0,05% em peso a 99,5% em peso de tapentadol, mais preferivelmente 0,1 a 90% em peso, ainda mais preferivelmente 0,5 a 80% em peso, muito preferivelmente 1,0 a 50% em peso e em particular 5,0 a 20% em peso.

Substâncias auxiliares podem ser, por exemplo: água, etanol, 2-propanol, glicerol, etilenoglicol, propilenoglicol, polietilenoglicol, polipropilenoglicol, glucose, frutose, lactose, sacarose, dextrose, melaços, amido, amido modificado, gelatina, sorbitol, inositol, manitol, celulose microcristalina, metilcelulose, carboximetilcelulose, acetato de celulose, *shellac*, álcool cetílico, polivinilpirrolidona, parafinas, ceras, gomas de ocorrência natural e sintéticas, goma-arábica, alginatos, dextrano, ácidos gordos saturados e insaturados, ácido esteárico, estearato de magnésio, estearato de zinco, estearato de glicerilo, laurilsulfato de sódio, óleos alimentares, óleo de sésamo, óleo de coco, óleo de amendoim, óleo de soja, lecitina, lactato de sódio, ésteres de ácido gordo de polioxietileno e polipropileno, ésteres de ácido gordo de sorbitano, ácido sórbico, ácido benzóico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tânico, cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de magnésio, cloreto de cálcio, óxido de magnésio, óxido de zinco, dióxido de silício, óxido de titânio, dióxido de titânio, sulfato de magnésio, sulfato de zinco, sulfato de cálcio, potassa, fosfato de cálcio, fosfato de dicálcio, brometo de potássio, iodeto de potássio, talco, caulino, pectina, crospovidona, agár e bentonite.

As unidades de administração/formas de dosagem de acordo com o invento podem ser de libertação controlada, libertação retardada, libertação prolongada/libertação alargada, libertação continuada, libertação de acção repetida, etc. Preferem-se as unidades de administração/formas de dosagem de libertação prolongada.

As unidades de administração/formas de dosagem de acordo com o invento são preparadas com a ajuda de meios, dispositivos, métodos e processos que são bem conhecidos na especialidade anterior da formulação farmacêutica, tal como descritos, por exemplo, em "Remington's Pharmaceutical Sciences", ed. A. R. Gennaro, 17.^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), em particular na parte 8, capítulos 76 a 93.

Assim, e.g., para uma formulação sólida, tal como um comprimido, o tapentadol pode ser granulado com um transportador farmacêutico, e.g. constituintes de comprimido convencionais, tais como amido de milho, lactose, sacarose, sorbitol, talco, estearato de magnésio, fosfato de dicálcio ou gomas farmacêuticamente aceitáveis, e diluentes farmacêuticos, tais como e.g. água, de modo a formar uma composição sólida que compreende tapentadol em distribuição homogênea. Distribuição homogênea é aqui entendida como significando que o tapentadol está distribuído uniformemente em toda a composição, tal que esta possa ser facilmente dividida em formas de dose unitária, tais como comprimidos, pílulas ou cápsulas, possuindo a mesma actividade. A composição sólida é depois dividida em formas de dose unitária. As unidades de administração de acordo com o invento podem também ser revestidas ou formuladas de outro modo para proporcionar uma forma de dose com libertação retardada. Composições de revestimento adequadas são, *inter alia*, ácidos poliméricos e misturas de ácidos poliméricos com materiais tais como e.g. shellac, álcool cetílico e/ou acetato de celulose.

O tapentadol pode ser libertado de um modo retardado ou prolongado ou continuado a partir de unidades de administração/formas de dosagem que podem ser utilizadas oralmente, rectalmente ou percutaneamente. As formulações correspondentes, em particular na forma de uma preparação "duas vezes ao dia (*bid*)" que tem de ser tomada apenas duas vezes ao dia (*bid*), são particularmente preferidas para a indicação de acordo com o invento (*cf.* US-A-2005-58706).

A libertação retardada ou prolongada ou continuada de tapentadol pode ser conseguida por unidades de

administração/formas de dosagem que contêm tapentadol numa matriz, que contém e.g. 1 a 80% em peso, em particular 5 a 80% em peso, de um ou mais polímeros hidrófilos ou hidrofóbicos como agentes de formação de matriz farmacologicamente aceitáveis e que compreendem éteres de celulose e/ou ésteres de celulose possuindo uma viscosidade (determinada utilizando um viscosímetro capilar Pharm. Eu.) de 3000 a 150000 mPa.s numa solução aquosa a 2% em peso a 20°C como agentes de formação de matriz farmacologicamente aceitáveis. Agentes de formação de matriz farmacologicamente aceitáveis preferidos incluem poli(óxido de etileno) possuindo uma massa molecular de mais de 0,5 mio g/mol, éteres de celulose e/ou ésteres de celulose possuindo uma viscosidade entre 10000, em particular 50000 mPa.s e 150000 mPa.s numa solução aquosa a 2% em peso a 20°C. Agentes de formação de matriz farmacologicamente aceitáveis particularmente adequados podem ser seleccionados entre o grupo consistindo de hidroxipropilmetilceluloses (HPMC), hidroxietilceluloses, hidroxipropilceluloses (HPC), metilceluloses, etilceluloses e carboximetilceluloses e são seleccionados, em particular, entre o grupo consistindo de HPMC, hidroxietilceluloses e HPC. São muito preferidas HPMC possuindo uma viscosidade de aproximadamente 100000 mPa.s, medida numa solução aquosa a 2% em peso a 20°C.

As unidades de administração/formas de dosagem de acordo com o invento podem existir não só como um comprimido simples mas também como um comprimido revestido, por exemplo como um comprimido de película ou drageia. Os comprimidos são tipicamente redondos e biconvexos, mas são também possíveis formas de comprimido oblongas que permitem ao comprimido ser dividido. Dentro do âmbito do invento, são também possíveis grânulos, esferóides, peletes ou microcápsulas que são colocados em saquetas ou cápsulas ou que podem ser prensados em comprimidos de desintegração.

Em vez de uma matriz de libertação lenta, é também possível utilizar uma matriz de libertação normal com um revestimento que retarda a libertação do ingrediente activo. Por exemplo, o tapentadol pode estar contido numa matriz convencional de celulose microcristalina e opcionalmente auxiliares farmacêuticos adicionais tais como ligantes,

cargas, deslizantes, lubrificantes e reguladores de fluxo, que estão cobertos ou revestidos com um material que controla a libertação lenta de tapentadol num meio aquoso. Agentes de revestimento adequados incluem, por exemplo, ceras e polímeros insolúveis em água tais como polimetacrilatos (Eudragit ou similar) ou celulosas insolúveis em água, em particular etilcelulose. O material de revestimento pode também conter opcionalmente polímeros solúveis em água tais como polivinilpirrolidona, celulosas solúveis em água tais como hidroxipropilmetilcelulose ou hidroxipropilcelulose, outros agentes solúveis em água tais como Polysorbate 80 ou agentes de formação de poros hidrófilos tais como polietilenoglicol, lactose ou manitol.

Como alternativa ou suplemento para as possibilidades de uma matriz de libertação lenta nas formas de dosagem de libertação retardada ou libertação prolongada ou libertação continuada ou de uma matriz de libertação normal com um revestimento que retarda a libertação de tapentadol, pode-se também utilizar um sistema de libertação conduzida osmoticamente para conseguir uma libertação lenta. Concretizações e exemplos da produção actual de sistemas de libertação conduzida osmoticamente podem ser encontrados nas US 4765989, US 4783337 e US 4612008.

Kit

Um aspecto adicional do invento refere-se a um *kit* compreendendo pelo menos uma unidade de administração **A**, pelo menos uma unidade de administração **B**, opcionalmente pelo menos uma unidade de administração **C**, opcionalmente pelo menos uma unidade de administração **D** e opcionalmente pelo menos uma unidade de administração **E**, como definidas acima.

O *kit* de acordo com o invento compreende preferivelmente uma embalagem contendo uma multiplicidade de unidades de administração **A** cada uma compreendendo n_A formas de dosagem, uma multiplicidade de unidades de administração **B** cada uma compreendendo n_B formas de dosagem, opcionalmente uma multiplicidade de unidades de administração **C** cada uma compreendendo n_C formas de dosagem, opcionalmente uma

multiplicidade de unidades de administração **D** cada uma compreendendo n_D formas de dosagem e opcionalmente uma multiplicidade de unidades de administração **E** cada uma compreendendo n_E formas de dosagem, onde n_A , n_B , n_C opcional, n_D opcional e n_E opcional preferivelmente são independentemente umas das outras 1, 2, 3, 4 ou 5.

Preferivelmente, as n_X formas de dosagem pertencentes a uma unidade de administração **X** particular estão agrupadas e/ou marcadas e/ou separadas localmente das outras unidades de administração e formas de dosagem, respectivamente, que estão contidas na embalagem (cf. Figuras 2 e 3).

Numa concretização preferida, todas as formas de dosagem contidas no *kit* de acordo com o invento são idênticas, i.e. contêm a mesma quantidade de tapentadol, e $n_A < n_B < n_C$ opcional $< n_D$ opcional $< n_E$ opcional, mais preferivelmente $n_A = 1$, $n_B = 2$, n_C opcional = 3, n_D opcional = 4 e n_E opcional = 5. Preferivelmente, dose a/n_A = dose b/n_B = dose c/n_C opcional = dose d/n_D opcional = dose e/n_E opcional.

Noutra concretização preferida, as formas de dosagem que pertencem às unidades de administração **A** diferem das formas de dosagem que pertencem às unidades de administração **B**, que por sua vez diferem das formas de dosagem que pertencem às unidades de administração **C**, e assim sucessivamente. Preferivelmente, $n_A = n_B = n_C$ opcional = n_D opcional = n_E opcional = 1 ou 2 (cf. Figura 4).

Preferivelmente, o *kit* de acordo com o invento compreende uma pluralidade de unidades de administração e formas de dosagem, respectivamente, adequadas para administrar a dose **a** de tapentadol duas vezes ao dia (*bid*) durante α dias, depois a dose **b** de tapentadol duas vezes ao dia (*bid*) durante β dias, depois opcionalmente a dose **c** de tapentadol duas vezes ao dia (*bid*) durante χ dias, depois opcionalmente a dose **d** de tapentadol duas vezes ao dia durante δ dias, e depois opcionalmente a dose **e** de tapentadol duas vezes ao dia durante ε dias, onde **a**, **b**, **c**, **d**, **e** e α , β , χ , δ , ε satisfazem qualquer requisito seleccionado entre o grupo dos requisitos anteriores P_{1-9} , Q_{1-9} , R_{1-9} e S_{1-9} .

Concretizações preferidas adicionais do *kit* de acordo com o invento são descritas em associação com os aspectos adicionais do invento.

Forma de dosagem possuindo um local de fractura predeterminado

Ainda outro aspecto do invento refere-se a uma forma farmacêutica de dosagem oral contendo tapentadol, que compreende um entalhe que divide a forma de dosagem em pelo menos duas porções e enfraquece mecanicamente a forma de dosagem tal que esta pode ser quebrada manualmente no entalhe ao longo de um local de fractura predeterminado (entalhe de fractura). A forma de dosagem está preferivelmente adaptada para ser administrada duas vezes ao dia (*bid*) e o tapentadol está embebido numa matriz de retardamento. A matriz assegura que a libertação retardada de tapentadol a partir da forma de dosagem não é diminuída quando se quebra a unidade de administração no entalhe. O entalhe pode ser linear ou assumir a forma de uma cruz. Quando o entalhe é linear, a forma de dosagem pode ser quebrada em duas metades, que preferivelmente têm aproximadamente a mesma forma, tamanho e conteúdo de tapentadol. Quando o entalhe assume a forma de uma cruz, a forma de dosagem pode ser quebrada em duas metades e cada metade por sua vez pode ser quebrada em dois quartos, que preferivelmente têm aproximadamente a mesma forma, tamanho e conteúdo de tapentadol. Preferivelmente, a forma de dosagem contém 40 a 260 mg de tapentadol. Preferivelmente, após ser quebrada no entalhe ao longo do local de fractura predeterminado, cada metade contém cerca de 20 a cerca de 130 mg de tapentadol e cada quarto contém cerca de 10 a cerca de 65 mg de tapentadol, respectivamente.

