(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 968 510**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2020 E 20160419 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2023 EP 3875077**

(54) Título: **Forma de dosificación que proporciona liberación prolongada de sal de ácido fosfórico de Tapentadol**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.05.2024

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

BERTRAM, ULRIKE;
REINHOLD, ULRICH;
GROSSE, CHRISTIAN y
HARTMANN, CARMEN

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

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

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

DESCRIPCIÓN

Forma de dosificación que proporciona liberación prolongada de sal de ácido fosfórico de Tapentadol

La invención se refiere a un comprimido que proporciona liberación prolongada de Tapentadol, en el que Tapentadol está presente como sal de dihidrogenofosfato. El comprimido tiene propiedades mecánicas satisfactorias, por ejemplo en términos de resistencia al aplastamiento y friabilidad, y se puede preparar en condiciones de formación de comprimido facilitadas en gran medida, especialmente a una fuerza de compresión reducida.

Las comprimidos se forman aplicando una fuerza de compresión a un polvo y consolidando ese polvo para dar lugar a una forma compactada dentro del troquel de una prensa. Dos procesos ocurren simultáneamente cuando se fabrica el comprimido: compactación y compresión. Por definición, la compactación es el aumento de resistencia mecánica del polvo bajo fuerza debido a la consolidación de partículas. Por tanto, la compactación está relacionada con la consolidación y unión de partículas, que tiene un efecto directo sobre la dureza y friabilidad del comprimido. La compresión, por otro lado, se define como la reducción de volumen de polvo bajo fuerza debido al desplazamiento de aire entre partículas. La compresión tiene como resultado una reducción del espacio vacío entre las partículas sólidas, lo que significa una disminución de la porosidad del comprimido (para más detalles, véase, por ejemplo, Y. Qiu y col., Developing Solid Oral Dosage Forms, Pharmaceutical Theory & Practice, 2ª ed., Elsevier, 2017, págs. 940-942).

La fabricación de comprimidos se ve influenciada por una serie de parámetros interdependientes que incluyen

- las propiedades deseadas del comprimido (por ejemplo, resistencia mecánica, variabilidad en peso, tiempo de desintegración, tamaño y forma),

- la naturaleza y cantidad de excipientes del material sólido que se va a conformar en comprimidos, y

- las condiciones de la máquina de formación de comprimidos (por ejemplo, fuerza de compresión, velocidad de formación de comprimidos, tiempo de permanencia del punzón en el troquel, geometría del punzón, material de herramienta, etc.).

En lo que respecta a las propiedades deseadas del comprimido, estas dependen en gran medida de consideraciones farmacológicas, es decir, farmacocinéticas y farmacodinámicas. La potencia del fármaco y la frecuencia de administración prevista determinan la dosis de fármaco a incorporar en el comprimido. Las características de liberación determinan la naturaleza y cantidad de excipientes así como la distribución global de excipientes dentro del comprimido. Por ejemplo, el retardo de la matriz requiere cantidades considerables de material de matriz de liberación prolongada en el que está intercalado el fármaco. Es necesaria una resistencia mecánica suficiente para permitir, por ejemplo, la expulsión de las formas compactadas de los troqueles durante el transcurso del proceso de formación de comprimidos y la liberación de los comprimidos de envases adecuados, tales como blíster.

En lo que se refiere a la naturaleza y cantidad de excipientes, los excipientes en forma de polvo se usan como aglutinantes para la cohesividad, tales como materiales de relleno para la resistencia a la tracción del comprimido, tales como lubricantes para el procesado exitoso de una mezcla o granulación para dar lugar a un comprimido, tales como disgregantes para facilitar la desintegración del comprimido *in vivo,* como materiales de liberación controlada para retardar la disolución, y en ocasiones como deslizantes para coadyuvar mezclas que fluyen de manera escasa. Cada excipiente es de manera predominante elástico, plástico o frágil. Las partículas elásticas se deforman durante la compresión hasta su límite elástico, después de lo cual se fracturan. Antes de alcanzar ese límite de estiramiento, la deformación de los materiales elásticos es reversible. Los polvos elásticos se expanden después de eliminar las fuerzas de compresión (relajación). La deformación plástica mantiene la forma después de eliminar las fuerzas de compresión, y por tanto se deforma sin recuperación para proporcionar una buena unión de partículas. El componente frágil se fractura bajo tensión de compresión cuando la fuerza va más allá de su límite de deformación. Aunque se forma más área superficial después de la fractura por fragilidad, también tiene como resultado más fricción y resistencia al movimiento dentro del troquel durante la compresión. Los excipientes plásticos y frágiles dan lugar a formas físicas y añaden estabilidad a la forma después de la compresión.

En lo que se refiere a las condiciones de la máquina de formación de comprimidos, las máquinas de formación de comprimidos sofisticadas modernas emplean todos los mismos conceptos generales de operación: llenado de troquel, compresión de comprimido, expulsión de comprimido y raspado de mesa. La calidad de la forma compactada depende de la compresión y consolidación de la masa en forma de polvo, descompresión de la forma compacta, expulsión del troquel, y posterior raspado del punzón inferior. Debido a que estas propiedades viscoelásticas dependen del tiempo, tanto la magnitud como la velocidad de aplicación (y liberación) de la fuerza de compresión afectan a la calidad del comprimido.

Se usan punzones de comprimido para comprimir una mezcla o granulación para dar lugar a una dosis unitaria compactada.

En las máquinas de formación de comprimidos por compactación de rodillos (prensas de comprimido rotatorias), en primer lugar, el punzón inferior se rebaja de manera que el dispositivo de alimentación pueda dispensar polvo en un troquel. Un raspador retira el exceso de polvo de manera que la formulación quede nivelada con la parte superior del troquel. La cantidad de polvo en el troquel es el relleno. A continuación, se rebaja el punzón superior en el interior del troquel. Los rodillos de precompresión aplican presión para desairear el relleno del troquel forzando a las partículas a acercarse entre sí. Esto va seguido por los rodillos de compresión principales que aplican fuerza para comprimir el polvo y dar lugar a una forma compactada. A continuación, se levanta el punzón superior del troquel por medio de la leva elevadora superior. A continuación, el punzón inferior es entonces elevado por la leva de expulsión para expulsar la forma compactada fuera del troquel de manera que el raspador pueda retirarla. La compresión permite la unión partícula a partícula con el propósito de preparar un comprimido de suficiente fuerza de cohesión o dureza, todo ello para mantener su forma y aspecto.

En las máquinas de formación de comprimidos de prensa excéntrica (prensas de comprimidos excéntricas), no hay precompresión y la fuerza no se transmite por medio de rodillos de compresión. El principio general de compresión y compactación, no obstante, es muy similar.

Cuando se añade polvo a un troquel, existe espacio entre las partículas. A medida que el polvo experimenta compresión, se muestra que las partículas se consolidan y el relleno de polvo experimenta desaireación. El troquel restringe el movimiento del polvo y proporciona tiempo para la unión cohesiva de las partículas entre sí. Esto va seguido por reordenamiento de partículas, deformación plástica y elástica, y a continuación fragmentación de los componentes frágiles una vez que han excedido su límite de deformación. La presión permite la formación de enlaces entre partículas que proporcionan la resistencia a la tracción de la forma compactada. Después de la expulsión del troquel, la fracción compactada experimenta un tipo de recuperación elástica (relajación), de modo que los materiales elásticos retornan parcialmente a sus formas precomprimidas. La cohesividad de las partículas comprimidas mantiene la forma del material compacto después de la compresión.

Algunas de las características de deformación dependen del tiempo y, por tanto, las características de la máquina pueden tener un efecto importante en el rendimiento de formación de comprimidos. Estas características determinan la velocidad de aplicación de fuerza, tiempo de permanencia (es decir, el tiempo de fuerza de compresión máxima, que depende del diámetro plano del cabezal de punzón y la velocidad tangencial) y la velocidad de descompresión. Típicamente para materiales que experimentan deformación plástica, a medida que aumenta la velocidad de la máquina hay menos tiempo de relajación de tensión.

Los comprimidos deben soportar los rigores de fabricación, envasado, transporte y distribución según Quality Attribute Considerations for Chewable Tablets de FDA, Guidance for Industry, agosto de 2018, los comprimidos masticables deben tener una dureza < 12 kp (~ 19,6 N), mientras que se reconoce que el tamaño y la forma de los comprimidos resultan importantes para determinar la dureza de comprimido aceptable. Por ejemplo, para un comprimido muy pequeño, un valor de dureza de 20 N puede resultar bastante elevado. Además, se recomienda que los comprimidos de disgregación rápida que proporcionan liberación inmediata de fármaco tengan una dureza de aproximadamente 70 a 100 N, mientras que los comprimidos que proporcionan liberación prolongada de fármaco deben tener una dureza de aproximadamente 100 a 200 N. Cuanto más grandes son los comprimidos, más duros deben ser para soportar el desgaste durante la fabricación, envasado, transporte y distribución. Por tanto, con respecto a los comprimidos de liberación prolongada, la dureza de comprimido debe ser de al menos 100 N, preferiblemente de al menos 150 N.

Dentro de determinados límites, la dureza de comprimido es función de la fuerza de compresión; cuanto mayor es la fuerza de compresión, mayor es la dureza de comprimido. Por tanto, para una mezcla de excipientes concreta, a menudo se puede lograr una mayor dureza de comprimido aumentando la fuerza de compresión. No obstante, esto puede requerir simultáneamente una reducción de la velocidad de máquina con el fin de ajustar de manera apropiada el tiempo de permanencia, reduciendo así el rendimiento total de comprimido por hora. Esto se debe a que la unión entre partículas y adhesiva se puede ver afectada no solo por la fuerza de compresión sino también por el tiempo de permanencia del punzón, durante el cual el polvo se comprime en el troquel. El tiempo de permanencia se refiere a la duración de tiempo que el punzón comprime el polvo en el troquel. Es una función de la velocidad de máquina, por lo que una formación de comprimido más rápida deja menos tiempo para que el punzón comprima el polvo en el troquel. La prolongación del tiempo de permanencia proporciona más tiempo para la deformación de partículas, fragmentación para un mayor área superficial, y para la formación de enlaces entre partículas. Al cambiar la fuerza de compresión, también se debe tener en cuenta que esto no solo afecta a la dureza de comprimido. Los comprimidos más duros pueden tener tiempos de desintegración y velocidades de disolución más prolongados. Cuando se encuentra el equilibrio entre la fuerza de compresión y el tiempo de permanencia, se deben considerar los atributos de comprimido (para más detalles, véase, por ejemplo , M. T. Ende y col., Chemical Engineering In The Pharmaceutical Industry, Drug

Product Design, Development, and Modeling, 2a ed., Wiley, 2019, pp. 228-232; J. Swarbrick, M. Bogda, Encylopedia of Pharmaceutical Technology, 3ª ed., Informa Healthcare, 2007, Tablet Compression: Machine Theory, design, and Process Troubleshooting, 3611-2629).

Por tanto, el aumento de la fuerza de compresión con el fin de mejorar la dureza de comprimido puede requerir la reducción de velocidad de máquina dando como resultado desventajas económicas debido a producción reducida.

Además, las fuerzas de compresión no se pueden aumentar *ad ultimo* debido a las propiedades de material (restricciones de herramientas). La resistencia al mecanizado de los comprimidos es una función del tamaño, forma y peso del relleno de los comprimidos. Por tanto, diversas formas y tamaños de comprimido permiten fuerzas de compresión máximas inferiores a 10 kN. En consecuencia, las máquinas de formación de comprimidos que están equipadas con punzones de tamaño y forma tales que ya operan a fuerzas de compresión próximas a su fuerza de mecanizado máxima y en estas condiciones, hay poco espacio para aumentar la fuerza de compresión con el fin de aumentar la dureza de comprimido (para más detalles véase, por ejemplo, L. L. Augsburger y col., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, 3ª ed., informa healthcare, 2008, págs. 26-30; págs. J. Zheng, Formulation and Analytical Development for Low-Dose Oral Drug Products, 2009, 150-155).

Se conocen diversos comprimidos que contienen Tapentadol a partir de la técnica anterior.

El documento WO 2003/035054 A1 se refiere a una formulación farmacéutica que se caracteriza por la liberación retardada de Tapentadol HCl en una matriz con liberación retardada del principio activo. Dicha matriz contiene entre un 1 y un 80 % en peso de al menos un polímero hidrófilo o hidrófobo como agente formador de matriz farmacéuticamente aceptable. Los gránulos se prensaron en una prensa excéntrica EKO (Korsch) hasta obtener comprimidos oblongos de tamaño 6 x 15 mm con una muesca de rotura.