A forma de dosagem de acordo com o invento pode ser utilizada para realizar um regime de titulação. Por exemplo, se se pretende administrar tapentadol duas vezes ao dia (*bid*) durante o primeiro intervalo de administração numa dose de 100 mg \pm 5% e durante o segundo intervalo de administração numa dose de 200 mg \pm 5%, uma forma de dosagem de acordo com o invento pode conter um total de 200 mg \pm 5% de

tapentadol. Para administração durante o primeiro intervalo de administração, cada forma de dosagem é quebrada manualmente e apenas é administrada uma metade contendo cerca de 100 mg \pm 5% de tapentadol. Após o primeiro intervalo de administração, a forma de dosagem não mais é quebrada, mas administrada como tal.

Os fragmentos individuais da forma de dosagem de acordo com o invento, que são obtidos quando a forma de dosagem é quebrada ao longo do entalhe, contêm preferivelmente cada um uma dose de tapentadol que corresponde a qualquer uma das doses **a**, doses **b**, doses **c**, doses **d** e doses **e**, respectivamente, como definidas *supra*.

Método de tratamento da dor

Um aspecto adicional do invento refere-se a tapentadol para utilização num método de tratamento da dor que compreende administrar tapentadol a um indivíduo necessitado do mesmo de acordo com um regime de titulação, preferivelmente através do medicamento de acordo com o invento. Preferivelmente, no regime o tapentadol é administrado uma vez ao dia (*sid*), duas vezes ao dia (*bid*), ou três vezes ao dia (*tid*), duas vezes ao dia (*bid*) sendo particularmente preferido.

No que diz respeito às doses, cada regime pode ser dividido numa fase de titulação e numa fase contínua. Para o propósito do fascículo, "titulação" significa que, após um certo intervalo de administração, a dose de tapentadol é aumentada até se atingir a dose óptima.

O regime pode ser estático (forçado) ou dinâmico.

Preferivelmente, o regime é dinâmico, *i.e.* a dose é aumentada sucessivamente até se atingir a dose farmacologicamente eficaz óptima para o sujeito individual. A dose óptima pode variar de indivíduo para indivíduo e depende também do tipo e grau da dor a ser tratada. Preferivelmente, a dose óptima é definida como a dose que proporciona uma melhoria significativa da dor com efeitos secundários aceitáveis na percepção do paciente (benefício

terapêutico máximo). O regime resulta numa menor incidência ou gravidade de efeitos secundários, tais como sonolência.

Preferivelmente, o sujeito monitoriza a consecução do alívio da dor e a ocorrência de efeitos secundários causados pela dose vigente de tapentadol. Dependendo da avaliação da redução de dor desejada por um lado e dos eventos adversos por outro lado, o sujeito decide se a dose de tapentadol é

- aumentada adicionalmente (próximo passo de titulação ascendente),
- mantida no nível vigente (nenhum passo de titulação adicional) ou
- diminuída (próximo passo de titulação descendente).

Preferivelmente, durante a fase de titulação o tapentadol é administrado duas vezes ao dia (*bid*) numa primeira dose (inicial) constante durante um primeiro intervalo de administração. Após o referido primeiro intervalo de administração, o tapentadol é administrado duas vezes ao dia (*bid*) numa segunda dose constante durante um segundo intervalo de administração, com a condição de a segunda dose ser mais elevada do que a primeira dose.

Após o referido segundo intervalo de administração, a fase de titulação pode ser terminada, *i.e.* a administração de tapentadol pode ser continuada duas vezes ao dia (*bid*) na referida segunda dose constante, iniciando desse modo a fase contínua. Sob estas circunstâncias, a fase de titulação é terminada pelo facto de a dose de tapentadol que foi administrada durante o segundo intervalo de administração não ser mais aumentada. Alternativamente, após o referido segundo intervalo de administração, a fase de titulação pode continuar, *i.e.* o tapentadol é administrado duas vezes ao dia (*bid*) numa terceira dose constante durante um terceiro intervalo de administração, com a condição de a terceira dose ser mais elevada do que a segunda dose.

Após o referido terceiro intervalo de administração, a fase de titulação pode ser terminada, *i.e.* a administração de tapentadol pode ser continuada duas vezes ao dia (*bid*) na referida terceira dose constante, iniciando desse modo a

fase contínua. Alternativamente, após o referido terceiro intervalo de administração, a fase de titulação pode continuar, *i.e.* o tapentadol é administrado duas vezes ao dia (*bid*) numa quarta dose constante durante um quarto intervalo de administração. Neste estágio, a dose pode ainda ser aumentada, dependendo das necessidades individuais do sujeito.

Preferivelmente, a fase de titulação abrange pelo menos 2 intervalos de administração, preferivelmente 3, 4 ou 5 intervalos de administração, nos quais são administradas diferentes doses de tapentadol, preferivelmente duas vezes ao dia (*bid*), resultando em regimes bifásicos, trifásicos, tetrafásicos e pentafásicos, respectivamente.

Preferivelmente, a fase de titulação do regime de dosagem compreende pelo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7 dias, mais preferivelmente pelo menos 14 dias, ainda mais preferivelmente 7 a 28 dias, muito preferivelmente 14 a 28 dias e em particular 14 a 21 dias.

Numa concretização preferida, o regime de dosagem é bifásico (dois intervalos de administração consecutivos), compreende 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7 a 28 dias, mais preferivelmente 7 a 21 dias e muito preferivelmente 7 a 14 dias, a dose de tapentadol no primeiro intervalo de administração está dentro da gama de 50 mg \pm 5% a 100 mg \pm 5%, preferivelmente duas vezes ao dia (*bid*), e a dose de tapentadol no segundo intervalo de administração está dentro da gama de 100 mg \pm 5% a 150 mg \pm 5%, preferivelmente duas vezes ao dia (*bid*). Preferivelmente, o segundo intervalo de administração começa 2 a 11, mais preferivelmente 3 a 7 dias após início da administração de tapentadol.

Noutra concretização preferida, o regime de dosagem é trifásico (três intervalos de administração consecutivos), compreende 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7 a 28 dias, mais preferivelmente 7 a 21 dias e muito preferivelmente 7 a 14 dias, a dose de tapentadol no primeiro intervalo de administração está dentro da gama de 25 mg \pm 5% a 100 mg \pm 5%, preferivelmente duas vezes ao dia (*bid*), a dose de tapentadol no segundo intervalo de administração está dentro

da gama de 50 mg \pm 5% a 150 mg \pm 5%, preferivelmente duas vezes ao dia (*bid*), e a dose de tapentadol no terceiro intervalo de administração está dentro da gama de 100 mg \pm 5% a 200 mg \pm 5%, preferivelmente duas vezes ao dia (*bid*). Preferivelmente, o segundo intervalo de administração começa 2 a 11, mais preferivelmente 3 a 7 dias após início da administração de tapentadol e o terceiro intervalo de administração começa 5 a 22, mais preferivelmente 6 a 14 dias após início da administração de tapentadol.

Ainda noutra concretização preferida, o regime de dosagem é tetrafásico (quatro intervalos de administração consecutivos), compreende 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7 a 28 dias, mais preferivelmente 7 a 21 dias e muito preferivelmente 14 a 21 dias, a dose de tapentadol no primeiro intervalo de administração está dentro da gama de 25 mg \pm 5% a 100 mg \pm 5%, preferivelmente duas vezes ao dia (*bid*), a dose de tapentadol no segundo intervalo de administração está dentro da gama de 50 mg \pm 5% a 150 mg \pm 5%, preferivelmente duas vezes ao dia (*bid*), a dose de tapentadol no terceiro intervalo de administração está dentro da gama de 100 mg \pm 5% a 200 mg \pm 5%, preferivelmente duas vezes ao dia (*bid*), e a dose de tapentadol no quarto intervalo de administração está dentro da gama de 150 mg \pm 5% a 250 mg \pm 5%, preferivelmente duas vezes ao dia (*bid*). Preferivelmente, o segundo intervalo de administração começa 2 a 11, mais preferivelmente 3 a 7 dias após início da administração de tapentadol, o terceiro intervalo de administração começa 5 a 16, mais preferivelmente 6 a 14 dias após início da administração de tapentadol e o quarto intervalo de administração começa 8 a 22, mais preferivelmente 9 a 14 dias após início da administração de tapentadol.

Ainda numa outra concretização preferida, o regime de dosagem é pentafásico (cinco intervalos de administração consecutivos), compreende 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7 a 28 dias, mais preferivelmente 7 a 21 dias e muito preferivelmente 14 a 21 dias, a dose de tapentadol no primeiro intervalo de administração está dentro da gama de 25 mg \pm 5% a 50 mg \pm 5%, preferivelmente duas vezes ao dia (*bid*), a dose de tapentadol no segundo intervalo de administração está dentro da gama de 50 mg \pm 5% a 100 mg \pm 5%, preferivelmente duas vezes

ao dia (*bid*), a dose de tapentadol no terceiro intervalo de administração está dentro da gama de 100 mg \pm 5% a 150 mg \pm 5%, preferivelmente duas vezes ao dia (*bid*), a dose de tapentadol no quarto intervalo de administração está dentro da gama de 150 mg \pm 5% a 200 mg \pm 5%, preferivelmente duas vezes ao dia (*bid*), e a dose de tapentadol no quinto intervalo de administração está dentro da gama de 200 mg \pm 5% a 250 mg \pm 5%, preferivelmente duas vezes ao dia (*bid*). Preferivelmente, o segundo intervalo de administração começa 2 a 11, mais preferivelmente 3 a 7 dias após início da administração de tapentadol, o terceiro intervalo de administração começa 5 a 16, mais preferivelmente 6 a 14 dias após início da administração de tapentadol, o quarto intervalo de administração começa 8 a 22, mais preferivelmente 9 a 14 dias após início da administração de tapentadol, e o quinto intervalo de administração começa 11 a 27, mais preferivelmente 12 a 17 dias após início da administração de tapentadol.

As doses individuais que se pretendem administrar podem ser administradas por uma unidade de administração individual contendo a dose total ou por uma multiplicidade de unidades de administração cada uma contendo uma porção da referida dose total, Por exemplo, uma dose de 100 mg de tapentadol pode ser administrada quer por um comprimido contendo 100 mg quer por dois comprimidos cada um contendo 50 mg.

O método para tratamento da dor, preferivelmente de dor crónica, de acordo com o invento segue um regime de titulação. O método compreende administrar a um indivíduo necessitado

- a dose **a** de tapentadol, preferivelmente uma vez ao dia (*sid*), duas vezes ao dia (*bid*) ou três vezes ao dia (*tid*), durante um primeiro intervalo de administração e
- a dose **b** de tapentadol, preferivelmente uma vez ao dia (*sid*), duas vezes ao dia (*bid*) ou três vezes ao dia (*tid*), durante um segundo intervalo de administração após o primeiro intervalo de administração,

onde a dose **a** < a dose **b**.

Preferivelmente, o primeiro intervalo de administração e o segundo intervalo de administração duram independentemente um do outro pelo menos 1 dia, mais preferivelmente pelo menos 2 dias e em particular pelo menos 3 dias.

Preferivelmente, o tapentadol é administrado oralmente. Preferivelmente, o tapentadol é administrado duas vezes ao dia (*bid*). Preferivelmente, a dose **a** está dentro da gama de 10 a 90% em peso da dose **b**, mais preferivelmente de 20 a 80% em peso, ainda mais preferivelmente de 45 a 70% em peso.

Numa concretização preferida, o método de acordo com o invento compreende adicionalmente administrar oralmente a dose **c** de tapentadol uma vez ao dia (*sid*), duas vezes ao dia (*bid*) ou três vezes ao dia (*tid*) durante um terceiro intervalo de administração após o segundo intervalo de administração, onde a dose **b** < a dose **c**. Preferivelmente, a dose **a** está dentro da gama de 10 a 65% em peso da dose **c**, mais preferivelmente de 20 a 55% em peso, e a dose **b** está dentro da gama de 35 a 90% em peso da dose **c**, mais preferivelmente de 45 a 80% em peso.