El documento EP 2 942 054 A1 se refiere a una formulación farmacéutica de liberación lenta que contiene Tapentadol HCl en una matriz de liberación lenta, en el que la matriz contiene entre un 15 y un 50 % en peso de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos saturados con una longitud de cadena entre 16 y 22 átomos de carbono o una mezcla de los mismos. Se investigó la influencia de la fuerza de compresión y las dimensiones de comprimido sobre la dureza y el comportamiento en disolución del comprimido. A una fuerza constante de 27 kN se pudo conseguir una dureza de comprimido de únicamente 53 a 79 N, mientras que las fuerzas más bajas proporcionaron una dureza de comprimido aún más pobre.

El documento WO 2008/051617 A2 se refiere a un método para producir una composición de gránulos secos que comprende comprimir una composición farmacéutica a una dureza de 800 a 900 kPa para producir una o más piezas de extrusión, y moler la una o más piezas de extrusión con un dispositivo de granulación oscilante para formar gránulos. La formulación farmacéutica a modo de ejemplo contiene Tapentadol HCl, hipromelosa, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. Las Figuras 7 a 9 muestran la influencia de la fuerza de compresión sobre la dureza de comprimido. A fuerzas de compresión de 2000 a 3000 libras (~8,9 a ~13,3 kN), se obtuvieron comprimidos que tenían una dureza de aproximadamente 7 a 20 kp (-69 a -196 N).

El documento WO 2015/014980 A1 divulga una composición farmacéutica que comprende (a) HCl de Tapentadol disuelto, (b) disolvente orgánico con un punto de ebullición de 110° a 350° C, y (c) vehículo sólido. Si se aplica una prensa rotatoria para la fabricación de los comprimidos, la fuerza de compresión principal puede variar de 1 a 50 kN, preferiblemente de 3 a 40 kN. Los comprimidos resultantes pueden tener una dureza de 30 a 400 N, más preferiblemente de 50 a 250 N, de forma particularmente preferida de 30 a 180 N, más preferiblemente de 40 a 150 N.

D. V. Reddy y col., Journal of Pharmacy Research 2014. 8(10), 1368-1374 informa sobre la fabricación de comprimidos de liberación prolongada de Tapentadol HCl usando combinaciones de polímero hidrófilo-hidrófobo fabricadas por granulación en húmedo.

S. M. Afzal y col., Int J A PS BMS 2017, 6(1), 1-21 se refiere a la preparación de comprimidos de matriz de liberación sostenida de Tapentadol HCl por técnica de sinterización.

S. K. Paramasivan y col., GSC Biological and Pharmaceutical Sciences, 2018, 04(03), 042-048 se refiere a comprimidos que comprenden Tapentadol fabricados por compresión directa en una máquina de compresión de comprimidos rotatoria.

Los comprimidos conocidos que contienen Tapentadol no son satisfactorios en todos los aspectos, especialmente porque la compresión de los comprimidos de los materiales de partida requiere fuerzas de compresión considerables con el fin de lograr una resistencia mecánica satisfactoria, por ejemplo dureza.

Sería deseable proporcionar formas de dosificación oral de Tapentadol que sean fáciles de fabricar y no requieran, por ejemplo, etapas de termoconformación o múltiples etapas de revestimiento. Las formas de dosificación oral se deben proporcionar preferiblemente en forma de comprimidos, preferiblemente comprimidos monolíticos, es decir, no deben requerir la preparación de una multitud de partículas. La preparación de las formas de dosificación oral debe ser posible en un equipo convencional a escala industrial de alto rendimiento, preferiblemente mediante compresión de mezclas de polvo que posiblemente impliquen granulación (granulación seca o granulación húmeda), preferiblemente, no obstante, mediante compresión directa de mezclas de polvo.

Existe una demanda de formulaciones de Tapentadol que se puedan comprimir para dar lugar a comprimidos por medio de máquinas convencionales de formación de comprimidos a velocidades de máquina elevadas que proporcionen propiedades de comprimido satisfactorias, especialmente con respecto a dureza, y permitan una amplia variación de tamaños y formas de comprimido sin alcanzar los límites de resistencia de la herramienta del equipo convencional de formación de comprimidos.

Es un objetivo de la invención proporcionar formas de dosificación farmacéuticas que tengan ventajas en comparación con las formas de dosificación farmacéuticas de la técnica anterior.

Este objetivo se ha logrado por medio de la materia objeto de las reivindicaciones de patente.

Compendio de la invención

La invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1. La forma de dosificación farmacéutica es un comprimido y comprende Tapentadol para administración oral dos veces al día; en el que Tapentadol está presente como una sal con ácido fosfórico, que es una forma cristalina y/o forma amorfa de la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol, un solvato, un agente que no es solvato, y/o un polimorfo del mismo; en el que la forma de dosificación proporciona liberación prolongada de Tapentadol; y en el que la dosis equivalente en peso de Tapentadol que está presente en la forma de dosificación farmacéutica está dentro del intervalo de 10 a 300 mg basado en la base libre de Tapentadol (M_r = 221,3 g/mol).

Se ha encontrado sorprendentemente que las sales de Tapentadol con ácido fosfórico (H_3PO_4) son particularmente útiles para formas de dosificación farmacéuticas que proporcionan liberación prolongada de Tapentadol. Se ha encontrado sorprendentemente que, en comparación con clorhidrato de Tapentadol convencional, la preparación de comprimidos prensados que comprenden sales de Tapentadol con ácido fosfórico requiere fuerzas de compresión significativamente reducidas con el fin de lograr la resistencia a la rotura objetivo deseada de los comprimidos. Este efecto no depende del tamaño de partícula de la sal de Tapentadol con ácido fosfórico, ni de la forma polimórfica de la sal de Tapentadol con ácido fosfórico. Además, este efecto también se observa con diversos excipientes diferentes, es decir, se puede atribuir a las propiedades de la sal de Tapentadol con ácido fosfórico como tal.

Se conocen sales de Tapentadol con ácido fosfórico, por ejemplo, de los documentos WO 2010/096045, WO 2012/010316 A1, WO 2012/051246 A1 y WO 2017/182438 A1. No obstante, ninguna de estas referencias se refiere a la reducción de fuerzas de compresión con el fin de lograr una resistencia a la rotura objetivo deseada de los comprimidos.

También se conocen formas de dosificación que proporcionan una liberación prolongada de Tapentadol, por ejemplo, a partir del documento WO 03/035053 A1, WO 2006/002886 A1 y WO 2009/092601 A1 . No obstante, ninguna de estas referencias se refiere a la reducción de las fuerzas de compresión con el fin de lograr una resistencia a la rotura objetivo deseada de los comprimidos.

Según las instrucciones de uso, los comprimidos comerciales de Tapentadol Palexia® retard contienen Tapentadol como sal de clorhidrato, mientras que el núcleo de comprimido contiene adicionalmente hipromelosa, celulosa microcristalina, dióxido de silicio altamente disperso y estearato de magnesio. De este modo, los comprimidos de Palexia® retard contienen una matriz de liberación prolongada de hipromelosa. Los núcleos de los comprimidos están revestidos con una composición que comprende hipromelosa, lactosa monohidrato, talco, macrogol 6000 y colorantes. Estos comprimidos son según el documento WO 03/035053 A1 y con los ejemplos comparativos contenidos en el presente documento en la sección experimental.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el espectro de XRPD de dihidrogenofosfato de Tapentadol (forma mixta) obtenido según el Ejemplo 1.1.

La Figura 2 muestra el espectro de XRPD de dihidrogenofosfato de Tapentadol semihidratado obtenido según el Ejemplo 1.4.

La Figura 3 muestra el diagrama DSC de dihidrogenofosfato de Tapentadol semihidratado (forma mixta) obtenido según el Ejemplo 1.4.

La Figura 4 muestra el espectro de XRPD de dihidrogenofosfato de Tapentadol anhidro (forma mixta) obtenido según el Ejemplo 1.6.

La Figura 5 muestra el diagrama DSC de dihidrogenofosfato de Tapentadol anhidro obtenido según el Ejemplo 1.6.

La Figura 6 muestra tres fotografías de diferentes tamaños de partícula de la sal de Tapentadol con ácido fosfórico (la Figura 6A muestra partículas relativamente finas, la Figura 6B partículas relativamente gruesas) y de la sal de Tapentadol con ácido clorhídrico (Figura 6C).

Descripción detallada de la invención

La invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1. La forma de dosificación farmacéutica es un comprimido y comprende Tapentadol para administración oral dos veces al día; en el que Tapentadol está presente como una sal con ácido fosfórico, que es una forma cristalina y/o forma amorfa de la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol, un solvato, un agente que no es solvato, y/o un polimorfo del mismo; en el que la forma de dosificación proporciona liberación prolongada de Tapentadol; y en el que la dosis equivalente en peso de Tapentadol que está presente en la forma de dosificación farmacéutica está dentro del intervalo de 10 a 300 mg basado en la base libre de Tapentadol.

Tapentadol, es decir (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, es un analgésico sintético de acción central que es eficaz en el tratamiento del dolor de moderado a grave, agudo o crónico. La síntesis de la base libre de Tapentadol se conoce, por ejemplo, a partir del documento EP-A 693 475.

La forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene Tapentadol como sal con ácido fosfórico, que es una forma cristalina y/o forma amorfa de la sal dihidrogenofosfato de Tapentadol, un solvato, un agente que no es solvato, y/o un polimorfo del mismo. Aunque se contempla que la forma de dosificación farmacéutica según la invención puede contener mezclas de diferentes sales de Tapentadol o mezclas de sal(es) con la base libre de Tapentadol (por ejemplo, la forma no salina de Tapentadol), preferiblemente la cantidad total de Tapentadol que está presente en la forma de dosificación farmacéutica está presente como una sal con ácido fosfórico.

La sal de Tapentadol con ácido fosfórico es la sal dihidrogenofosfato de Tapentadol, que puede estar opcionalmente solvatada (por ejemplo, hidratada) o no solvatada (por ejemplo, anhidra). Preferiblemente, la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol está seleccionada entre el grupo que consiste en una sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol no solvatada, una sal dihidrogenofosfato de Tapentadol anhidra, una sal dihidrogenofosfato de Tapentadol solvatada , una sal dihidrogenofosfato de Tapentadol hidratada , y cualquier mezcla de los anteriores. La sal de Tapentadol puede estar presente en forma de polimorfo individual o como una mezcla de diferentes polimorfos en cualquier proporción de mezcla.

En una realización preferida, la sal de Tapentadol con ácido fosfórico es la sal de dihidrogenofosfato que está presente en forma cristalina esencialmente pura de la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol semihidratada.

En una realización preferida, la sal de Tapentadol con ácido fosfórico es la sal de dihidrogenofosfato que está presente en forma cristalina esencialmente pura de la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol anhidra.

En una realización preferida, la sal de Tapentadol con ácido fosfórico es una sal de dihidrogenofosfato cristalina que tiene picos de difracción de rayos X en forma de polvo característicos a 5,1, 14,4, 17,7, 18,3 y 21,0 grados 2Θ (± 0,2 grados 2Θ); preferiblemente se caracteriza por uno o más picos de difracción de XRPD adicionales a 8,7, 17,6, 20,3, 22,1 y/o 23,4 grados 2Θ (± 0,2 grados 2Θ). Alternativamente, la sal de dihidrogenofosfato cristalina se puede caracterizar por el(los) pico(s) de difracción de XRPD en grados 2Θ ± 0,2 grados 2Θ (intensidad %): 5,1 (100), 8,7 (10), 10,1 (1), 12,5 (3), 13,4 (4), 14,4 (37), 15,3 (4), 17,6 (12), 17,7 (15), 18,3 (27), 19,1 (7), 20,3 (11), 21,0 (25), 21,6 (9), 22,1 (18), 23,4 (14), 24,8 (7), 25,0 (17), 25,3 (12), 26,0 (9), 26,5 (7), 26,8 (9), 28,0 (5), 28,4 (4), 28,9 (10), 29,2 (6), 29,4 (4) y 29,6 (2). Alternativamente, la sal de dihidrogenofosfato cristalina se puede caracterizar por el(los) pico(s) de difracción de XRPD en grados 2Θ ± 0,2 grados 2Θ: 5,1, 8,7, 10,1, 12,5, 13,4, 14,4, 15,3, 17,6, 17,7, 18,3, 19,1, 20,3, 21,0, 21,6, 22,1, 23,4, 24,8, 25,0 y 25,3.

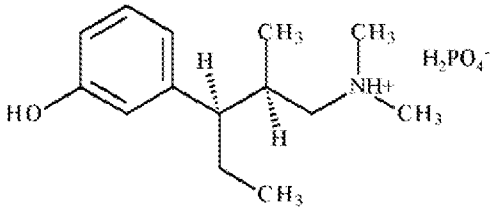
En una realización preferida, la sal de Tapentadol con ácido fosfórico es una sal de dihidrogenofosfato cristalina que tiene picos de difracción de rayos X en forma de polvo característicos a 5,1, 14,3, 17,6, 18,5 y 21,1 grados 2Θ (± 0,2 grados 2Θ); preferiblemente se caracteriza por uno o más picos de difracción de XRPD adicionales a 8,9, 20,5, 22,4 y 23,5 y/o 24,3 grados 2Θ (± 0,2 grados 2Θ). Alternativamente, la sal de dihidrogenofosfato cristalina se puede caracterizar por el(los) pico(s) de difracción de XRPD en grados 2Θ ± 0,2 grados 2Θ (intensidad %): 5,1 (100), 8,9 (3), 12,4 (5), 13,5 (4), 14,3 (42), 15,2 (4), 17,6 (21), 18,5 (18), 19,1 (7), 20,5 (14),

21,1 (28), 21,7 (9), 22,4 (14), 23,5 (15), 24,3 (6), 24,9 (19), 25,1 (16), 25,8 (3), 26,2 (12), 26,4 (13), 26,7 (5), 27,3 (2), 28,2 (5), 28,8 (8), 29,1 (11), 29,4 (5) y 29,6 (5). Alternativamente, la sal de dihidrogenofosfato cristalina se puede caracterizar por el(los) pico(s) de difracción de XRPD en grados 2Θ ± 0,2 grados 2Θ: 5,1, 8,9, 12,4, 13,5, 14,3, 15,2, 17,6, 18,5, 19,1 , 20,5, 21,1 , 21,7, 22,4, 23,5, 24,3, 24,9 y 25,1.

Preferiblemente, la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol tiene un tamaño promedio de partícula, expresado como media superficial D[3,2] (Diámetro Medio de Sauter) y determinado por difracción láser en el modo seco según ISO 13320:2020, dentro del intervalo de 5,0 a 500 µm, preferiblemente 50±40 µm, o 75±40 µm, o 100±40 µm, o 125±40 µm, o 150±40 µm, o 175±40 µm, o 200±40 µm, o 225±40 µm, o 250±40 µm, o 275±40 µm, o 300±40 µm, o 325±40 µm, o 350±40 µm, o 375±40 µm, o 400±40 µm, o 425±40 µm, o 450±40 µm.

En una realización preferida, la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol está presente en forma cristalina. En otra realización preferida, la sal de Tapentadol con ácido fosfórico está presente en forma amorfa. Se contempla además que la forma de dosificación farmacéutica pueda contener mezclas de sal cristalina de Tapentadol con ácido fosfórico, con sal amorfa de Tapentadol con ácido fosfórico en cualquier proporción de mezcla. De manera esencialmente preferida, la cantidad total de sal de Tapentadol con ácido fosfórico que está presente en la forma de dosificación farmacéutica es cristalina.

Para los fines de la memoria descriptiva, la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol se debe considerar como sal de adición de ácido de 1 mol de ácido ortofosfórico a 1 mol de Tapentadol. Se piensa que un protón de ácido ortofosfórico (H_3PO_4) protona el grupo amino de Tapentadol formando de este modo un ion amonio, mientras que el resto de ácido ortofosfórico, es decir, el anión dihidrogenofosfato ($H_2PO_4^-$), forma el contraión:



Para los fines de la memoria descriptiva, la referencia a "Tapentadol" incluye sal de Tapentadol con ácido fosfórico, que es una forma cristalina y/o forma amorfa de la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol, un solvato, un agente que no es solvato y/o un polimorfo del mismo.

La sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol puede estar presente en forma de cualquier solvato, por ejemplo, hidrato, agente que no es solvato, por ejemplo forma anhidra, y forma polimórfica, por ejemplo, cualquier forma cristalina y/o forma amorfa. Con respecto a estas formas y su preparación, se hace referencia al documento WO 2012/010316 A1 y al documento WO 2017/182438 A1.

La dosis equivalente en peso de Tapentadol que está presente en la forma de dosificación farmacéutica según la invención está dentro del intervalo de 10 a 300 mg, basándose en la base libre de Tapentadol, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg o 250 mg. La base libre de Tapentadol (es decir, la molécula libre) tiene un peso molecular de 221,3 g/mol. Por tanto, 10 mg de la base libre de Tapentadol corresponden a 0,0452 mmol, mientras que 300 mg de la base libre de Tapentadol corresponden a 1,3556 mmol. Por tanto, en otras palabras, la forma de dosificación farmacéutica contiene una dosis molar equivalente de Tapentadol dentro del intervalo de 0,0452 a 1,3556 mmol.

La sal de clorhidrato de Tapentadol (anhidro) tiene un peso molecular de 257,8 g/mol, mientras que la sal dihidrogenofosfato de Tapentadol (anhidro) tiene un peso molecular de 319,3 g/mol. Por tanto, cuando la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene, por ejemplo, una dosis equivalente en peso de 100 mg basada en la base libre de Tapentadol (0,4518 mmol), contiene realmente 144,3 mg de sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol (0,4518 mmol).

A menos que se indique expresamente lo contrario, la información de dosis de Tapentadol se expresa como peso equivalente en relación a la base libre de Tapentadol, es decir, la forma no salina, la forma no solvatada, la forma no cocristalina y la forma no agregada de Tapentadol con cualesquiera otras moléculas. Se contempla que la forma de Tapentadol que está realmente presente en la forma de dosificación farmacéutica, es decir, la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol, puede estar presente en forma de cualquier polimorfo y/o solvato y/o cocristal y/o cualquier otro agregado de dicha sal con otras moléculas.

A menos que se indique expresamente lo contrario, todos los porcentajes son porcentajes en peso, en relación al peso total de la forma de dosificación farmacéutica. Cuando la forma de dosificación farmacéutica está revestida, el peso de revestimiento se incluye en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

Aunque se contempla que además de Tapentadol la forma de dosificación farmacéutica según la invención pueda contener principios farmacológicamente activos adicionales, preferiblemente Tapentadol es el único principìo farmacológicamente activo que está presente en la forma de dosificación farmacéutica.

Preferiblemente, Tapentadol está homogéneamente distribuido en la forma de dosificación farmacéutica según la invención.

La forma de dosificación farmacéutica según la invención está destinada a administración oral, preferiblemente mediante ingestión de la forma de dosificación farmacéutica de una vez. Por tanto, la forma de dosificación farmacéutica según la invención preferiblemente no está destinada a administración bucal o sublingual, donde la forma de dosificación farmacéutica estaría destinada a permanecer dentro de la cavidad oral.

La forma de dosificación farmacéutica según la invención está destinada a administración dos veces al día. Por tanto, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene un 50 % de la dosis diaria de Tapentadol que se pretende administrar con el fin de producir el efecto terapéutico deseado.

La administración dos veces al día puede transcurrir a intervalos de aproximadamente cada 12 horas, aunque dicho régimen no se debe seguir de forma estricta. A los efectos de la memoria descriptiva, las dos administraciones diarias también abarcan cualquier régimen de administración en el que se administren dos formas de dosificación farmacéutica según la invención durante un período de aproximadamente 24 horas, en el que las dos administraciones deben estar separadas entre sí al menos 4 horas, preferiblemente al menos 8 horas.

La forma de dosificación farmacéutica según la invención proporciona liberación prolongada de Tapentadol. A los efectos de la memoria descriptiva, liberación prolongada significa que no es liberación inmediata. La liberación prolongada incluye liberación controlada, liberación retardada, liberación ampliada, liberación gradual, liberación de acción repetida, liberación sostenida y liberación uniformemente sostenida. Preferiblemente, "liberación prolongada" significa una liberación con una velocidad de liberación reducida, para obtener un efecto terapéutico íntegro, con el fin de reducir los efectos tóxicos o para algún otro propósito terapéutico.

La liberación prolongada puede estar basada en diferentes tecnologías que son conocidas por el experto. Según la invención, la liberación prolongada se basa en una matriz de liberación prolongada que comprende como material de matriz de liberación prolongada hidroxipropilmetilcelulosa en la cual se intercala Tapentadol.

Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención después de administración oral proporciona niveles plasmáticos de Tapentadol que proporcionan alivio del dolor (analgesia) durante al menos 6 horas, preferiblemente al menos 8 horas, más preferiblemente al menos 10 horas, más preferiblemente al menos 12 horas.

Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención proporciona un perfil de disolución *in vitro*, cuando se mide por medio del método USP Paddle a 50 rpm en 900 ml de tampón de fosfato acuoso a pH 6,8 a 37 °C, en el que

- después de 0,5 horas un 20±20 % en peso; preferiblemente un 20±15 % en peso; más preferiblemente un 20±10 % en peso;

- después de 4 horas un 60±20 % en peso; preferiblemente un 60±15 % en peso; más preferiblemente un 60±10 % en peso; y

- después de 12 horas al menos un 60 % en peso; preferiblemente al menos un 70 % en peso; más preferiblemente al menos un 80 % en peso

del componente de Tapentadol que estaba originalmente presente en la forma farmacéutica se ha liberado.

Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención proporciona un perfil de disolución *in vitro*, cuando se mide por el método USP Paddle a 50 rpm en 900 ml de tampón de fosfato acuoso a pH 6,8 a 37 °C, en el que

- después de 1 hora un 25±15 % en peso; preferiblemente un 25±10 % en peso; más preferiblemente un 25±5,0 % en peso;

- después de 2 horas un 35±20 % en peso; preferiblemente un 35±10 % en peso; más preferiblemente un 35±5,0 % en peso;

- después de 4 horas un 50±20 % en peso; preferiblemente un 50±10 % en peso; más preferiblemente

un 50±5,0 % en peso;

- después de 8 horas un 80±20 % en peso; preferiblemente un 80±10 % en peso; más preferiblemente un 80±5,0 % en peso;

del componente de Tapentadol que estaba originalmente presente en la forma farmacéutica se ha liberado.

Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención proporciona un perfil de disolución *in vitro*, cuando se mide por el método USP Paddle a 50 rpm en 900 ml de tampón de fosfato acuoso a pH 4,5 a 37 °C, en el que

- después de 0,5 horas un 20±20 % en peso; preferiblemente un 20±15 % en peso; más preferiblemente un 20±10 % en peso;

- después de 4 horas un 60±20 % en peso; preferiblemente un 60±15 % en peso; más preferiblemente un 60±10 % en peso; y

- después de 12 horas al menos un 60 % en peso; preferiblemente al menos un 70 % en peso; más preferiblemente al menos un 80 % en peso

del componente de Tapentadol que estaba originalmente presente en la forma farmacéutica se ha liberado.

Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención proporciona un perfil de disolución *in vitro*, cuando se mide por el método USP Paddle a 50 rpm en 900 ml de tampón de fosfato acuoso a pH 4,5 a 37 °C, en el que

- después de 1 hora un 25±15 % en peso; preferiblemente un 25±10 % en peso; más preferiblemente un 25±5,0 % en peso;

- después de 2 horas un 35±20 % en peso; preferiblemente un 35±10 % en peso; más preferiblemente un 35±5,0 % en peso;

- después de 4 horas un 50±20 % en peso; preferiblemente un 50±10 % en peso; más preferiblemente un 50±5,0 % en peso;

- después de 8 horas un 80±20 % en peso; preferiblemente un 80±10 % en peso; más preferiblemente un 80±5,0 % en peso;

del componente de Tapentadol que estaba originalmente presente en la forma farmacéutica se ha liberado.

Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención proporciona un perfil de disolución *in vitro*, cuando se mide por el método USP Paddle a 50 rpm en 900 ml de HCl 0,1 N a pH 1,0 y 37 ºC, en el que

- después de 0,5 horas un 20±20 % en peso; preferiblemente un 20±15 % en peso; más preferiblemente un 20±10 % en peso;

- después de 4 horas un 60±20 % en peso; preferiblemente un 60±15 % en peso; más preferiblemente un 60±10 % en peso; y

- después de 12 horas al menos un 60 % en peso; preferiblemente al menos un 70 % en peso; más preferiblemente al menos un 80 % en peso

del componente de Tapentadol que estaba originalmente presente en la forma farmacéutica se ha liberado.

Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención proporciona un perfil de disolución *in vitro*, cuando se mide por el método USP Paddle a 50 rpm en 900 ml de HCl 0,1 N a pH 1,0 y 37 ºC, en el que

- después de 1 hora un 25±10 % en peso; preferiblemente un 25±10 % en peso; más preferiblemente un 25±5,0 % en peso;

- después de 2 horas un 40±30 % en peso; preferiblemente un 40±10 % en peso; más preferiblemente un 40±5,0 % en peso;

- después de 4 horas un 60±20 % en peso; preferiblemente un 60±10 % en peso; más preferiblemente un 60±5,0 % en peso; y

- después de 8 horas un 80±20 % en peso; preferiblemente un 80±10 % en peso; más preferiblemente un 80±5,0 % en peso;

del componente de Tapentadol que estaba originalmente presente en la forma farmacéutica se ha liberado.

Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención proporciona resistencia contra la descarga de dosis inducida por etanol.

Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención proporciona una disolución *in vitro* más lenta de Tapentadol en medio acuoso que contiene etanol que en medio acuoso que no contiene etanol.

Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención proporciona una disolución más lenta de Tapentadol en HCl 0,1 N que contiene un 5,0 % en volumen de etanol (pH 1,0) que en HCl 0,1 N que no contiene un 5,0 % en volumen de etanol (pH 1,0), en cada caso cuando se mide por medio del método de USP Paddle a 50 rpm en 900 ml a 37 °C.

Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención proporciona una disolución más lenta de Tapentadol en HCl 0,1 N que contiene un 20 % en volumen de etanol (pH 1,0) que en HCl 0,1 N que no contiene 20 % en volumen de etanol (pH 1,0), en cada caso cuando se mide por medio del método de USP Paddle a 50 rpm en 900 ml a 37 °C.

Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención proporciona una disolución más lenta de Tapentadol en HCl 0,1 N que contiene un 40 % en volumen de etanol (pH 1,0) que en HCl 0,1 N que no contiene un 40 % en volumen de etanol (pH 1,0), en cada caso cuando se mide por medio del método de USP Paddle a 50 rpm en 900 ml a 37 °C.

En realizaciones preferidas de la forma de dosificación farmacéutica según la invención, la dosis equivalente en peso de Tapentadol que está presente en la forma de dosificación farmacéutica asciende a 25 mg, 50 mg o 100 mg, en cada caso basándose en la base libre de Tapentadol. Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención tiene un peso total dentro del intervalo de 150 a 750 mg.

En realizaciones preferidas de la forma de dosificación farmacéutica según la invención, la dosis equivalente en peso de Tapentadol que está presente en la forma de dosificación farmacéutica asciende a 150 mg, 200 mg o 250 mg, en cada caso basándose en la base libre de Tapentadol. Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención tiene un peso total dentro del intervalo de 300 a 1200 mg.

Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención comprende uno, dos o más excipientes fisiológicamente aceptables.

Los excipientes farmacéuticos son conocidos por el experto en la materia (véase, por ejemplo R. C. Rowe y col., Handbook of Pharmaceutical Excipients, Pharmaceutical Press; 6ª edición 2009; E.-M. Hoepfner y col., Fiedler-Encyclopedia of Excipients, Edition Cantor, 6.ª edición, 2008). Para los fines de la memoria descriptiva, un "excipiente farmacéutico" se debe considerar preferiblemente como cualquier sustancia farmacológicamente inactiva utilizada típicamente como vehículo para los principios activos de un medicamento. El excipiente farmacéutico puede tener un efecto fisiológico, por ejemplo, como una vitamina, pero no un efecto farmacológico, como un fármaco. Los ejemplos típicos de excipientes farmacéuticos incluyen antiadherentes, aglutinantes, materiales de revestimiento, disgregantes, materiales de relleno, diluyentes, aromatizantes, colorantes, deslizantes, lubricantes, conservantes, sorbentes, tensioactivos, edulcorantes, colorantes, pigmentos y similares.

Cualquiera de los excipientes anteriores se puede dividir en subgrupos. Por ejemplo, los conservantes se pueden dividir en antioxidantes, tampones, sustancias antimicrobianas y similares; mientras que los aglutinantes se pueden dividir en aglutinantes de disolución y aglutinantes secos. Diversos excipientes exhiben simultáneamente diferentes propiedades de manera que pueden servir para diferentes propósitos. Por ejemplo, polietilenglicol se puede usar como aglutinante, plastificante y similares.

Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención, preferiblemente la matriz de liberación prolongada, comprende un aglutinante.

Preferiblemente, el aglutinante está seleccionado entre el grupo que consiste en celulosa, silicatos de magnesio-aluminio (por ejemplo, bentonita), mono-, oligo- y polisacáridos (por ejemplo, dextrosa, lactosa, manosa), alcoholes de azúcar (por ejemplo, lactitol, manitol), almidones (por ejemplo, almidón pregelatinizado, almidón hidrolizado, almidón modificado), fosfato de calcio, polivinilpirrolidona, y copolímeros de vinilpirrolidona/acetato de vinilo; preferiblemente celulosa microcristalina; más preferiblemente celulosa microcristalina silicificada.

Preferiblemente, el contenido en peso de aglutinante es al menos un 5,0 % en peso, más preferiblemente al menos un 10 % en peso, aún más preferiblemente al menos un 15 % en peso, aún más preferiblemente al menos un 20 % en peso, incluso más preferiblemente al menos un 25 % en peso, lo más preferiblemente al menos un 30 % en peso, y en particular al menos un 35 % en peso, en cada caso con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

Preferiblemente, el contenido en peso del aglutinante es como máximo un 85 % en peso, más preferiblemente como máximo un 82,5 % en peso, aún más preferiblemente como máximo un 80 % en peso, aún más preferiblemente como máximo un 77,5 % en peso, incluso más preferiblemente como máximo un 75 % en peso, lo más preferiblemente como máximo un 72,5 % en peso, y en particular como máximo un 70 % en peso, en cada caso con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

Preferiblemente, el contenido en peso de aglutinante está dentro del intervalo de un 52±30 % en peso, más preferiblemente un 52±27,5 % en peso, aún más preferiblemente un 52±25 % en peso, aún más preferiblemente un 52±22,5 % en peso, incluso más preferiblemente un 52±20 % en peso, lo más preferiblemente un 52±17,5 % en peso, y en particular un 52±15 % en peso, en cada caso con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

Cuando la forma de dosificación farmacéutica contiene más de un aglutinante, los porcentajes anteriores se refieren al contenido total de todos los aglutinantes que están presentes en la forma de dosificación farmacéutica.

Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención comprende un lubricante.

Preferiblemente, el lubricante está seleccionado entre el grupo que consiste en sales de ácidos grasos (por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc), ácidos grasos (por ejemplo, ácido esteárico, ácido palmítico), ésteres de ácido graso de glicerilo (por ejemplo, monoestearato de glicerilo, monobenobenheato de glicerilo, dibehenato de glicerilo, tribehenato de glicerilo), monoestearato de sorbitán, monopalmitato de sacarosa, estetil fumarato de sodio, silicato de magnesio hidratado, y talco, preferiblemente estearato de magnesio.

Preferiblemente, el contenido en peso de componente lubricante es al menos un 0,20 % en peso, más preferiblemente al menos un 0,25 % en peso, aún más preferiblemente al menos un 0,30 % en peso, todavía más preferiblemente al menos un 0,35 % en peso, incluso más preferiblemente al menos un 0,40 % en peso, lo más preferiblemente al menos un 0,45 % en peso y en particular al menos un 0,50 % en peso, en cada caso respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

Preferiblemente, el contenido en peso de lubricante es como máximo un 3,0 % en peso, más preferiblemente como máximo un 2,8 % en peso, aún más preferiblemente como máximo un 2,6 % en peso, todavía más preferiblemente como máximo un 2,40 % en peso, incluso más preferiblemente como máximo un 2,20 % en peso, lo más preferiblemente como máximo un 2,00 % en peso y en particular como máximo un 1,80 % en peso, en cada caso relativo al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

Preferiblemente, el contenido en peso de lubricante está dentro del intervalo de 0,1 a un 1,0 % en peso, más preferiblemente un 0,50±0,45 % en peso, aún más preferiblemente un 0,50±0,40 % en peso, todavía más preferiblemente un 0,50±0,35 % en peso, incluso más preferiblemente un 0,50±0,30 % en peso, lo más preferiblemente un 0,50±0,25 % en peso, y en particular un 0,50±0,20 %, en cada caso relativo al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

En la forma de dosificación farmacéutica según la invención, Tapentadol está intercalado en una matriz de liberación prolongada.

La matriz de liberación prolongada contiene al menos un polímero fisiológicamente aceptable, que es hidroxipropilmetilcelulosa, que sirve para el propósito de retardar la liberación del principio farmacológicamente activo a partir de la forma de dosificación farmacéutica. De este modo, dicho al menos un polímero fisiológicamente aceptable, que es hidroxipropilmetilcelulosa, es parte de la matriz de liberación prolongada de la forma de dosificación farmacéutica según la invención.

La matriz de liberación prolongada comprende o consiste esencialmente en un material de matriz de liberación prolongada seleccionado entre hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Preferiblemente, el contenido del material de matriz de liberación prolongada está dentro del intervalo de 15±10 % en peso, o 20±10 % en peso, o 25±10 % en peso, o 30±10 % en peso, o 35±10 % en peso, o 40±10 % en peso, o 45±10 % en peso, o 50±10 % en peso, o 55±10 % en peso, o 60±10 % en peso, o 65±10 % en peso, o 70 ± 10 % en peso, o 75 ± 10 % en peso, o 80 ± 10 % en peso, en cada caso con respecto al peso total de la forma de dosificación.

Preferiblemente, las formas de dosificación farmacéuticas según la invención no comprenden ni poli(óxido de

alquileno), por ejemplo, poli(óxido de etileno), ni copolímeros de vinilacetato de etileno (EVA). Para los fines de la memoria descriptiva, el poli(óxido de alquileno) se distingue de poli(alquilenglicol) por su peso molecular; los polímeros que tienen un peso molecular promedio expresado en peso M_w menor que 100.000 g/mol se deben considerar como poli(alquilenglicol), mientras que los polímeros que tienen un peso molecular promedio expresado en peso M_w de 100.000 g/mol o más se deben considerar como poli(óxido de alquileno).

Preferiblemente, hidroxipropilmetilcelulosa está seleccionada entre tipo de hipromelosa 1828, 2208, 2906 y 2910 según USP que tiene el siguiente contenido de metoxilo contenido de hidroxipropoxilo:

	metoxilo (%)		hidroxipropoxilo (%)	
tipo	min	max	min	max
1828	16,5	20,0	23,0	32,0
2208	19,0	24,0	4,0	12,0
2906	27,0	30,0	4,0	7,5
2910	28,0	30,0	7,0	12,0

Preferiblemente, la viscosidad de hidroxipropilmetilcelulosa está dentro del intervalo de 100.000±80.000 mPa s, más preferiblemente 100.000±60.000 mPa s, aún más preferiblemente 100.000±40.000 mPa s, aún más preferiblemente 100.000±20.000 mPa s.

Preferiblemente, el peso molecular promedio expresado en número M_n de hidroxipropilmetilcelulosa no es mayor que 220.000 g/mol, más preferiblemente no mayor que 180.000 g/mol, aún más preferiblemente no mayor que 140.000 g/mol, aún más preferiblemente no mayor que 120.000 g/mol, incluso más preferiblemente no mayor que 110.000 g/mol, lo más preferiblemente no mayor que 86.000 g/mol, y en particular no mayor que 63.000 g/mol.