Numa concretização preferida adicional, o método de acordo com o invento compreende adicionalmente administrar oralmente a dose **d** de tapentadol uma vez ao dia (*sid*), duas vezes ao dia (*bid*) ou três vezes ao dia (*tid*) durante um quarto intervalo de administração após o terceiro intervalo de administração, onde a dose **c** < a dose **d** (ou onde a dose **c** > a dose **d**). Preferivelmente, a dose **a** está dentro da gama de 10 a 55% em peso da dose **d**, mais preferivelmente 15 a 50% em peso, a dose **b** está dentro da gama de 35 a 75% em peso da dose **d**, mais preferivelmente 40 a 70% em peso, e a dose **c** está dentro da gama de 60 a 95% em peso da dose **d**, mais preferivelmente 65 a 90% em peso.

Ainda numa concretização preferida adicional, o método de acordo com o invento compreende adicionalmente administrar oralmente a dose **e** de tapentadol uma vez ao dia (*sid*), duas vezes ao dia (*bid*) ou três vezes ao dia (*tid*) durante um quinto intervalo de administração após o quarto

intervalo de administração, onde a dose **d** < a dose **e** (onde a dose **d** > a dose **e**). Preferivelmente, a dose **a** está dentro da gama de 10 a 30% em peso de dose **e**, mais preferivelmente 15 a 25% em peso, a dose **b** está dentro da gama de 30 a 50% em peso da dose **e**, mais preferivelmente 35 a 45% em peso, a dose **c** está dentro da gama de 50 a 70% em peso da dose **e**, mais preferivelmente 55 a 65% em peso, e a dose **d** está dentro da gama de 70 a 90% em peso da dose **e**, mais preferivelmente 75 a 85% em peso.

Preferivelmente, o primeiro intervalo de administração, o segundo intervalo de administração, o terceiro intervalo de administração opcional, o quarto intervalo de administração opcional e o quinto intervalo de administração opcional compreendem independentemente uns dos outros 1 a 21 dias, mais preferivelmente 2 a 14 dias.

Preferivelmente, o método de acordo com o invento compreende administrar

- (i) a dose **a** de tapentadol uma vez ao dia (*sid*), duas vezes ao dia (*bid*) ou três vezes ao dia (*tíd*) durante um primeiro intervalo de administração de pelo menos 2 dias, preferivelmente pelo menos 3 dias,
- (ii) a dose **b** de tapentadol uma vez ao dia (*sid*), duas vezes ao dia (*bid*) ou três vezes ao dia (*tíd*) durante um segundo intervalo de administração de pelo menos 2 dias, preferivelmente pelo menos 3 dias, após o primeiro intervalo de administração,
- (iii) opcionalmente, a dose **c** de tapentadol uma vez ao dia (*sid*), duas vezes ao dia (*bid*) ou três vezes ao dia (*tíd*) durante um terceiro intervalo de administração de pelo menos 2 dias, preferivelmente pelo menos 3 dias, após o segundo intervalo de administração,
- (iv) opcionalmente, a dose **d** de tapentadol uma vez ao dia (*sid*), duas vezes ao dia (*bid*) ou três vezes ao dia (*tíd*) durante um quarto intervalo de administração de pelo menos 2 dias, preferivelmente pelo menos 3 dias, após o terceiro intervalo de administração, e

- (v) opcionalmente, a dose **e** de tapentadol uma vez ao dia (*sid*), duas vezes ao dia (*bid*) ou três vezes ao dia (*tíd*) durante um quinto intervalo de administração de pelo menos 2 dias, preferivelmente pelo menos 3 dias, após o quarto intervalo de administração.

Preferivelmente, o número de administrações por dia está harmonizado, *i.e.* quando durante o primeiro intervalo de administração o tapentadol é administrado duas vezes ao dia (*bid*), durante o segundo intervalo de administração o tapentadol é preferivelmente também administrado duas vezes ao dia (*bid*), *i.e.* nem uma vez ao dia (*sid*) nem três vezes ao dia (*tíd*).

Numa concretização preferida do método de acordo com o invento, a dose **a**, a dose **b**, a dose opcional **c**, a dose opcional **d** e a dose opcional **e** são seleccionadas independentemente tal que a dose diária de tapentadol em cada dia de cada intervalo de administração esteja dentro da gama de 20 a 550 mg, mais preferivelmente 30 a 530 mg e muito preferivelmente 40 a 510 mg.

Em particular, preferivelmente, o método de acordo com o invento compreende administrar oralmente

- (i) a dose **a** de tapentadol duas vezes ao dia (*bid*) durante um primeiro intervalo de administração de pelo menos α dias consecutivos,
- (ii) a dose **b** de tapentadol duas vezes ao dia (*bid*) durante um segundo intervalo de administração de pelo menos β dias consecutivos após o primeiro intervalo de administração,
- (iii) opcionalmente, a dose **c** de tapentadol duas vezes ao dia (*bid*) durante um terceiro intervalo de administração de pelo menos χ dias consecutivos após o segundo intervalo de administração,
- (iv) opcionalmente, a dose **d** de tapentadol duas vezes ao dia (*bid*) durante um quarto intervalo de administração de pelo menos δ dias consecutivos após o terceiro intervalo de administração, e

- (v) opcionalmente, a dose **e** de tapentadol duas vezes ao dia (*bíd*) durante um quinto intervalo de administração de pelo menos ε dias consecutivos após o quarto intervalo de administração;

onde **a**, **b**, **c**, **d**, **e** e α , β , χ , δ , ε satisfazem qualquer requisito seleccionado entre o grupo de requisitos P_{1-9} , Q_{1-9} , R_{1-9} e S_{1-9} como descritos supra.

Numa concretização particularmente preferida, os sujeitos iniciam o tratamento com tapentadol, administrado oralmente duas vezes ao dia (*bíd*), numa dose de 50 mg \pm 5%. Após 3 dias, a dose é aumentada até 100 mg \pm 5%. Esta é a dose mínima que se continuará a utilizar. À discricção do sujeito, a titulação ascendente pode então ocorrer num mínimo de intervalos de 3 dias (6 doses consecutivas) em incrementos de 50 mg \pm 5%. A dose máxima permitida é preferivelmente 250 mg \pm 5%. À discricção do sujeito, a titulação descendente (preferivelmente não abaixo da dose mínima) é também permitida utilizando os mesmos decrementos sem uma restrição de tempo.

Ainda noutra concretização particularmente preferida, os sujeitos iniciam o tratamento com tapentadol, administrado oralmente duas vezes ao dia (*bíd*), numa dose de 50 mg \pm 5%. Após 3 dias a dose é aumentada para 100 mg \pm 5%. Esta é a dose mínima que se continuará a utilizar. O sujeito permanece com a dose de 100 mg \pm 5% durante os 4 dias seguintes. Depois, à discricção do sujeito, a titulação ascendente pode ocorrer num mínimo de intervalos de 3 dias (6 doses consecutivas) em incrementos de 50 mg \pm 5%. A dose máxima permitida é preferivelmente 250 mg \pm 5%. À discricção do sujeito, a titulação descendente (preferivelmente não abaixo da dose mínima) é também permitida utilizando os mesmos decrementos sem uma restrição de tempo.

As duas concretizações anteriores são particularmente úteis para o tratamento de dor crónica, especialmente devida a osteoartrite (anca ou joelho), dor lombar, neuropatia periférica diabética (DPN) dolorosa e dor oncológica.

Noutra concretização particularmente preferida, os sujeitos iniciam o tratamento com tapentadol, administrado oralmente duas vezes ao dia (*bid*), numa dose de 100 mg±5%. Esta é a dose mínima que se continuará a utilizar. À descrição do sujeito, a titulação ascendente pode então ocorrer num mínimo de intervalos de 3 dias (6 doses consecutivas) em incrementos de 50 mg±5%. A dose máxima permitida é preferivelmente 250 mg±5%. À descrição do sujeito, a titulação descendente (preferivelmente não abaixo da dose mínima) é também permitida utilizando os mesmos decrementos sem uma restrição de tempo.

Esta concretização é particularmente útil para o tratamento de dor crónica, especialmente dor oncológica maligna crónica.

Preferivelmente, a dose inicial usual é 50 mg de tapentadol de libertação prolongada (PR) duas vezes ao dia (*bid*). Os pacientes são titulados individualmente até à dose individual óptima, que é definida como a dose que proporciona melhoria significativa da dor com efeitos secundários aceitáveis na percepção do paciente (benefício terapêutico máximo). A titulação ascendente pode ocorrer a intervalos em incrementos de 50 mg de tapentadol de libertação prolongada (PR) duas vezes ao dia (*bid*). A titulação descendente deverá utilizar os mesmos decrementos. A dose utilizada deverá ser a dose mais baixa que proporciona alívio da dor. O tapentadol pode ser administrado com ou sem comida.

Preferivelmente, a dose inicial usual é 50 mg de tapentadol de libertação prolongada (PR) duas vezes ao dia (*bid*). Os pacientes são titulados individualmente até à dose individual óptima, que é definida como a dose que proporciona melhoria significativa da dor com efeitos secundários aceitáveis na percepção do paciente (benefício terapêutico máximo). A titulação ascendente pode ocorrer num mínimo de intervalos de 3 dias (6 doses consecutivas) em incrementos de 50 mg de tapentadol de libertação prolongada (PR) duas vezes ao dia (*bid*). A titulação descendente utilizando os mesmos decrementos pode ser realizada sem uma restrição de tempo. A dose utilizada deverá ser a dose mais

baixa que proporciona alívio da dor. A dose máxima é 250 mg de tapentadol de libertação prolongada (PR) duas vezes ao dia (*bid*). O tapentadol pode ser administrado com ou sem comida.

Noutra concretização preferida do método de acordo com o invento, a dose **a**, a dose **b**, a dose opcional **c**, a dose opcional **d** e a dose opcional **e** são seleccionadas independentemente tal que a concentração média no soro de tapentadol está dentro da gama de 0,1 a 10000 ng/ml, mais preferivelmente 1,0 a 9000 ng/ml, ainda mais preferivelmente 2,0 a 8000 ng/ml, muito preferivelmente 3,0 a 1000 ng/ml e em particular 5,0 a 300 ng/ml em qualquer instante de tempo, excepto na fase inicial de um, dois ou três dias.

Numa concretização preferida do método de acordo com o invento,

- o tapentadol é administrado, preferivelmente duas vezes ao dia (*bid*), durante um primeiro intervalo de administração de α dias, proporcionando após 24 horas uma concentração média no soro C_α de tapentadol;
- depois o tapentadol é administrado, preferivelmente duas vezes ao dia (*bid*), durante um segundo intervalo de administração de β dias após o referido primeiro intervalo de administração, proporcionando após 24 horas uma concentração média no soro C_β de tapentadol;
- depois, opcionalmente, o tapentadol é administrado, preferivelmente duas vezes ao dia (*bid*), durante um terceiro intervalo de administração de χ dias após o referido segundo intervalo de administração, proporcionando após 24 horas uma concentração média no soro C_χ de tapentadol;
- depois, opcionalmente, o tapentadol é administrado, preferivelmente duas vezes ao dia (*bid*), durante um quarto intervalo de administração de δ dias após o referido terceiro intervalo de administração, proporcionando após 24 horas uma concentração média no soro C_δ de tapentadol; e,