Preferiblemente, el contenido en peso polímero fisiológicamente aceptable es al menos un 2,0 % en peso, más preferiblemente al menos un 3,0 % en peso, aún más preferiblemente al menos un 4,0 % en peso, todavía más preferiblemente al menos un 5,0 % en peso, incluso más preferiblemente al menos un 6,0 % en peso, lo más preferiblemente al menos un 7,0 % en peso y en particular al menos un 8,0 % en peso, en cada caso relativo al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

Preferiblemente, el contenido en peso de polímero fisiológicamente aceptable es como máximo un 62,5 % en peso, más preferiblemente como máximo un 60 % en peso, aún más preferiblemente como máximo un 57,5 % en peso, todavía más preferiblemente como máximo un 55 % en peso, incluso más preferiblemente como máximo un 52,5 % en peso, lo más preferiblemente como máximo un 50 % en peso, y en particular como máximo un 47,5 % en peso, en cada caso relativo al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

Preferiblemente, el contenido en peso de polímero fisiológicamente aceptable está dentro del intervalo de un 30±28 % en peso, más preferiblemente un 30±26 % en peso, todavía más preferiblemente un 30±24 % en peso, aún más preferiblemente un 30±22 % en peso, incluso más preferiblemente un 30±20 % en peso, lo más preferiblemente un 30±18 % en peso, y en particular un 30±16 % en peso, en cada caso relativo al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

Cuando la forma de dosificación farmacéutica contiene más de un polímero fisiológicamente aceptable, es decir, más de hidroxipropilmetilcelulosa, que sirve al propósito de retardar significativamente la liberación del principio farmacológicamente activo a partir de la forma de dosificación farmacéutica, preferiblemente éter de celulosa, los porcentajes anteriores se refieren al contenido total de todos estos polímeros fisiológicamente aceptables, preferiblemente éteres de celulosa, que están presentes en la forma de dosificación farmacéutica.

La forma de dosificación farmacéutica según la invención comprende una dosis equivalente en peso de Tapentadol dentro del intervalo de 10 a 300 mg, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg o 250 mg, en cada caso, basado en la base libre de Tapentadol, y una matriz de liberación prolongada en la que se intercala la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol; en la que la matriz de liberación prolongada comprende como material de matriz de liberación prolongada de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) preferiblemente en una cantidad de un 5,0 a 60 % en peso, por ejemplo un 15±10 % en peso, o un 20±10 % en peso, o un 25±10 % en peso, o un 30±10 % en peso, o un 35±10 % en peso, o un 40±10 % en peso, o un 45±10 % en peso, o un

50±10 % en peso, en cada caso con respecto al peso total de la forma de dosificación.

Además de los ingredientes anteriores, la matriz de liberación sostenida también puede contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, coadyuvantes de granulación, colorantes, aromatizantes y deslizantes que son convencionales en la técnica farmacéutica.

Las formas de dosificación farmacéutica que contienen matrices de liberación prolongada en las que se intercala Tapentadol se pueden preparar mediante técnicas convencionales que son conocidas por el experto en la materia, tales como mezcla y compresión directa, granulación en seco, granulación en húmedo, extrusión y similares.

La forma de dosificación farmacéutica según la invención es un comprimido. Preferiblemente, el comprimido es monolítico. Los comprimidos monolíticos según la invención hacen referencia a comprimidos que están revestidos opcionalmente con película, en los que el núcleo de los comprimidos contiene una mezcla de polvo comprimido y/o granulado. En particular (i), los comprimidos preparados por compresión directa de mezclas en forma de polvo, (ii) los comprimidos preparados por compresión de mezclas que comprenden gránulos obtenidos por medio de granulación en seco y excipientes opcionalmente extragranulares, (iii) los comprimidos preparados por compresión de mezclas que comprenden gránulos obtenidos por granulación en húmedo y excipientes opcionalmente extragranulares, y (iv) los comprimidos preparados por compresión de mezclas que comprenden gránulos obtenidos por granulación por extrusión y excipientes opcionalmente extragranulares, se deben considerar todos como comprimidos monolíticos según la invención. No obstante, los sistemas de gránulos de unidades múltiples u otras formas de dosificación en las que se mezcla una multitud de partículas de diseño, peso y forma específicos con un material de matriz externa y posteriormente se comprimen para dar lugar a comprimidos en los que el material de matriz externa forma una fase continua en la que los gránulos o partículas están intercalados, preferiblemente no se deben considerar como comprimidos monolíticos. Por supuesto, las cápsulas rellenas de una multitud de partículas sueltas tampoco se deben considerar monolíticas.

Preferiblemente, el comprimido tiene una resistencia a la rotura de al menos 100 N, preferiblemente al menos 150 N, más preferiblemente al menos 200 N. La resistencia a la rotura se determina preferiblemente según el Ph. Eur. 10, capítulo 2.9.8. *"Resistance to Crushing of Tablets".*

Otro aspecto de la invención se refiere a un método de preparación de una forma de dosificación farmacéutica según la invención como se ha descrito con anterioridad.

En una realización preferida, el método de preparación según la invención comprende las etapas de

(a) proporcionar una mezcla que contenga esencialmente la cantidad total de Tapentadol (incluyendo la sal con ácido fosfórico, que es una forma cristalina y/o forma amorfa de la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol, un solvato, un agente que no es solvato, y/o un polimorfo del mismo) para incorporar en la forma de dosificación y al menos un material de matriz de liberación prolongada, que es hidroxipropilmetilcelulosa, opcionalmente junto con uno o más excipientes;

(b) granular opcionalmente la mezcla proporcionada en la etapa (a) obteniéndose de este modo un granulado, en el que la granulación implica preferiblemente: (i) granulación en húmedo por medio de un disolvente, preferiblemente seleccionado entre agua, etanol, acetona, y cualquier mezcla de los mismos, opcionalmente seguido de secado; (ii) granulación en seco; o (iii) extrusión;

(c) mezclar opcionalmente el granulado obtenido en la etapa (b) con uno o más excipientes obteniéndose de este modo una mezcla de granulado;

(d) comprimir la mezcla proporcionada en la etapa (a) o el granulado obtenido en la etapa (b) o la mezcla de granulado obtenida en la etapa (c) para dar lugar a comprimidos;

(e) opcionalmente, revestir con película de los comprimidos sometidos a compresión en la etapa (d).

Preferiblemente, la compresión de la etapa (d) del proceso según la invención se lleva a cabo a una fuerza de compresión no mayor que 20 kN, más preferiblemente no mayor que 15 kN, aún más preferiblemente no mayor que 10 kN, aún más preferiblemente no mayor que 9,5 kN, aún más preferiblemente no mayor que 9,0 kN, lo más preferiblemente no mayor que 8,75 kN, y en particular no mayor que 8,5 kN.

Preferiblemente, la compresión en la etapa (d) del proceso según la invención se lleva a cabo en condiciones tales que el comprimido sometido a compresión tenga una resistencia a la rotura de al menos 100 N, más preferiblemente al menos 150 N, aún más preferiblemente al menos 200 N.

Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención no se prepara mediante termoconformación tal como extrusión en masa fundida caliente.

Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención no contiene una multitud de partículas o pellas de diseño, forma y peso específicos que se comprimen opcionalmente para dar lugar a comprimidos en la que dichas partículas o pellas forman una fase discontinua dentro de una fase continua de un material de matriz externa.

Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica según la invención no contiene un antagonista de opioide. Los antagonistas de opioide son entidades que modifican la respuesta de los receptores de opioide. Los antagonistas de opioide incluyen Naloxona, Naltrexona, Diprenorfina, Etorfina, Dihidroetorfina, Nalinefeno, Ciclazacina, Levalorfano, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos.

Otro aspecto de la invención se refiere a la forma de dosificación farmacéutica según la invención como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento de dolor, en el que la forma de dosificación se administra por vía oral, preferiblemente dos veces al día.

Preferiblemente, el dolor es dolor crónico.

En realizaciones preferidas, la forma de dosificación farmacéutica según la invención proporciona en una población de pacientes de al menos 10 pacientes, preferiblemente al menos 50 pacientes, un valor promedio de T_{max} dentro del intervalo de 5,0 ± 3,0 horas después de la administración oral.

En realizaciones preferidas de la forma de dosificación farmacéutica según la invención, la dosis equivalente en peso de Tapentadol que está presente en la forma de dosificación farmacéutica asciende a 50 mg basándose en la base libre de Tapentadol y en la que la forma de dosificación después de administración oral en una población de pacientes de al menos 50 pacientes proporciona un valor promedio de

- $C_{máx}$ dentro del intervalo de 12±3 ng/ml; y/o
- $AUC_{última}$ dentro del intervalo de 204±50 ng·h/ml; y/o
- AUC_{∞} dentro del intervalo de 214±50 ng·h/ml.

En realizaciones preferidas de la forma de dosificación farmacéutica según la invención, la dosis equivalente en peso de Tapentadol que está presente en la forma de dosificación farmacéutica asciende a 100 mg basándose en la base libre de Tapentadol y en la que la forma de dosificación después de administración oral en una población de pacientes de al menos 50 pacientes proporciona un valor promedio de

- C_{max} dentro del intervalo de 29±6 ng/ml; y/o
- $AUC_{última}$ dentro del intervalo de 440±100 ng h/ml; y/o
- AUC_{∞} dentro del intervalo de 447±100 ng h/ml.

En realizaciones preferidas de la forma de dosificación farmacéutica según la invención, la dosis equivalente en peso de Tapentadol que está presente en la forma de dosificación farmacéutica asciende a 150 mg basándose en la base libre de Tapentadol y en la que la forma de dosificación después de administración oral en una población de pacientes de al menos 50 pacientes proporciona un valor promedio de

- $C_{máx}$ dentro del intervalo de 47±9 ng/ml; y/o
- $AUC_{última}$ dentro del intervalo de 662±150 ng·h/ml; y/o
- AUC_{∞} dentro del intervalo de 665±150 ng·h/ml.

En realizaciones preferidas de la forma de dosificación farmacéutica según la invención, la dosis equivalente en peso de Tapentadol que está presente en la forma de dosificación farmacéutica asciende a 200 mg basándose en la base libre de Tapentadol y en la que la forma de dosificación después de administración oral en una población de pacientes de al menos 50 pacientes proporciona un valor promedio de

- $C_{máx}$ dentro del intervalo de 64±12 ng/ml; y/o
- $AUC_{última}$ dentro del intervalo de 890±200 ng·h/ml; y/o
- AUC_{∞} dentro del intervalo de 895±200 ng·h/ml.

En realizaciones preferidas de la forma de dosificación farmacéutica según la invención, la dosis equivalente

en peso de Tapentadol que está presente en la forma de dosificación farmacéutica asciende a 250 mg basándose en la base libre de Tapentadol y en la que la forma de dosificación después de administración oral en una población de pacientes de al menos 50 pacientes proporciona un valor promedio de

- $C_{máx}$ dentro del intervalo de 85±15 ng/ml; y/o
- $AUC_{última}$ dentro del intervalo de 1141±250 ng h/ml; y/o
- AUC_{∞} dentro del intervalo de 1145±250 ng h/ml.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran detalladamente la invención, pero no se han de considerar como limitantes de su alcance.

Los comprimidos comerciales de Tapentadol Palexia® retard contienen Tapentadol como sal de clorhidrato, mientras que el núcleo de comprimido contiene adicionalmente hipromelosa, celulosa microcristalina, dióxido de silicio altamente disperso y estearato de magnesio. De este modo, los comprimidos de Palexia® retard contienen una matriz de liberación prolongada de hipromelosa. Estos comprimidos son según el documento WO 03/035053 A1 y con los ejemplos comparativos descritos a continuación.

Ejemplo 1 - preparación de sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol:

Se prepararon tres lotes diferentes de dihidrogenofosfato de Tapentadol, un lote de dihidrogenofosfato de Tapentadol semihidratado esencialmente puro, un lote de dihidrogenofosfato de Tapentadol anhidro esencialmente puro, y un lote que comprende una mezcla de los dos polimorfos (= forma mixta).

Ejemplo 1.1 - forma mixta dihidrogenofosfato de Tapentadol:

La base de Tapentadol (200 mg) se mezcló a fondo con ácido fosfórico (104 mg, 61,7 µl, 85 % en peso) usando una espátula. La mezcla resultante se sometió a curado durante 4 días a una temperatura de 20 °C a 25 °C para dar 292 mg de un sólido cristalino blanco. El producto obtenido se analizó mediante XRPD (Figura 1). Se detectó una pérdida de peso de un 2,8 % hasta 172 °C mediante TGA.

Ejemplo 1.2 - forma mixta dihidrogenofosfato de Tapentadol:

La base de Tapentadol (7,5 g) se suspendió a una temperatura de 20 °C a 25 °C en una mezcla de acetato de etilo (81 g, 90 ml) y agua (10 mg, 10 µl). La mezcla se calentó a 55 °C para dar una disolución transparente. Después de eso se añadieron dihidrogenofosfato de Tapentadol cristalino (10 mg) y ácido fosfórico (3,9 g, 2,3 ml, 85 % en peso). Inmediatamente se forma una suspensión blanca. Después de 45 min de mezcla a 60 °C, la suspensión se enfrió a 5 °C en 45 min. Después de mezclar adicionalmente a 5 °C durante 45 min, el sólido resultante se aisló por medio de filtración al vacío y se secó (de 20 °C a 25 °C, vacío, 2 h). El producto obtenido (9,5 g, polvo cristalino blanco) se analizó mediante XRPD. Se detectó una pérdida de peso de un 3,1 % hasta 113 °C mediante TGA.

Ejemplo 1.3 - forma mixta dihidrogenofosfato de Tapentadol:

La base de Tapentadol (7,5 g) se disolvió a una temperatura de 20 °C a 25 °C en una mezcla de tetrahidrofurano (80 g, 90 ml) y agua (10 mg, 10 µl). La mezcla se calentó a 55 °C para dar una disolución transparente. Después de eso se añadieron dihidrogenofosfato de Tapentadol cristalino (10 mg) y ácido fosfórico (3,9 g, 2,3 ml, 85 % en peso). Inmediatamente se forma una suspensión blanca. Después de 45 min de mezcla a 60 °C, la suspensión se enfrió a 5 °C en 45 min. Después de mezclar adicionalmente a 5 °C durante 45 min, el sólido resultante se aisló por filtración a vacío y se secó (de 20 °C a 25 °C, vacío, 2 h). El producto obtenido (9,6 g, polvo cristalino blanco) se analizó mediante XRPD. Se detectó una pérdida de peso de un 1,9 % hasta 120 °C mediante TGA.

Ejemplo 1.4 - dihidrogenofosfato de Tapentadol semihidratado:

La base de Tapentadol (497 mg) se disolvió a 20 °C a 25 °C en una mezcla de acetona (2,72 g, 3,44 ml) y agua (50 mg, 50 µl) para dar una disolución transparente. Se añadió ácido fosfórico (259 mg, 153 µl, 85 % en peso) y después de un corto período de tiempo la disolución transparente se convirtió en una suspensión. La suspensión se mezcló durante 30 min a una temperatura de 20 °C a 25 °C, después de eso se enfrió a 5 °C y se mezcló adicionalmente a 5 °C durante 30 min. El sólido resultante se aisló por medio de filtración a vacío y se secó (de 20 °C a 25 °C, vacío, 30 min). El producto obtenido (404 g, polvo cristalino blanco) se analizó mediante XRPD (Figura 2) y DSC (Figura 3). El primer pico de DSC tuvo una integral normalizada de 149,2 $J \cdot g^{-1}$, con una temperatura de inicio de 56,7 °C y una temperatura pico de 89,2 °C. El segundo pico de DSC

tuvo una integral normalizada de 22,0 $J \cdot g^{-1}$, con una temperatura de inicio de 130,1 °C y una temperatura pico de 133,4 °C. A aproximadamente 200 °C, se produjo la descomposición. Se detectó una pérdida de peso de un 3,7 % hasta 119 °C mediante TGA.

Ejemplo 1.5 - Dihidrogenofosfato de Tapentadol semihidratado (material grueso):

La base de Tapentadol (60 g) se disolvió a una temperatura de 20 °C a 25 °C en una mezcla de tetrahidrofurano (1,5 kg, 1,641) y agua (82 g, 82 ml). Se añadieron ácido fosfórico (31,25 g, 18,5 ml, 85 % en peso) y dihidrogenofosfato de Tapentadol cristalino (5 mg). Durante la adición, la disolución se convirtió en una suspensión blanca. La suspensión resultante se enfrió a 10 °C en 30 min. La mezcla se calentó a 35 °C y se mezcló durante 30 min seguido de enfriamiento a 5 °C en 30 min. La suspensión se mezcló a 5 °C durante 45 min. El sólido resultante se aisló por medio de filtración a vacío y se secó (de 20 °C a 25 °C, vacío, 2 h). El producto obtenido (84,6 g, polvo cristalino blanco) se analizó mediante XRPD. Se detectó una pérdida de peso de un 4,5 % hasta 113 °C mediante TGA.

Ejemplo 1.6 - dihidrogenofosfato de Tapentadol anhidro:

La base de Tapentadol (150 mg) se suspendió de 20 °C a 25 °C en 1-butanol (1,2 g, 1,5 ml). Se calentó la suspensión resultante a 50 °C para obtener una disolución transparente. Se añadieron ácido fosfórico (78,1 mg, 46,3 µl, 85 % en peso) y dihidrogenofosfato de Tapentadol cristalino (5 mg) a 50 °C. Durante la adición, la disolución transparente se convirtió en una suspensión blanca. La suspensión resultante se calentó a 115 °C. Para mantener la suspensión apta para mezcla, se añadió 1-butanol (400 mg, 0,5 ml) y se continuó la mezcla a 115 °C durante 45 min. La mezcla se enfrió después a 30 °C en 3 h. El sólido resultante se aisló por medio de filtración a vacío y se secó (de 20 °C a 25 °C, vacío, 30 min). El producto obtenido (157 g, polvo cristalino blanco) se analizó mediante XRPD (Figura 4) y DSC (Figura 5). El primer pico de DSC tuvo una integral normalizada de 72,1 $J \cdot g^{-1}$, con una temperatura de inicio de 146,5 °C y una temperatura pico de 149,1 °C. A aproximadamente 200 °C, se produjo la descomposición. Se detectó una pérdida de peso de un 0,9 % hasta 134 °C mediante TGA.

Ejemplo 1.7 - dihidrogenofosfato de Tapentadol anhidro:

Se suspendió dihidrogenofosfato de Tapentadol (500 mg, mezcla de semihidratado y anhidro) a una temperatura de 20 °C a 25 °C en 2-butanona (4,8 g, 6 ml) y agua (5 mg, 5 µl). La mezcla de reacción se calentó a 60 ºC y se mezcló durante 3 h. El sólido resultante se aisló por medio de filtración en caliente usando vacío y se secó (de 20 °C a 25 °C, vacío, 30 min). El producto obtenido (452 g, polvo cristalino blanco) se analizó mediante XRPD. Se detectó una pérdida de peso de un 1,0 % hasta 129 °C mediante TGA.

La Figura 6 muestra tres fotografías de diferentes sales de Tapentadol que se usaron para fabricar comprimidos. La Figura 6A muestra partículas relativamente finas de la forma mixta de dihidrogenofosfato de Tapentadol (tamaño promedio de partícula tras inspección visual de aproximadamente 10-20 µm). La Figura 6B muestra partículas relativamente gruesas de dihidrogenofosfato de Tapentadol semihidratado puro según el Ejemplo 1.5 (cristales similares a agujas, tamaño promedio de partícula tras inspección visual de aproximadamente 100-200 µm). La Figura 6C muestra partículas relativamente gruesas de clorhidrato de Tapentadol (tamaño promedio de partícula tras inspección visual de aproximadamente 100-150 µm).

Ejemplo 2 - disolución intrínseca (velocidad de disolución):

Se comprimieron 100 mg de Tapentadol, ya sea en forma de sal clorhidrato o sal de dihidrogenofosfato (forma mixta [lote con partículas finas], semihidratado puro o anhidro puro) a una fuerza de compresión de 200 kg (gravitacional) durante 1 minuto en una superficie de 0,5 cm^2. Las muestras comprimidas obtenidas de este modo se investigaron en cuanto a su velocidad de disolución en un aparato de Wood a 37 °C en 900 ml de medio de disolución a diferentes valores de pH y una velocidad de rotación de paletas de 50 rpm.

Los resultados experimentales para clorhidrato de Tapentadol y para dihidrogenofosfato de Tapentadol (forma mixta) se recopilan en la tabla siguiente:

[%]	Clorhidrato de Tapentadol (comparativo)				Dihidrogenofosfato de Tapentadol (forma mixta) (invención)			
min.	pH 1,0	pH 4,5	pH 7,4	pH 6,8	pH 1,0	pH 4,5	pH 7,4	pH 6,8
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	52	60	27	38	14	12	12	11
3	95	91	65	79	35	30	30	29
5	99	95	80	92	56	49	46	48
7	99	95	89	94	78	73	63	66
9	99	96	92	94	84	86	78	77

Los resultados experimentales para dihidrogenofosfato de Tapentadol semihidratado y para dihidrogenofosfato de Tapentadol anhidro se recopilan en la tabla que siguiente.

[%]	Dihidrogenofosfato de Tapentadol (invención)			
	semihidratado		anhidro	
min	pH 6,8	pH 1,2	pH 6,8	pH 1,2
0	0	0	0	0
1	12	14	13	15
3	36	37	36	37
5	66	54	66	57
7	80	72	90	75
9	83	84	96	85

Ejemplo 3 - solubilidad termodinámica:

La solubilidad termodinámica de clorhidrato de Tapentadol y dihidrogenofosfato de Tapentadol (forma mixta, lote con partículas finas) se determinó como solubilidad de saturación en diversos medios a diversos valores de pH. Las disoluciones se agitaron durante 24 horas a 25 °C y se midieron los valores de pH de las disoluciones al comienzo y final de los experimentos. La cantidad disuelta de Tapentadol se cuantificó por HPLC (base libre de Tapentadol). Los resultados experimentales se resumen en la tabla siguiente:

	Clorhidrato de Tapentadol (comparativo)			Dihidrogenofosfato de Tapentadol (forma mixta) (invención)		
	pH		ensayo expresado como base	pH		ensayo expresado como base
	comienzo	fin	g/100 ml	comienzo	fin	g/100 ml
HCl 0,1 N	1,11	0,83	31,2	1,11	2,55	24,3
acetato pH 4,5	4,54	4,29	32,7	4,54	2,81	21,2
agua	n.d.	4,63	33,0	nd	2,75	21,4
citrato pH 6,8	6,83	6,17	31,8	6,83	3,15	19,3
SIF sp pH 6,8	6,82	6,23	32,4	6,82	2,81	20,2
citrato pH 7,4	7,39	6,33	31,9	7,39	3,16	19,0
NaOH 0,15 N	13,08	8,21	6,6	13,08	8,09	6,5
n.d.= sin determinar						

Ejemplo 4 - Perfiles de disolución *in vitro* de formas de dosificación farmacéuticas:

Se prepararon comprimidos que tenían la siguiente composición mezclando todos los ingredientes y comprimiendo las mezclas resultantes:

	comparativa		de la invención		
	C-1	C-2	I-1	I-2	I-3
[mg]					
Clorhidrato de Tapentadol[1]	250,00	25,00	-	-	-
dihidrogenofosfato[1,2,3]de Tapentadol fino	-	-	250,00	25,00	-
dihidrogenofosfato[4]de Tapentadol bruto	-	-	-	-	250,00
hidroxipropilmetilcelulosa 100.000 mPa·s Tipo 2208	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
celulosa microcristalina silicificada (Prosolv HD90)	304,80	79,79	304,80	79,79	304,80
estearato de magnesio	4,00	1,09	4,00	1,09	4,00
fuerza de rotura media, Ph. Eur. 2.9.8. [N]	222	209	222	218	205
punzón superior de fuerza media de formación de comprimidos [kN]	12,8	9,3	7,4	6,3	8,3

	comparativa		de la invención		
	C-1	C-2	I-1	I-2	I-3
punzón inferior de fuerza media de formación de comprimidos [kN]	11,3	8,1	5,0	4,9	4,3

[1] dosis equivalente basada en la base libre de Tapentadol

[2] forma mixta

[3] tamaño de partícula relativamente fino (diámetro promedio de aproximadamente 10-20 µm tras inspección visual)

[4] tamaño de partícula relativamente fino (diámetro promedio de aproximadamente 100-200 µm tras inspección visual)

Se hace evidente a partir de los datos comparativos anteriores que para los comprimidos de la misma concentración de dosis de Tapentadol, es necesaria una fuerza de compresión significativamente menor cuando se emplea Tapentadol como sal con ácido fosfórico en lugar de ácido clorhídrico con el fin de proporcionar comprimidos de resistencia a la rotura comparable (véase, por ejemplo, C-1 frente a 1-1; C-2 frente a I-2). Por ejemplo, los comprimidos C-1 y 1-1 tienen ambos una resistencia media a la rotura de 222 N; la sal de clorhidrato requiere fuerzas de formación de comprimidos de 12,8 kN y 11,3 kN, respectivamente, mientras que la sal de ácido fosfórico solo requiere 7,4 kN y 5,0 kN, respectivamente.

Además, se hace evidente a partir de la fecha comparativa anterior que este efecto no depende significativamente del tamaño de partícula de la sal de Tapentadol con ácido fosfórico (véase C-1 vs. I-1 y I-3). Las partículas más gruesas de sal de Tapentadol empleada en el Ejemplo I-3 aún requieren bajas fuerzas de formación de comprimido como las partículas más finas de la sal de Tapentadol empleadas en el Ejemplo I-1. En ambos casos, las fuerzas de formación de comprimido están significativamente por debajo de las del Ejemplo C-1 (clorhidrato de Tapentadol).