- depois, opcionalmente, o tapentadol é administrado, preferivelmente duas vezes ao dia (*bid*), durante um quinto intervalo de administração de ε dias após o referido quarto intervalo de administração, proporcionando após 24 horas uma concentração média no soro C_ε de tapentadol, onde α , β , χ , δ , ε e C_α , C_β , C_χ , C_δ , C_ε satisfazem qualquer requisito seleccionado entre o grupo de requisitos T_{1-9} , U_{1-9} , V_{1-9} e W_{1-9} :

| [ng/ml] | d | T ₁ | T ₂ | T ₃ | T ₄ | T ₅ | T ₆ | T ₇ | T ₈ | T ₉ |
|-------------------------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| $C_\alpha = 9 \pm 75\%$ | α | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 4 |
| $C_\beta = 18 \pm 75\%$ | β | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 |
| $C_\chi = 35 \pm 75\%$ | χ | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 |
| $C_\delta = 55 \pm 75\%$ | δ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 5$ |
| $C_\varepsilon = 69 \pm 75\%$ | ε | $0/\geq 2$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 5$ |

| [ng/ml] | d | U ₁ | U ₂ | U ₃ | U ₄ | U ₅ | U ₆ | U ₇ | U ₈ | U ₉ |
|-------------------------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| $C_\alpha = 18 \pm 75\%$ | α | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 |
| $C_\beta = 35 \pm 75\%$ | β | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 | ≥ 6 |
| $C_\chi = 55 \pm 75\%$ | χ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 6$ | $0/\geq 6$ |
| $C_\delta = 69 \pm 75\%$ | δ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 6$ | $0/\geq 6$ |
| $C_\varepsilon = 90 \pm 75\%$ | ε | $0/\geq 2$ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 6$ | $0/\geq 6$ |
| [ng/ml] | d | V ₁ | V ₂ | V ₃ | V ₄ | V ₅ | V ₆ | V ₇ | V ₈ | V ₉ |
| $C_\alpha = 18 \pm 75\%$ | α | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 |
| $C_\beta = 35 \pm 75\%$ | β | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 | ≥ 6 |
| $C_\chi = 69 \pm 75\%$ | χ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 6$ | $0/\geq 6$ |

| [ng/ml] | d | W ₁ | W ₂ | W ₃ | W ₄ | W ₅ | W ₆ | W ₇ | W ₈ | W ₉ |
|--------------------------|----------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| $C_\alpha = 35 \pm 75\%$ | α | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 |
| $C_\beta = 55 \pm 75\%$ | β | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 | ≥ 6 |
| $C_\chi = 69 \pm 75\%$ | χ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 6$ | $0/\geq 6$ |
| $C_\delta = 90 \pm 75\%$ | δ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 6$ | $0/\geq 6$ |

Em concretizações preferidas adicionais, as margens das concentrações no soro C_α , C_β , C_χ , C_δ , C_ε nas tabelas anteriores, em vez de $\pm 75\%$, são $\pm 67\%$, mais preferivelmente $\pm 50\%$, ainda mais preferivelmente $\pm 40\%$ ou $\pm 35\%$, muito preferivelmente $\pm 30\%$ ou $\pm 25\%$ e em particular $\pm 20\%$, $\pm 15\%$,

$\pm 10\%$ ou $\pm 5\%$. Usualmente, são necessárias cerca de 24 horas para atingir condições de estado estacionário dentro de um dado intervalo de administração quando se aumenta (ou diminui) a dose de tapentadol desde a dose administrada durante o intervalo de administração precedente até à dose administrada durante o intervalo de administração seguinte.

Como já mencionado acima, o regime de dosagem global compreende tipicamente uma fase de titulação seguida por uma fase contínua. Numa concretização preferida, o regime de dosagem global (fase de titulação + fase contínua) inclui pelo menos 10 dias consecutivos, mais preferivelmente pelo menos 20 dias consecutivos, ainda mais preferivelmente pelo menos 30 dias consecutivos, ainda mais preferivelmente pelo menos 50 dias consecutivos, muito preferivelmente pelo menos 70 dias consecutivos e em particular pelo menos 90 dias consecutivos.

Numa concretização preferida, a administração global é terminada após a fase de titulação e a fase contínua subsequente terem sido completadas, *i.e.*, após a fase contínua, preferivelmente sem a segunda fase de titulação (*e.g.*, titulação descendente, redução progressiva do fármaco) ter sido realizada. Por outras palavras, no final do regime de dosagem global, a administração de tapentadol é preferivelmente terminada de vez, *i.e.* desde a dose completa (última dose regular) na fase contínua até zero sem quaisquer doses intermédias.

Constatou-se surpreendentemente que, para o tapentadol, no final de um regime de dosagem de longo prazo, a ocorrência de sintomas de abstinência de suaves a moderados após descontinuação do fármaco é significativamente menor em comparação com outros opióides, tais como oxicodona. Assim, existe pouca indicação para a necessidade de redução progressiva do fármaco (titulação descendente) no final do regime de dosagem global.

Concretizações preferidas adicionais do método de acordo com o invento são descritas em associação com os aspectos adicionais do invento.

A titulação de tapentadol é eficaz na redução de descontinuações devidas a efeitos adversos, mantendo ao mesmo tempo as propriedades analgésicas do composto. Isto é particularmente verdade no caso de pacientes que anteriormente tinham dificuldade em tolerar um analgésico por causa de efeitos secundários tais como sonolência. Este resultado é baseado na proporção cumulativa de pacientes que descontinuaram a utilização do agente devido a efeitos secundários adversos.

Exemplos

Os exemplos seguintes descrevem o invento em maior detalhe e destinam-se a ilustrar o invento mas não a limitar o seu âmbito.

A) EXEMPLO COMPARATIVO C-1 (sem titulação)

Desenho:

Um estudo de grupos em paralelo, de múltiplas doses, duplamente cego, randomizado, avaliando a eficácia e segurança de 3 dosagens de tapentadol de libertação prolongada (*bid*) (25 mg, 50 mg e 100 mg) em comparação com 20 mg de oxicodona de libertação prolongada (*bid*) e placebo durante 28 dias em pacientes com osteoartrite da anca e/ou da articulação do joelho.

Sujeitos:

Pacientes masculinos e femininos, 40-75 anos de idade.
375 pacientes, randomizados em relação a placebo, opióide padrão, tapentadol.

Regime de tratamento:

Dia 1 apenas a dose do final da tarde
Dia 2 - Dia 28 *bid*
Dia 29 apenas a dose da manhã.

B) EXEMPLO COMPARATIVO C-2 (sem titulação)

Desenho:

Um estudo de grupos em paralelo, de múltiplas doses, duplamente cego, randomizado, avaliando a eficácia e segurança de 25, 50 e 100 mg de tapentadol de libertação prolongada em comparação com placebo e 100 mg de tramadol de libertação prolongada em pacientes com dor lombar crónica.

Sujeitos:

Pacientes masculinos e femininos, 18-75 anos de idade com uma história de dor lombar de pelo menos 6 meses, requerendo tratamento regular em pelo menos 60 dos últimos 90 dias.

430 pacientes, randomizados em relação a placebo, 100 mg de tramadol de libertação prolongada, 3 dosagens de tapentadol.

Regime de tratamento:

Diariamente *bid* durante 28 dias

C) EXEMPLO E-1 (titulação forçada - regime estático)

Desenho:

Um estudo de grupos em paralelo, duplamente cego, randomizado, avaliando a eficácia e segurança de dois regimes de titulação de tapentadol de libertação prolongada (25 mg, 50 mg, 100 mg e 100 mg, 150 mg, 200 mg de base livre de tapentadol) dado oralmente duas vezes ao dia (*bid*) em comparação com placebo e oxicodona de libertação controlada (10 mg, 10 mg, 20 mg) em pacientes com dor crónica devida a osteoartrite do joelho.

Sujeitos:

Pacientes masculinos e femininos ≥ 40 anos de idade com um diagnóstico de osteoartrite do joelho.

Regime de tratamento:

Os pacientes começaram com a dose mais baixa da fase de titulação durante os primeiros 3 dias e titularam-se de modo ascendente até à dose intermédia no dia 4. Mantiveram-se os sujeitos na dose intermédia durante os 11 dias seguintes. Após estes 11 dias, os pacientes iniciaram a fase de manutenção e receberam a dose mais elevada de cada regime durante os 14 dias restantes. Os sujeitos que eram incapazes de tolerar a dose mais elevada após terem recebido essa dose durante pelo menos 3 dias foi-lhes permitido fazer uma titulação descendente até à dose intermédia. A titulação descendente foi permitida apenas uma vez durante a fase de manutenção de dose fixa.

D) EXEMPLO E-2 (titulação forçada - regime estático)

Desenho:

Um estudo de grupos em paralelo, duplamente cego, randomizado, que compara a eficácia e segurança de dois regimes de titulação de tapentadol de libertação prolongada (25 mg-50 mg-100 mg e 100 mg-150 mg-200 mg) dado oralmente duas vezes ao dia (*bid*) e tramadol de libertação prolongada (100 mg-150 mg-200 mg) p.o. *bid* com placebo em pacientes com dor crónica moderada a severa devida a dor lombar crónica.

Sujeitos:

Pacientes masculinos e femininos ≥ 18 anos de idade com um diagnóstico de dor lombar de pelo menos 3 meses.

Regime de tratamento:

Os pacientes tomaram a primeira dose e continuaram com a dose mais baixa no seu regime de tratamento durante 3 dias (*i.e.*, 6 doses). Após a sexta dose, os pacientes foram titulados até à dose intermédia no seu regime de tratamento e continuaram com esta dose intermédia durante 11 dias (*i.e.* 22 doses). A titulação foi obrigatória. Os pacientes que não eram capazes de tolerar a medicação do estudo foram retirados do estudo. Após a vigésima segunda dose, os

pacientes foram titulados até à dose final no seu regime de tratamento e continuaram com esta dose final durante 14 dias.

E) Utilização de Modelação & Simulação (M&S) para estimar a influência da titulação de dose com tapentadol na ocorrência de sonolência

Utilizando modelação PK/PD e simulação, investigou-se se a titulação de dose beneficiaria o desenvolvimento de eventos adversos. A estimativa da vantagem da titulação de dose foi baseada na sonolência como indicador de eventos adversos típicos relacionados com opióides. Foi também um dos eventos adversos de ocorrência mais comum e possibilitando por isso uma modelação e simulação com uma fiabilidade suficiente.

As medições de concentração foram tomadas a partir dos exemplos comparativos C-1 e C-2, ambos sem titulação de dose. Os exemplos E-1 e E-2 nas mesmas indicações foram utilizados para obter informação PK/PD sob titulação de dose. Em todos os estudos observaram-se eventos adversos.

Um modelo PK da população foi construído com todos os estudos utilizando NONMEM V nível 1.1 e um modelo PK/PD da população foi construído para a sonolência para estudos dos exemplos E-1 e E-2. As simulações foram efectuadas utilizando o Trial Simulator 2.1, tendo em conta o modelo PK/PD para sonolência estabelecido para os dados a partir dos estudos dos exemplos E-1 e E-2 e o modelo PK da população sem covariadas para todos os 4 estudos.

Resultados PK/PD de sonolência:

A Figura 5 (Tapentadol - observações de sonolência *versus* concentração com um ajuste polinomial de 2.º grau) e a Figura 6 (Tapentadol - observações de sonolência *versus* concentração com um ajuste polinomial de 6.º grau) mostram claramente que, apesar das dosagens e concentrações serem claramente inferiores nos estudos dos exemplos comparativos C-1 e C-2, os eventos adversos ocorreram tipicamente para uma concentração muito mais baixa em comparação com os

estudos dos exemplos E-1 e E-2 nos quais se utilizou titulação de dose.

Da Figura 6 pode-se observar que, na gama de concentrações onde estava presente sonolência suficiente, as curvas para os estudos com e sem titulação de dose situaram-se quase em paralelo mas desviaram-se para concentrações mais baixas se não se aplicou qualquer titulação. A curvatura descendente no final da regressão polinomial é causada por uma falta de concentrações elevadas, um fenómeno normalmente observado com um polinomial de grau elevado.

Devido à similaridade das curvas e ao número inferior de pontos de dados nos estudos dos exemplos comparativos C-1 e C-2 não foi construído qualquer modelo para esta relação PK/PD. Em vez disso, os números encontrados para os exemplos E1 e E2 foram adaptados tal que os resultados de simulação dos exemplos comparativos C-1 e C-2 se assemelhassem à curva nas Figuras 5 e 6.

A equação seguinte, obtida por modelação, foi utilizada para estabelecer a probabilidade para sonolência para a titulação de dose: $\text{Logit} = -3,4 + 0,000445 \times \text{Concentração}^{1,74}$

Para a dose fixa, deduziu-se a equação seguinte a partir equação anterior com base nas Figuras 5 e 6: $\text{Logit} = -3,4 + 0,0009 \times \text{Concentração}^{1,74}$

A Figura 7 mostra uma ilustração esquemática do regime de titulação utilizado para tapentadol nos estudos clínicos.