Se midió la disolución *in vitro* de Tapentadol a partir de los comprimidos (carga de fármaco 250 mg, C-1, I-1 e I-3) en un aparato de paletas según Ph. Eur., provisto de un tanque, a una velocidad de rotación de 50 rpm a 37 °C en 900 ml de diferentes medios de disolución que tienen diferentes valores de pH. Los resultados experimentales se resumen en la tabla siguiente:

[%]	Clorhidrato de Tapentadol (n=3):					Dihidrogenofosfato de Tapentadol (n=3):				
	C-1					I-1				I-3
tiempo [min]	pH 6,8	pH 4,5	pH 1,0	pH 1,0 40 % en volumen de etanol		pH 6,8	pH 4,5	pH 1,0	pH 1,0 40 % en volumen de etanol	pH 4,5
0	0	0	0	0		0	0	0	0	0
30	17	19	18	14		14	15	16	10	15
60	26	28	27	22		23	23	26	18	23
90	33	36	34	28		30	30	33	24	30
120	39	42	40	33		35	36	39	29	36
150	45	48	46	38		41	41	45	33	41
180	49	54	51	42		45	46	50	36	46

[%]	Clorhidrato de Tapentadol (n=3):					Dihidrogenofosfato de Tapentadol (n=3):				
	C-1					I-1				I-3
tiempo [min]	pH 6,8	pH 4,5	pH 1,0	pH 1,0 40 % en volumen de etanol		pH 6,8	pH 4,5	pH 1,0	pH 1,0 40 % en volumen de etanol	pH 4,5
210	54	58	55	46		49	50	54	40	50
240	58	63	60	50		53	54	58	43	54
270	62	67	64	53		57	58	62	46	58
300	66	71	67	57		61	62	66	48	61
330	69	74	71	60		64	65	69	51	64
360	72	77	74	63		67	68	72	53	67
390	75	80	77	65		70	71	75	55	70
420	78	83	79	68		73	74	78	58	73
450	80	85	82	70		75	77	80	60	76
480	82	87	84	73		78	79	83	62	78
510	84	89	86	75		80	82	85	64	81
540	86	91	88	77		82	84	87	65	83
570	88	92	89	79		84	86	88	67	86
600	89	93	91	81		86	88	90	69	88
630	90	94	92	82		88	90	91	71	90
660	92	95	93	84		89	91	93	72	91
690	93	96	94	85		91	92	94	74	93
720	93	96	95	87		92	93	95	76	94

Ejemplo de Referencia 5 - Perfiles de disolución *in vitro* de formas de dosificación farmacéuticas:

Se prepararon comprimidos que tenían la siguiente composición mezclando todos los ingredientes y comprimiendo las mezclas resultantes:

	comparativa	referencia
[mg]	C-3	I-4
Clorhidrato de Tapentadol[1]	250,00	-
Dihidrogenofosfato[1,2,3] de Tapentadol	-	250,00
Kollidon® SR	320,00	320,00
Aerosil 200	6,80	6,80
estearato de magnesio	3,20	3,20
fuerza de rotura media, Ph. Eur. 2.9.8. [N]	237	230
punzón superior de fuerza media de formación de comprimidos [kN]	12,4	8,1
punzón inferior de fuerza media de formación de comprimidos [kN]	9,9	4,4
[1] dosis equivalente basada en la base libre de Tapentadol [2] forma mixta [3] tamaño de partícula relativamente fino (diámetro promedio de aproximadamente 20 µm tras inspección visual)		

Se midió la disolución *in vitro* de Tapentadol a partir de los comprimidos (carga de fármaco 250 mg, I-4) en un aparato de paletas según Ph. Eur., equipado con un tanque, a una velocidad de rotación de 50 rpm a 37 °C en 900 ml de HCl 0,1 N sin etanol (pH 1,0) y en HCl 0,1 N con etanol al 40 % en volumen (pH 1,0). Los resultados experimentales se resumen en la tabla siguiente:

tiempo [min]	pH 1,0 [%]	pH 1,0, 40 % en volumen de etanol [%]
0	0	0
30	30	14
60	40	21
90	47	26
120	53	30
150	58	34
180	63	38
210	67	42
240	71	45
270	75	49

tiempo [min]	pH 1,0 [%]	pH 1,0, 40 % en volumen de etanol [%]
300	78	53
330	81	56
360	84	60
390	87	63
420	89	67
450	91	71
480	92	76
510	94	81
540	95	85
570	96	87
600	97	89
630	97	91
660	98	93
690	98	94
720	98	95

Se hace evidente a partir de los datos comparativos anteriores que la fuerza reducida de formación de comprimidos de la sal de ácido fosfórico de Tapentadol en comparación con la sal de clorhidrato de Tapentadol no depende de los otros excipientes del comprimido (todo hidroxipropilmetilcelulosa C-1, I-1, I-3) sino que también se observa con Kollidon® SR. De nuevo, para los comprimidos de la misma concentración de dosis de Tapentadol, es necesaria una fuerza de compresión significativamente menor cuando se emplea Tapentadol como sal con ácido fosfórico en lugar de ácido clorhídrico con el fin de proporcionar comprimidos de resistencia a la rotura comparable (véase C-3 frente a I-4). Los comprimidos C-3 e I-4 tienen ambos una fuerza de rotura media de aproximadamente 235 N; la sal de clorhidrato requiere fuerzas de formación de comprimido de 12,4 kN y 9,9 kN, respectivamente, mientras que la sal de ácido fosfórico únicamente requiere 8,1 kN y 4,4 kN, respectivamente.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende Tapentadol para administración oral dos veces al día;

en el que Tapentadol está presente como una sal con ácido fosfórico, que es una forma cristalina y/o forma amorfa de la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol, un solvato, un agente que no es solvato, y/o un polimorfo del mismo;

en la que la dosis equivalente en peso de Tapentadol que está presente en la forma de dosificación farmacéutica está dentro del intervalo de 10 a 300 mg con base en la base libre de Tapentadol.

en la que la forma de dosificación es un comprimido;

en la que la forma de dosificación proporciona una liberación prolongada de Tapentadol; y

en la que Tapentadol está intercalado en una matriz de liberación prolongada que comprende un material de matriz de liberación prolongada seleccionado entre hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

2. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el comprimido es monolítico.

3. La forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el comprimido tiene una resistencia a la rotura de al menos 100 N, determinada según el Ph. Eur. 2.9.8.

4. La forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la dosis equivalente en peso de Tapentadol que está presente en la forma de dosificación farmacéutica asciende a 25 mg, 50 mg o 100 mg, en cada caso basándose en la base libre de Tapentadol; y en la que la forma de dosificación tiene un peso total dentro del intervalo de 150 a 750 mg.

5. La forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la dosis equivalente en peso de Tapentadol que está presente en la forma de dosificación farmacéutica asciende a 150 mg, 200 mg o 250 mg, en cada caso basándose en la base libre de Tapentadol; y en la que la forma de dosificación tiene un peso total dentro del intervalo de 300 a 1200 mg.

6. La forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el contenido del material de matriz de liberación prolongada está dentro del intervalo de 15±10 % en peso, o 20±10 % en peso, o 25±10 % en peso, o 30±10 % en peso, o 35±10 % en peso, o 40±10 % en peso, o 45±10 % en peso, o 50±10 % en peso, o 55±10 % en peso, o 60±10 % en peso, o 65±10 % en peso, o 70 ± 10 % en peso, o 75 ± 10 % en peso, o 80 ± 10 % en peso, en cada caso con respecto al peso total de la forma de dosificación.

7. La forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso en el tratamiento de dolor.

8. La forma de dosificación farmacéutica para su uso según la reivindicación 7, en la que la forma de dosificación se administra por vía oral.

9. La forma de dosificación farmacéutica para su uso según la reivindicación 7 u 8, en la que la forma de dosificación se administra dos veces al día.

10. La forma de dosificación farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, que después de la administración oral proporciona niveles de plasma de Tapentadol que proporcionan alivio del dolor durante una duración de al menos 6 horas.

11. La forma de dosificación farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en la que el dolor es dolor crónico.

12. Un método para la preparación de una forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, comprendiendo el método las etapas de

(a) proporcionar una mezcla que contenga esencialmente la cantidad total de Tapentadol que va a estar presente en la forma de dosificación y al menos un material de matriz de liberación prolongada seleccionado entre hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), opcionalmente junto con uno o más excipientes;

(b) opcionalmente granular la mezcla proporcionada en la etapa (a) obteniéndose de este modo un granulado;

(c) mezclar opcionalmente el granulado obtenido en la etapa (b) con uno o más excipientes obteniéndose de este modo una mezcla de granulado;

(d) comprimir la mezcla proporcionada en la etapa (a) o el granulado obtenido en la etapa (b) o la mezcla de granulado obtenida en la etapa (c) para dar lugar a comprimidos;

(e) opcionalmente, revestir con película de los comprimidos sometidos a compresión en la etapa (d).

13. El método según la reivindicación 12, en el que en la etapa (d) se lleva a cabo a una fuerza de compresión no mayor que 20 kN, más preferiblemente no mayor que 15 kN, aún más preferiblemente no mayor que 10 kN, aún más preferiblemente no mayor que 9,5 kN, incluso más preferiblemente no mayor que 9,0 kN, lo más preferiblemente no mayor que 8,75 kN, y en particular no mayor que 8,5 kN.