Resultados de simulações PK/PD:

O modelo PK da população em conjunto com a relação entre concentrações e sonolência foi utilizado para simular 2000 pacientes, 1000 pacientes com titulação de dose (1 semana 58 mg, 1 semana 116 mg, 2 semanas 233 mg de tapentadol.HCl) e 1000 pacientes sem titulação de dose (4 semanas a 233 mg). Foi simulado qual seria a probabilidade em ambos os desenhos quando fosse perguntado ao sujeito se ele tinha ou não sonolência três vezes ao dia durante sete

dias durante a 4.^a semana de tratamento. As desistências não foram tidas em consideração nos procedimentos de simulação.

O resultado indica claramente que o número de episódios de sonolência foi muito menor no grupo que estava a ter titulação de dose. Globalmente, o número de episódios de sonolência na última semana de tratamento foi 15,5% no grupo com titulação de dose *versus* 33,2% no grupo com dose fixa. As médias das concentrações atingidas, em cada um dos tempos a que a questão quanto à sonolência foi perguntada, foram quase idênticas nos dois grupos de dose. Quando se olha apenas para a última concentração na última visita, a incidência de sonolência foi 7,6% na titulação do grupo de dose *versus* 12,9% no grupo de dose fixa.

Nos estudos que não utilizaram titulação, a sonolência ocorreu em 4,3% dos pacientes para uma dose diária total de 172 mg de tapentadol base (dados reunidos de ambos os estudos). Contudo, nos estudos que utilizaram titulação forçada, ocorreu sonolência em 6% dos pacientes para uma dose diária total de 200 mg, e em 12% de pacientes para uma dose diária total de 400 mg de tapentadol base (dados reunidos).

F) Comparação - titulação de oxicodona

A Figura 8 (oxicodona - observações de sonolência *versus* concentração com um ajuste linear) indica que, quando se administra oxicodona de acordo com o regime de titulação do exemplo E-1, não existe qualquer efeito comparável na supressão de sonolência.

G) Concentrações no soro de tapentadol

As Figuras 9 A/B mostram uma análise matemática da distribuição de concentrações de tapentadol (ng/ml) após administração nos ensaios clínicos comparativos (exemplos comparativos C-1 e C-2).

As Figuras 10 A/B mostram uma análise matemática da distribuição de concentrações de tapentadol (ng/ml) após

administração nos ensaios clínicos de acordo com o invento (exemplos E-1 e E-2).

H) EXEMPLO E-3 (fim do regime de administração)

Avaliaram-se os sintomas de abstinência de opióide após tratamento de longo prazo (90 dias) com tapentadol de libertação imediata (IR) em comparação com oxicodona IR num ensaio de fase III, multicêntrico, de dose flexível randomizado, de grupos em paralelo, com controlo activo, duplamente cego, de pacientes com dor lombar crónica e de dor crónica de osteoartrite do joelho ou anca. Os pacientes (N = 849) foram atribuídos aleatoriamente numa proporção 4:1 a uma dose flexível de tapentadol IR (50 ou 100 mg/dose; máximo 600 mg/dia) ou oxicodona IR (10 ou 15 mg/dose; máximo 90 mg/dia) a cada 4 a 6 horas. Examinaram-se os sintomas de abstinência após descontinuação de opióide utilizando questionários da Escala Clínica de Abstinência de Opióides (COWS, *Clinical Opioid Withdrawal Score*) e da Escala Subjectiva de Abstinência de Opióides (SOWS, *Subjective Opioid Withdrawal Score*). Com base na avaliação COWS 2 a 4 dias após a medicação de estudo ter cessado, os pacientes que reportaram sintomas de abstinência suaves a moderados foram significativamente menos no grupo de tapentadol IR (17%) do que no grupo de oxicodona IR (29%; P nominal < 0,05 utilizando o teste de Cochran-Mantel-Haenszel). A pontuação SOWS total média, 2 a 4 dias após a última ingestão de fármaco do estudo, foi menor para o grupo de tapentadol IR (6,9) do que para o grupo de oxicodona IR (8,7). O valor de P correspondente (modelo de análise de variância) não revelou qualquer diferença significativa entre os grupos de tratamento. Adicionalmente, 5 ou mais dias após a última ingestão de fármaco do estudo, a pontuação SOWS total média foi 6,3 para o grupo de tapentadol IR e 7,0 para o grupo de oxicodona IR (sem diferença significativa). Estas constatações sugerem que embora exista uma possibilidade de abstinência, existe pouca indicação para a necessidade da redução gradual do fármaco.

Lisboa, 2012-01-16

REIVINDICAÇÕES

1. Tapentadol para utilização no tratamento da dor, onde

- a dose **a** de tapentadol é administrada durante um primeiro intervalo de administração e
- a dose **b** de tapentadol é administrada durante um segundo intervalo de administração após o referido primeiro intervalo de administração,

onde a dose **a** < a dose **b**.

2. Tapentadol de acordo com a reivindicação 1, onde a dose **a** e a dose **b** de tapentadol são administradas uma vez ao dia (*sid*), duas vezes ao dia (*bid*) ou três vezes ao dia (*tid*).

3. Tapentadol de acordo com a reivindicação 1 ou 2, onde a dose **a** está dentro da gama de 10 a 90% em peso da dose **b**.

4. Tapentadol de acordo com qualquer das reivindicações precedentes, onde a dose **c** de tapentadol é administrada durante um terceiro intervalo de administração, após o segundo intervalo de administração, onde a dose **b** < a dose **c**.

5. Tapentadol de acordo com a reivindicação 4, onde a dose **a** está dentro da gama de 10 a 65% em peso da dose **c** e onde a dose **b** está dentro da gama de 35 a 90% em peso da dose **c**.

6. Tapentadol de acordo com qualquer das reivindicações precedentes, onde a dose **a**, a dose **b** e a dose opcional **c** são seleccionadas cada uma independentemente tal que a dose diária de tapentadol esteja sempre dentro da gama de 20 a 550 mg.

7. Tapentadol de acordo com qualquer das reivindicações precedentes, onde a dose **a** está abaixo da dose de tapentadol farmacologicamente eficaz para tratamento da dor.

8. Medicamento compreendendo

- pelo menos uma unidade de administração **A** contendo a dose **a** de tapentadol e
- pelo menos uma unidade de administração **B** contendo a dose **b** de tapentadol, onde a dose **a** < a dose **b**,

para utilização no tratamento da dor, onde a referida pelo menos uma unidade de administração **A** é administrada durante um primeiro intervalo de administração de pelo menos um dia e onde a referida pelo menos uma unidade de administração **B** é administrada durante um segundo intervalo de administração de pelo menos um dia após o referido primeiro intervalo de administração.

9. Medicamento de acordo com a reivindicação 8, onde a dose **a** está dentro da gama de 10 a 90% em peso da dose **b**.

10. Medicamento de acordo com as reivindicações 8 ou 9, que compreende adicionalmente pelo menos uma unidade de administração **C** contendo a dose **c** de tapentadol, onde a dose **b** < a dose **c**, onde a referida pelo menos uma unidade de administração **C** é administrada durante um terceiro intervalo de administração de pelo menos um dia após o referido segundo intervalo de administração.

11. Medicamento de acordo com a reivindicação 10, onde a dose **a** está dentro da gama de 10 a 65% em peso da dose **c** e onde a dose **b** está dentro da gama de 35 a 90% em peso da dose **c**.

12. Medicamento de acordo com qualquer das reivindicações 8 a 11, onde a dose **a**, a dose **b** e a dose opcional **c** estão cada uma independentemente dentro da gama de 10 a 275 mg.

13. Medicamento de acordo com qualquer das reivindicações 8 a 12, onde a dose **a** está abaixo da dose de tapentadol farmacologicamente eficaz para tratamento da dor.

14. Medicamento de acordo com qualquer das reivindicações 8 a 13, que compreende

- (i) uma multiplicidade de unidades de administração **A** contendo a dose **a** de tapentadol,
- (ii) uma multiplicidade de unidades de administração **B** contendo a dose **b** de tapentadol, e
- (iii) opcionalmente, uma multiplicidade de unidades de administração **C** contendo a dose **c** de tapentadol;

onde a referida multiplicidade de unidades de administração **A** é administrada durante um primeiro intervalo de administração de pelo menos 2 dias; a referida multiplicidade de unidades de administração **B** é administrada durante um segundo intervalo de administração de pelo menos 2 dias após o primeiro intervalo de administração; e a referida multiplicidade de unidades de administração **C** é administrada durante um terceiro intervalo de administração de pelo menos 2 dias após o segundo intervalo de administração.

15. Medicamento de acordo com a reivindicação 14, que compreende

- (i) uma multiplicidade de unidades de administração **A** contendo a dose **a** de tapentadol,
- (ii) uma multiplicidade de unidades de administração **B** contendo a dose **b** de tapentadol, e
- (iii) opcionalmente, uma multiplicidade de unidades de administração **C** contendo a dose **c** de tapentadol;

onde a referida multiplicidade de unidades de administração **A** é administrada oralmente duas vezes ao dia (*bid*) durante um primeiro intervalo de administração de pelo menos α dias consecutivos, a referida multiplicidade de unidades de administração **B** é administrada oralmente duas vezes ao dia (*bid*) durante um segundo intervalo de administração de pelo menos β dias consecutivos após o primeiro intervalo de administração; e a referida multiplicidade opcional de unidades de administração **C** é administrada oralmente duas vezes ao dia (*bid*) durante um terceiro intervalo de

administração de pelo menos χ dias consecutivos após o segundo intervalo de administração;

onde **a**, **b**, **c** e α , β , χ satisfazem os requisitos P, Q, R ou S:

| [mg]/[dias] | P | Q | R | S |
|-------------------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| (a / α) | (25±5%≥ 2) | (50±5%≥ 2) | (100±5%≥ 2) | (100±5%≥ 2) |
| (b / β) | (50±5%≥ 2) | (100±5%≥ 2) | (150±5%≥ 2) | (150±15%≥ 2) |
| (c / χ) | (100±5%≥ 2) | (150±5%≥ 0) | (250±5%≥ 0) | (200±5%≥ 0) |

Lisboa, 2012-01-16

Figura 1

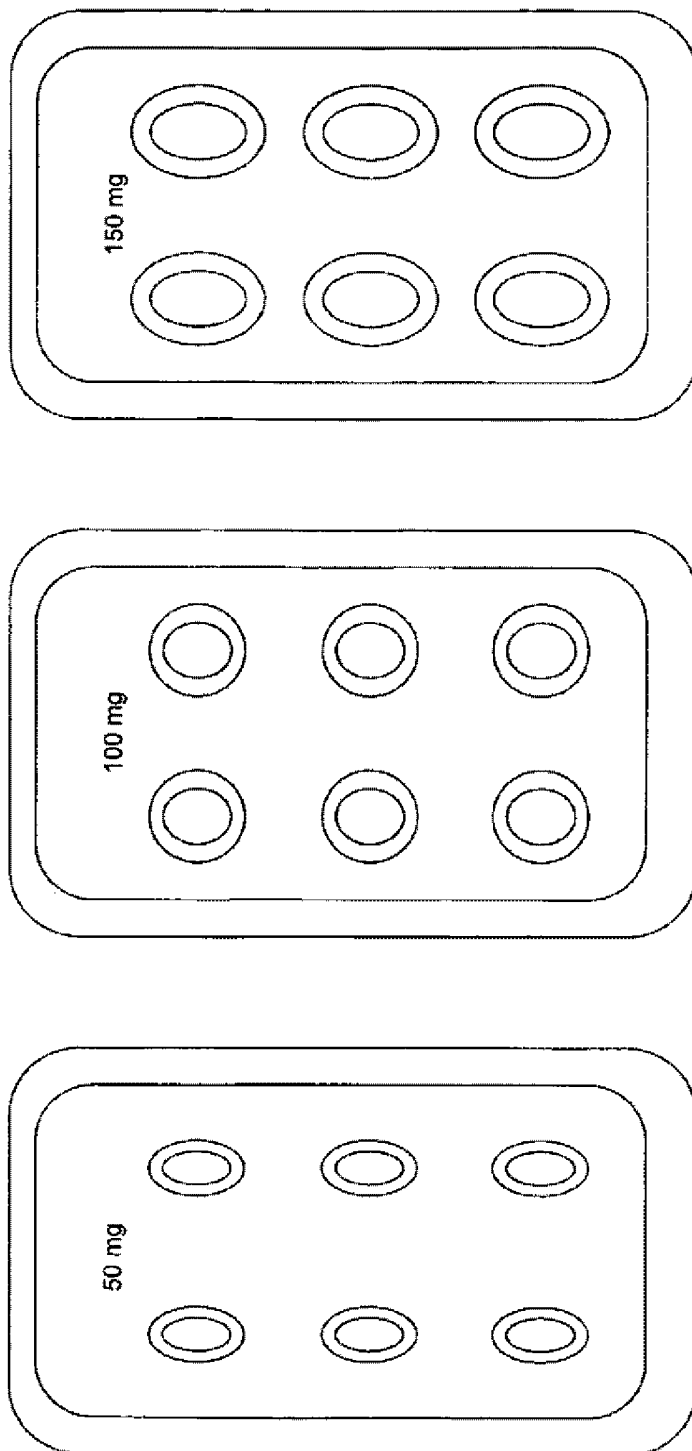


Figura 2

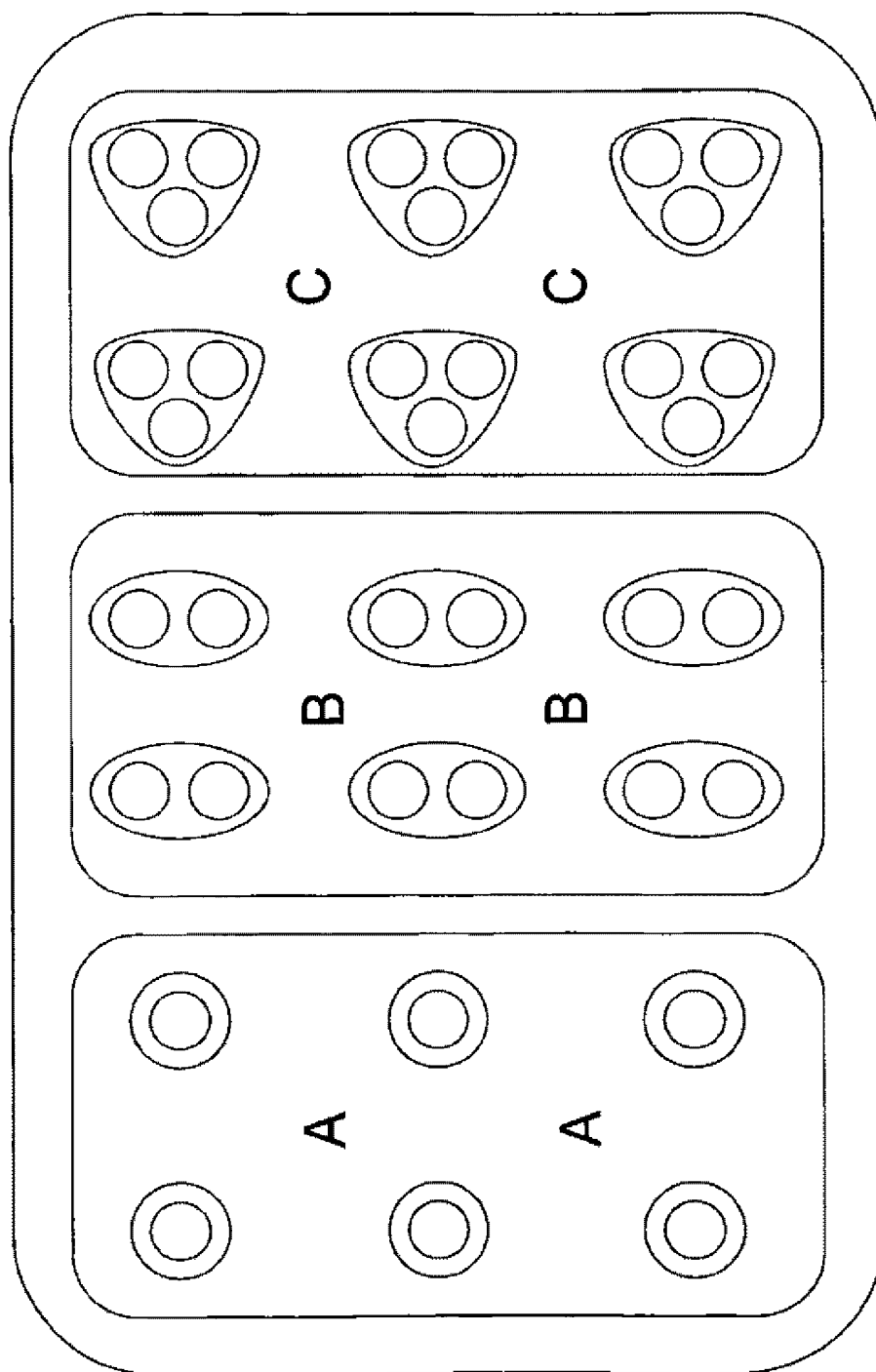


Figura 3

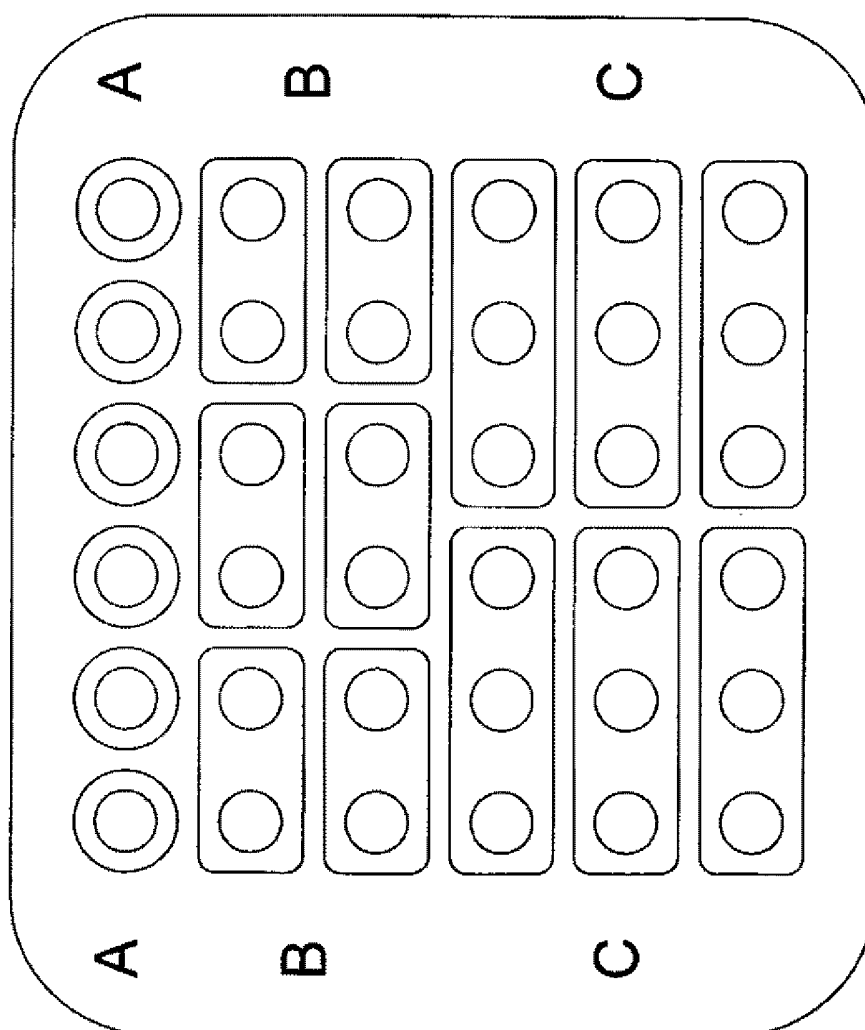


Figura 4