Figura 1

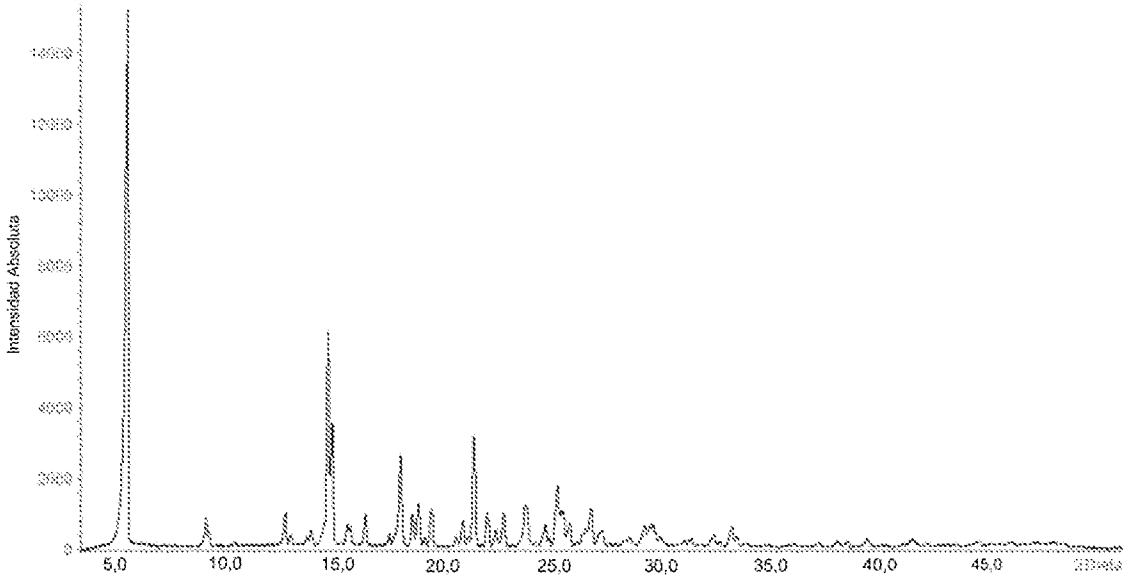


Figura 2

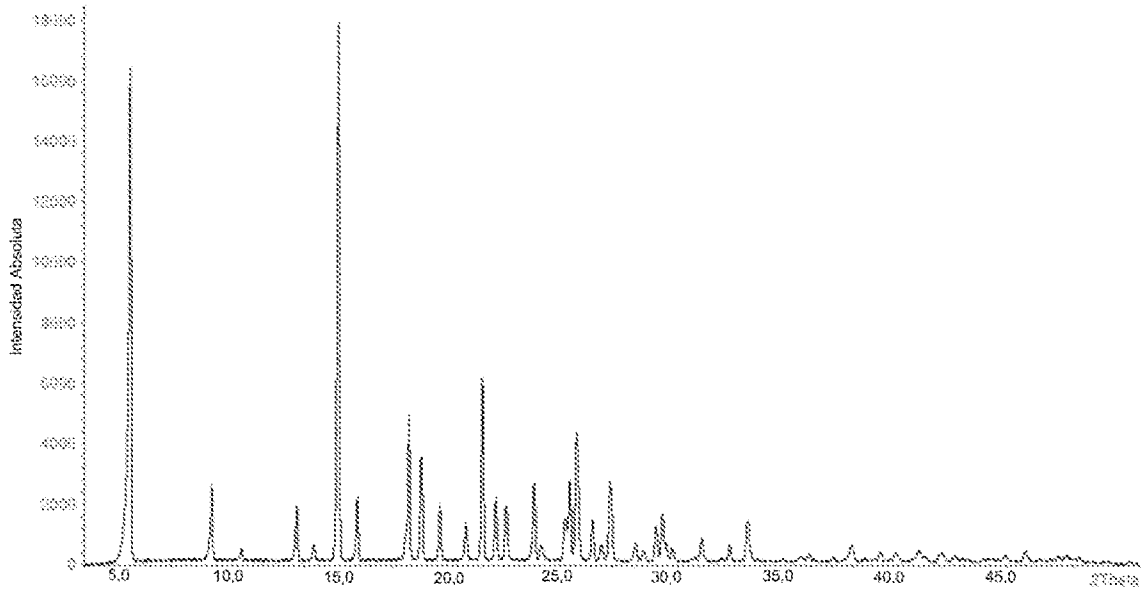


Figura 3

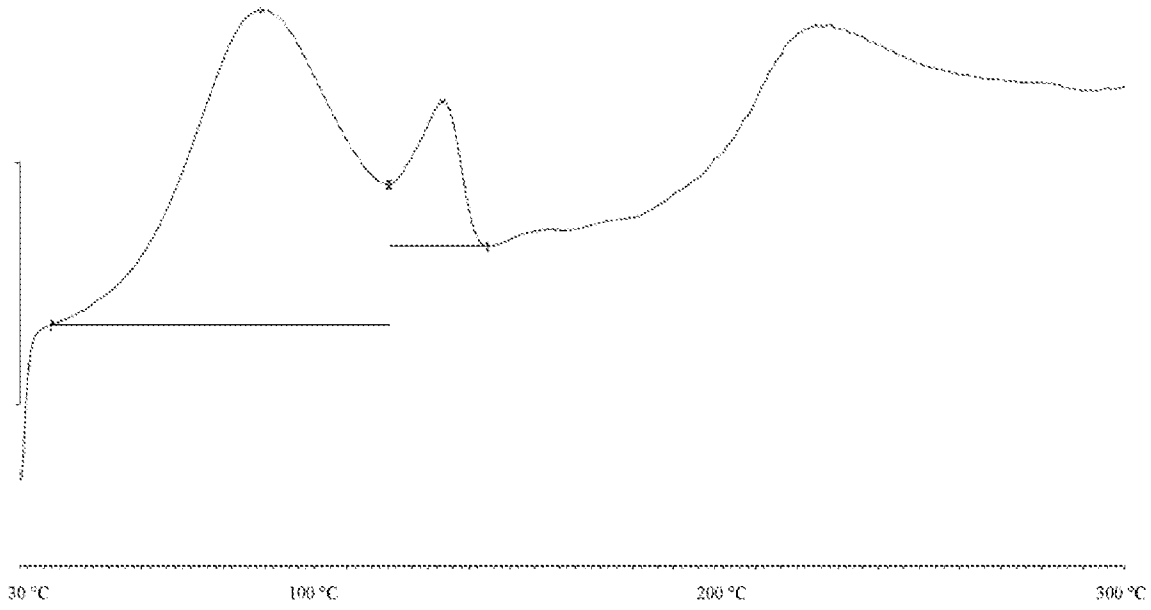


Figura 4

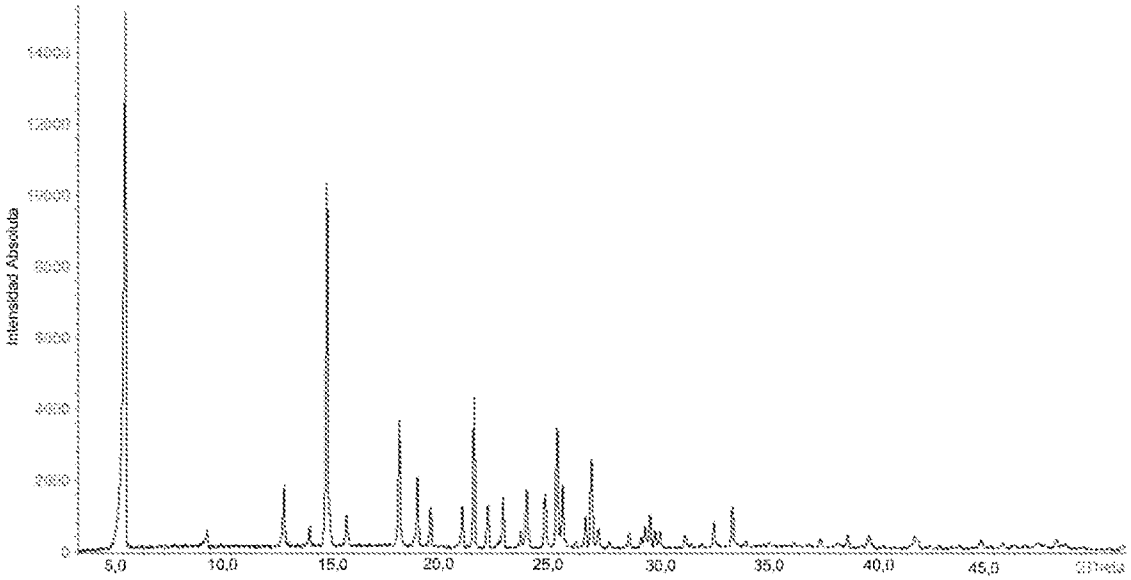


Figura 5

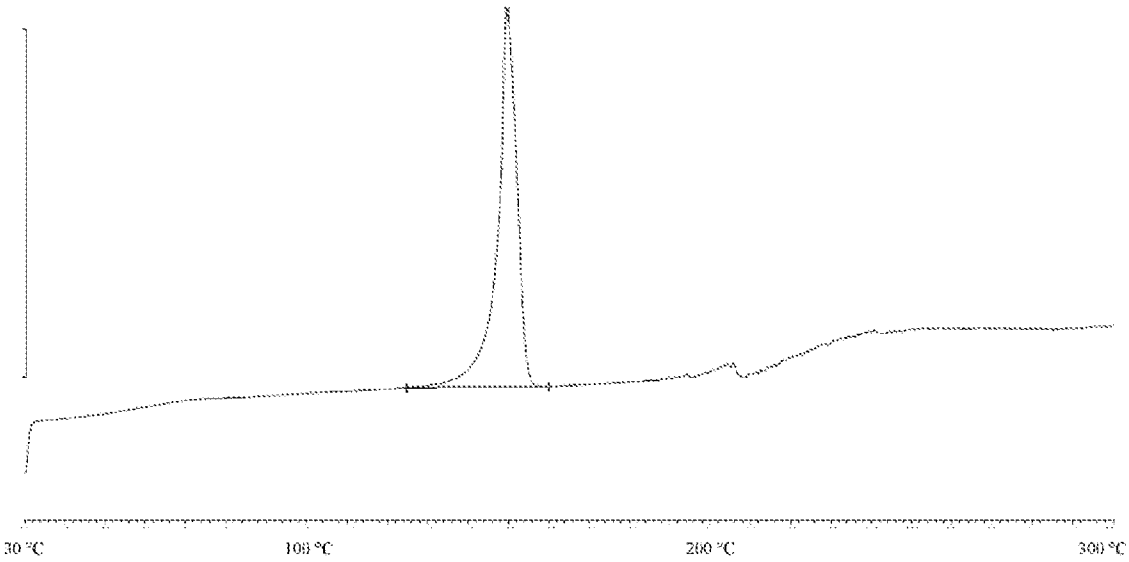
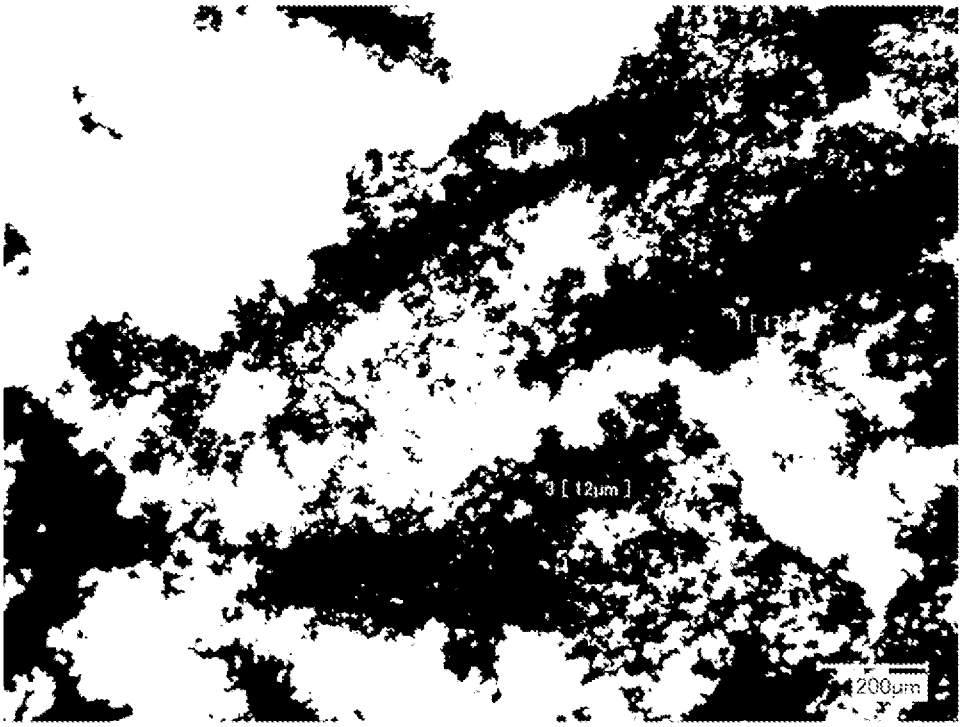
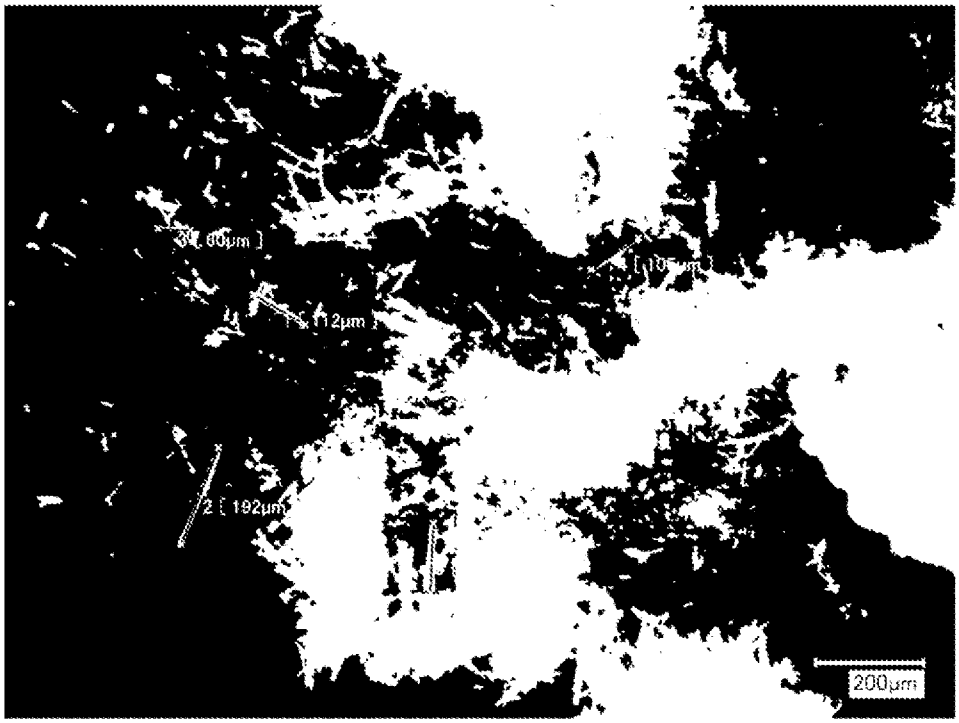


Figura 6

A



B



C