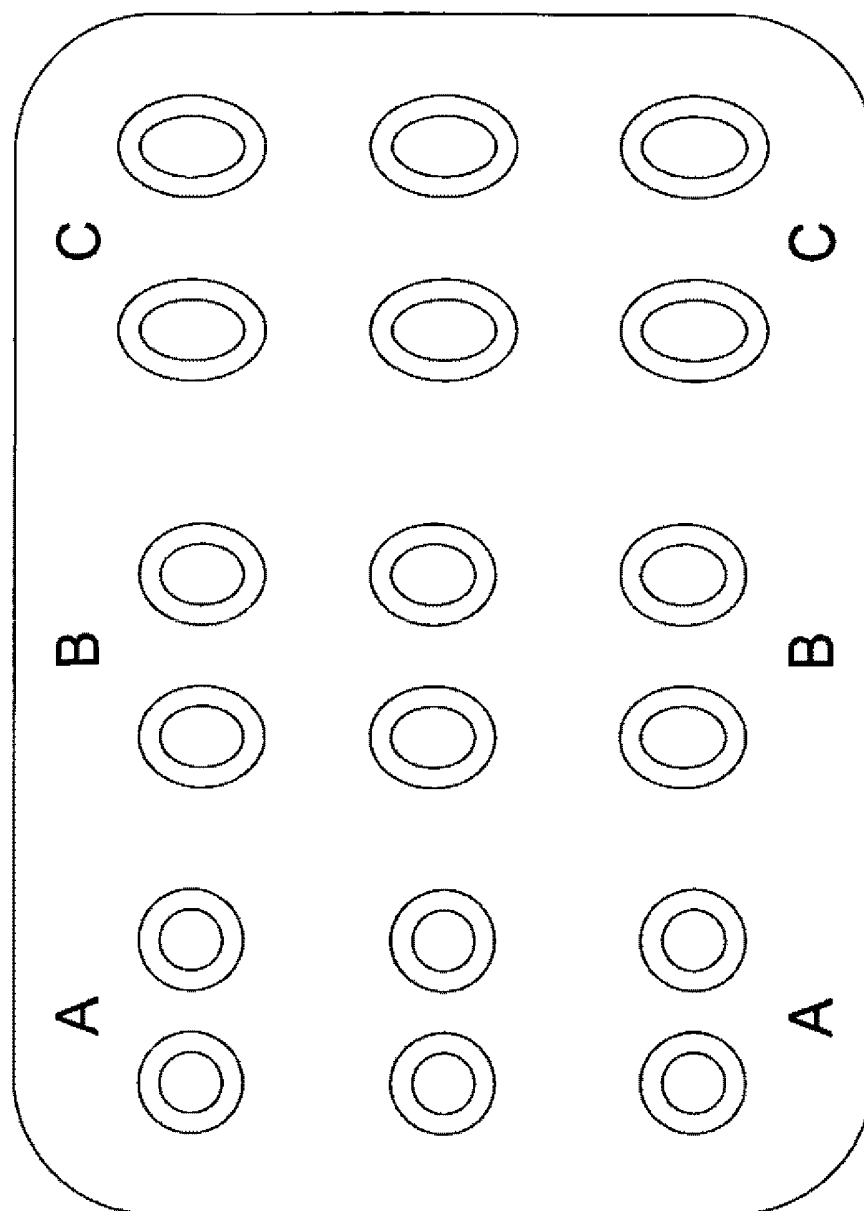


Figura 5

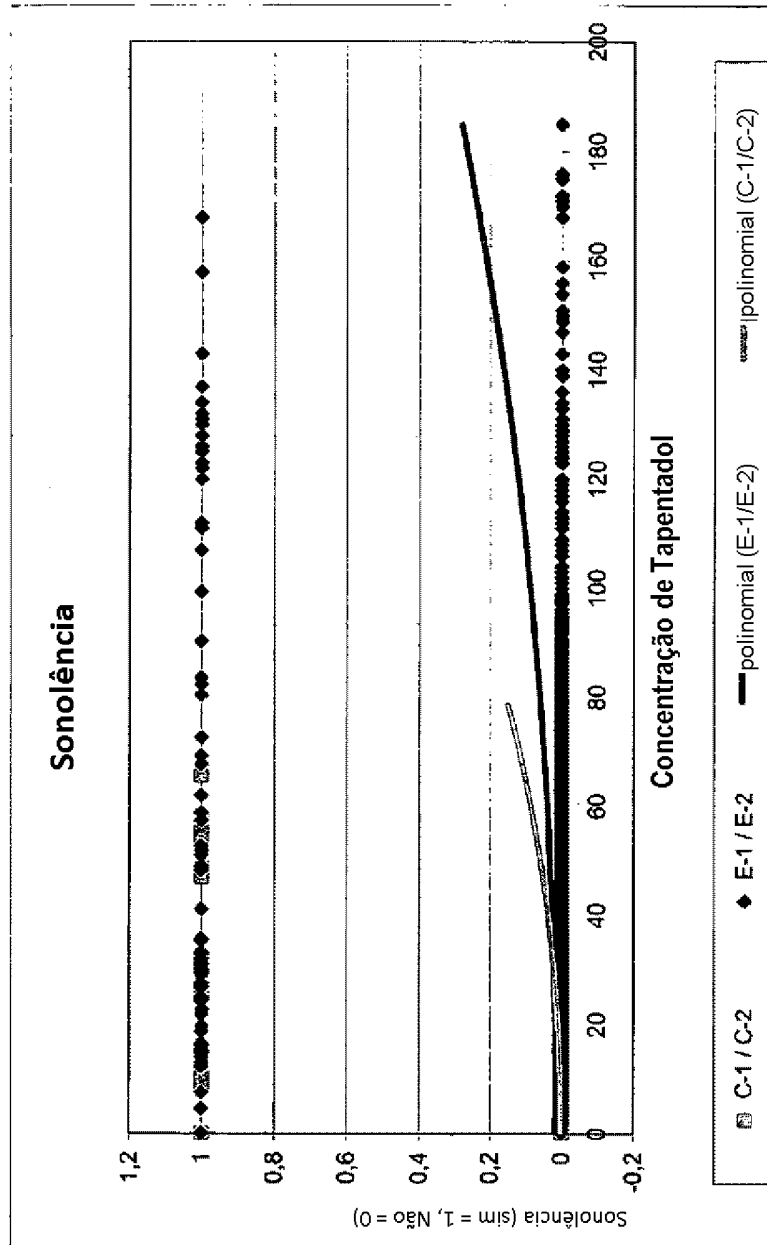


Figura 6

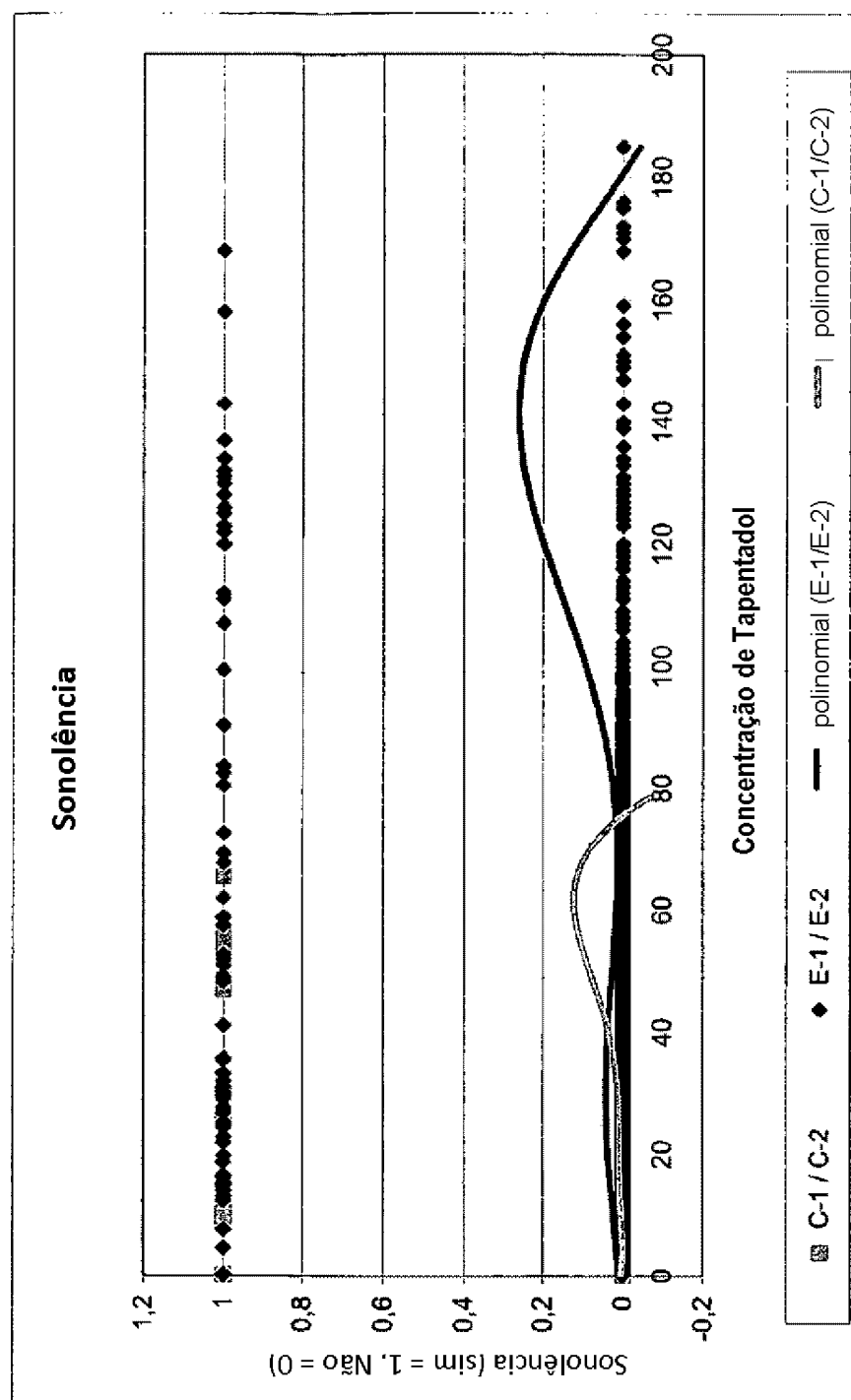
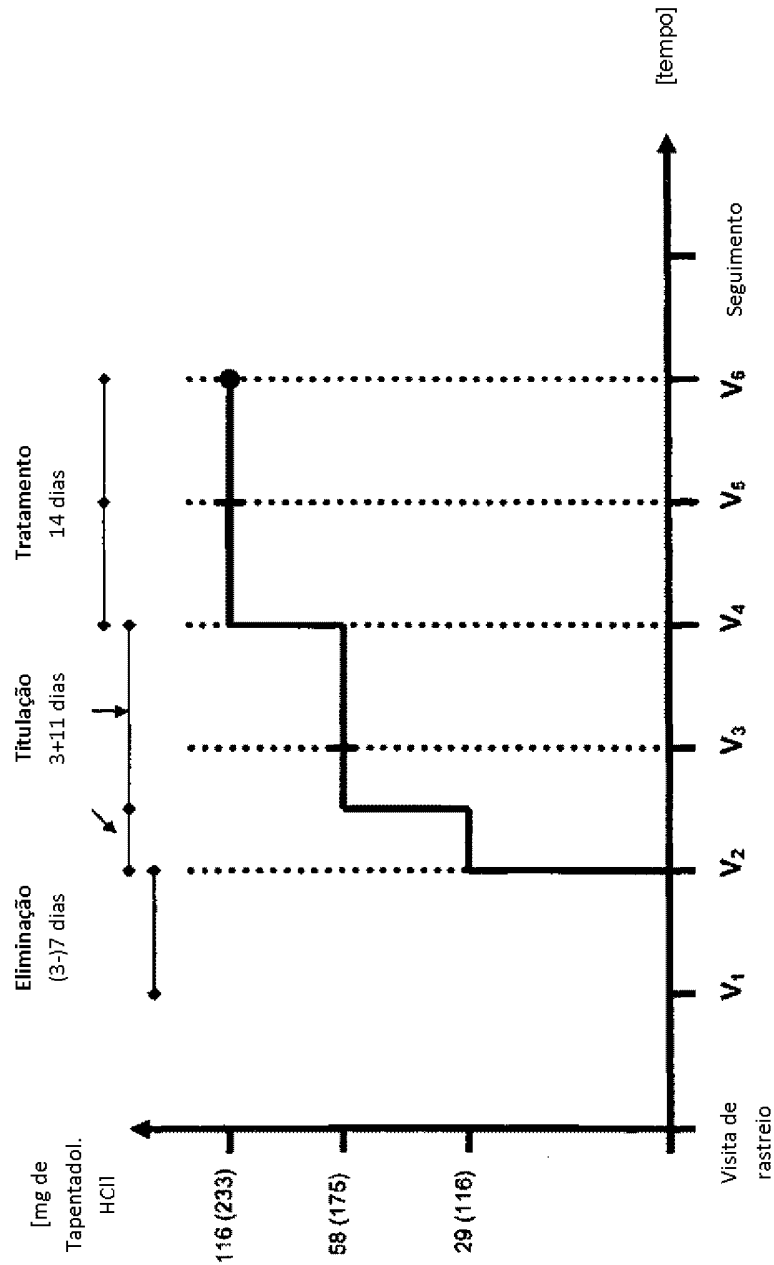


Figura 7



* corresponde a 25 (100); 50 (150); 100 (200) mg de base livre de tapentadol

Figura 8

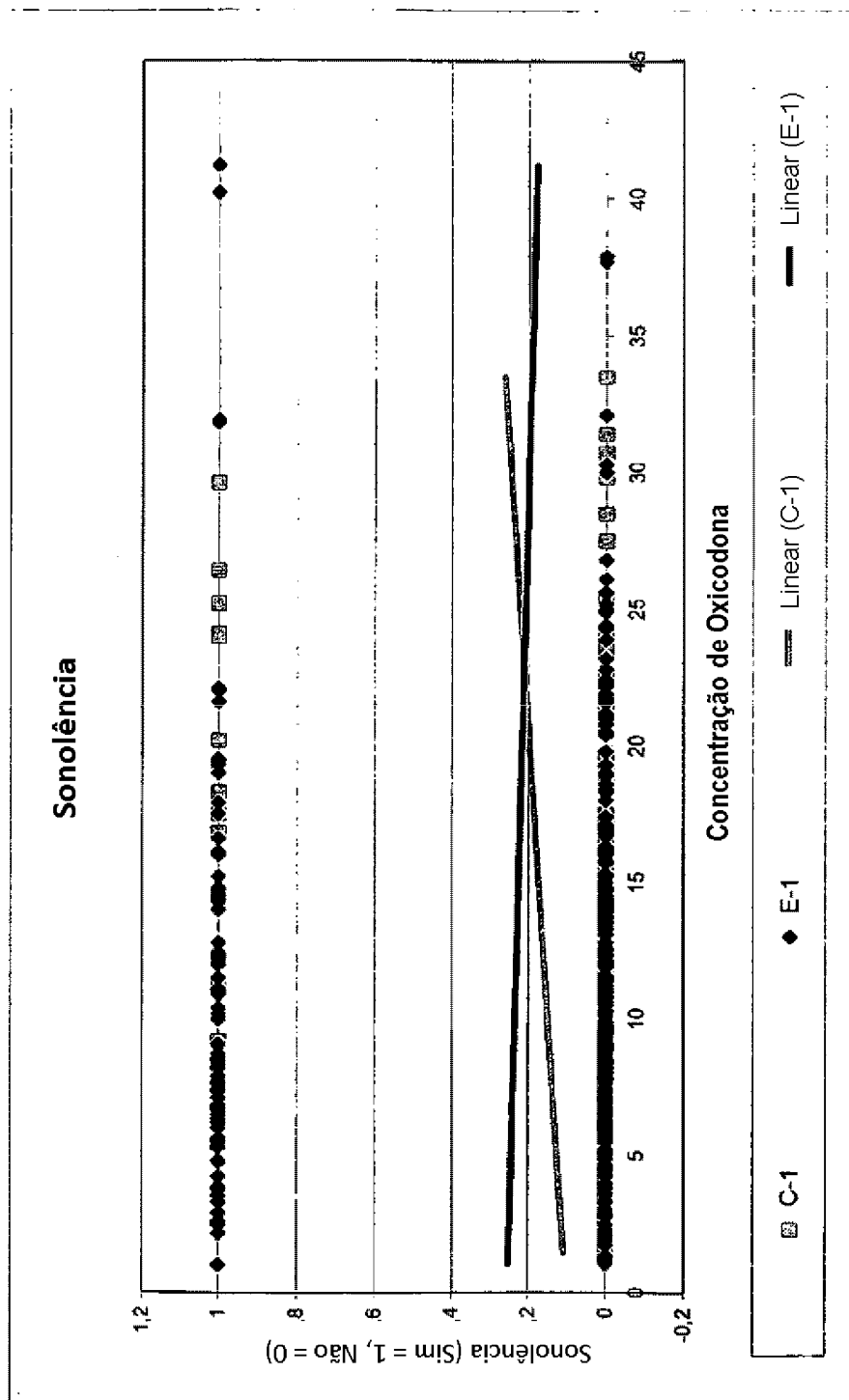


Figura 9A

C-1

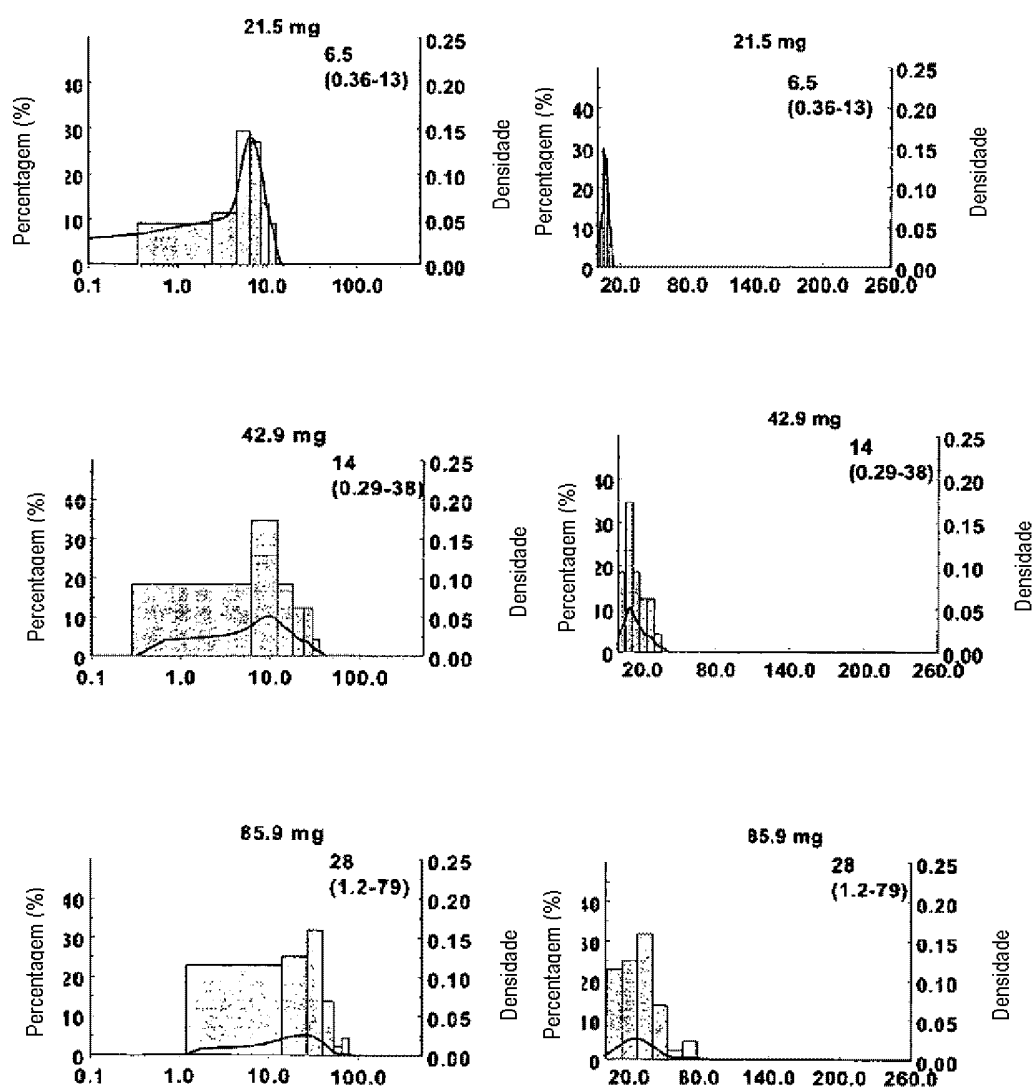


Figura 9B

C-2

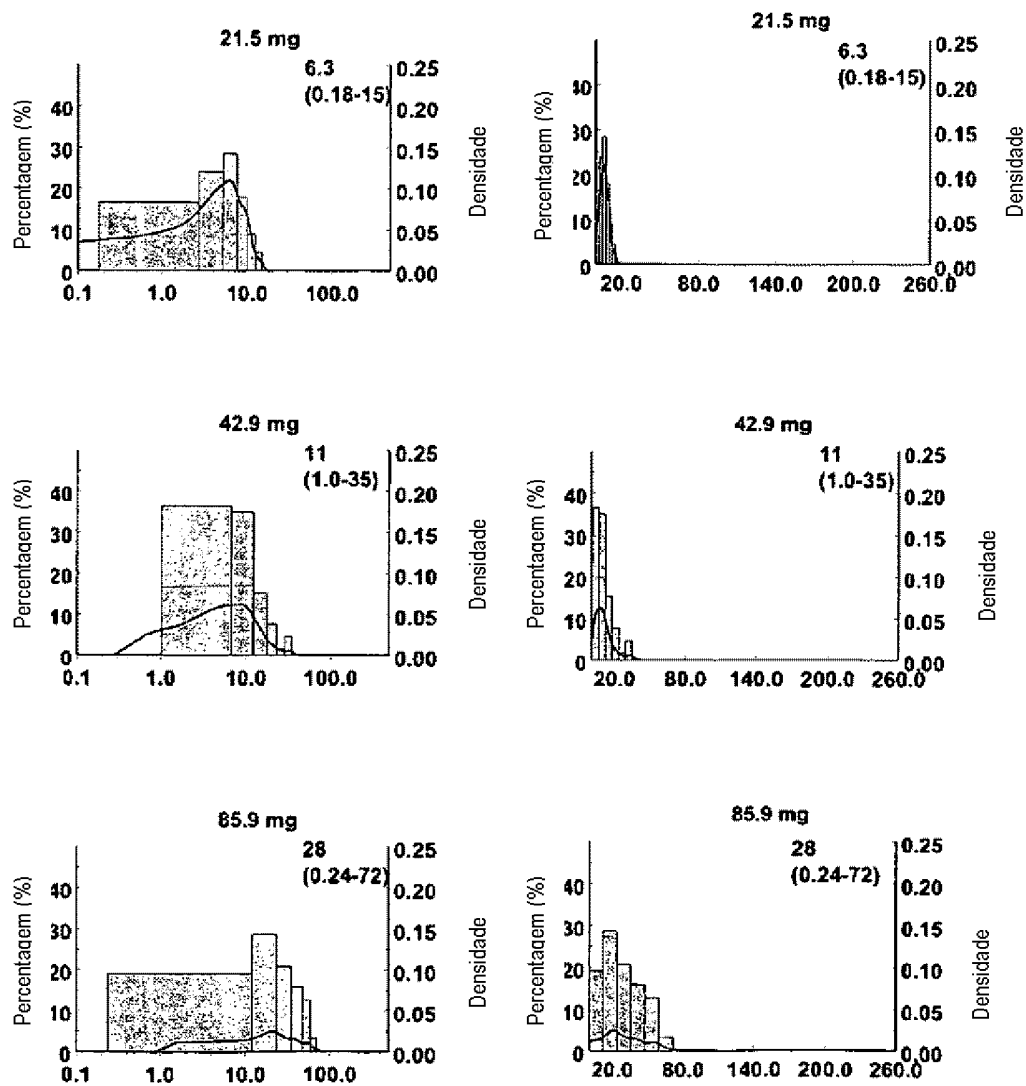


Figura 10A

E-1

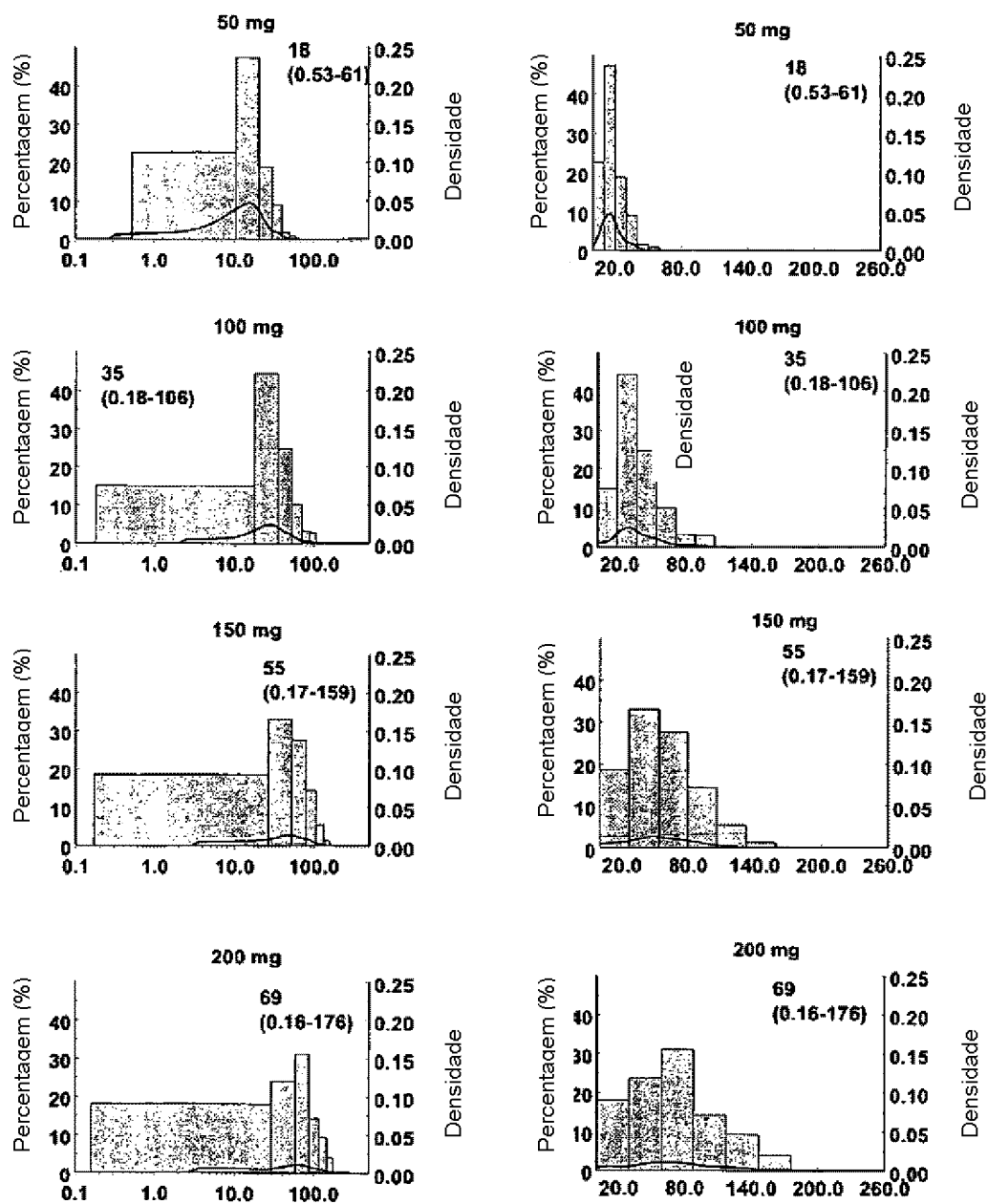


Figura 10B

E-2

