(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 573 414**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2012 E 12709792 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016 EP 2680833**

(54) Título: **Administración parenteral de tapentadol**

(30) Prioridad:

04.03.2011 US 201161449317 P
03.05.2011 EP 11003602

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.06.2016

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

CHRISTOPH, THOMAS;
INGHELBRECHT, SABINE, KARINE, KATRIEN;
EMBRECHTS, ROGER, CAROLUS, AUGUSTA;
REINHOLD, ULRICH;
SCHILLER, MARC;
WULSTEN, EVA;
SCHIENE, KLAUS;
BLOMS-FUNKE, PETRA y
FEIL, ULRICH

(74) Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 573 414 T3

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

DESCRIPCIÓN

Administración parenteral de tapentadol.

La invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa adaptada para la administración parenteral de tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo que tiene un pH de al menos 5,4.

El tapentadol es un analgésico de acción central con un modelo de acción dual como agonista del receptor opioide μ y como inhibidor de la recaptación de noradrenalina (véase T.M. Tzschentke y col., Drugs of the future, 2006, 12, 1053-1061). En humanos, la afinidad del tapentadol por el receptor opioide μ producido por técnicas de recombinación es 18 veces menor que la de la morfina. Sin embargo, estudios clínicos han demostrado que la acción de disminuir el dolor del tapentadol es solamente dos o tres veces menor que la de la morfina. Sólo la ligera reducción de la eficacia analgésica al mismo tiempo que una reducción simultánea de 18 veces la afinidad por el receptor opioide μ producido por técnicas de recombinación indica que la propiedad del tapentadol para inhibir el transportador de noradrenalina también contribuye a su eficacia analgésica. Por tanto, se puede asumir que el tapentadol tiene una eficacia analgésica similar a la de los agonistas puros del receptor opioide μ, pero con menores efectos secundarios asociados al receptor opioide μ. El compuesto se puede utilizar en la forma de su base libre o como una sal o un solvato. La producción de la base libre es conocida por ejemplo del documento EP-A 693 475. Formas de dosificación de tapentadol son conocidas del estado de la técnica, por ejemplo WO 02/67651, WO 03/035053, WO 2006/002886, WO 2007/128412, WO 2007/128413, WO 2008/110323, WO 2009/067703, WO 2009/092601 y US2010-272815.

Sin embargo, estas formas de dosificación conocidas de tapentadol no son satisfactorias en todos los aspectos y existe una demanda de formulaciones farmacéuticas que sean ventajosas comparadas con las formas de dosificación conocidas. Particularmente, hay una demanda de composiciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral de tapentadol.

La estabilidad del ingrediente activo en el producto final es de principal interés para el formulador. En general, los medicamentos son menos estables en medios acuosos que en formas de dosificación solidas, y es importante estabilizar y preservar adecuadamente las formulaciones liquidas acuosas, tales como disoluciones, suspensiones y emulsiones. En estos productos pueden producirse reacciones ácido-base, catálisis acidas o básicas, oxidación y reducción. Estas reacciones pueden deberse a interacciones medicamento-ingredientes, interacciones ingredientes-ingredientes o interacciones envase-producto. Para compuestos sensibles al pH, todas estas interacciones pueden alterar el pH y pueden provocar la precipitación.

Medicamentos lábiles a la oxidación o vitaminas, aceites esenciales y la mayoría de grasas y aceites pueden ser oxidados por autooxidación. Tales reacciones pueden ser iniciadas por calor, luz, peróxidos u otros compuestos lábiles o metales pesados tales como cobre o hierro.

El efecto de trazas metálicas puede ser minimizado mediante el uso de agentes quelantes, como EDTA o sus sales de potasio o calcio. Los antioxidantes pueden retrasar o demorar la oxidación por la rápida reacción con los radicales libres cuando éstos se han formado (quenching). Antioxidantes habituales son los esteres propílico, octílico y dodecílico de ácido gálico, butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), ácido ascórbico, ascorbato de sodio, monotioglicerol, metabisulfito de potasio o de sodio, ácido propiónico, galato de propilo, bisulfito de sodio, sulfito de sodio y tocoferoles o vitamina E.

Además de la estabilización de las preparaciones farmacéuticas contra la degradación química y física, las preparaciones liquidas y semisólidas, particularmente las preparaciones de unidades multi dosis, habitualmente deben protegerse contra la contaminación microbiana. Al contrario que las preparaciones solidas, las disoluciones acuosas, jarabes, emulsiones y suspensiones con frecuencia constituyen un medio de crecimiento excelente para microorganismos tales como mohos, hongos y bacterias (por ejemplo *Pseudomonas Aeruginosa, E. Coli, Salmonella spp., Staphylococcus aureus, Candida albicans, Aspergillus niger*). La contaminación por estos microorganismos puede producirse durante la fabricación o cuando se toma una dosis de una formulación de dosificación unitaria múltiple. El crecimiento de los microorganismos se produce cuando en la formulación existe una cantidad suficiente de agua.

Las preparaciones oftálmicas o inyectables se esterilizan típicamente en autoclave o por filtración. Sin embargo, muchas requieren la presencia de un conservante antimicrobiano para mantener condiciones asépticas durante su vida útil, específicamente en las preparaciones de unidades multi-dosis.

Cuando se requiere un conservante, su selección está basada en varias consideraciones, en particular, el sitio de uso, ya sea interno, externo u oftálmico (para más detalles véase por ejemplo Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, lippincott Williams & Wilkins, 2005).

Muchas formulaciones líquidas y semisólidas, particularmente formulaciones de dosificación unitaria múltiple, contienen parabenos como conservantes, por ejemplo metilparabeno (p-hidroxibenzoato de metilo) y propilparabeno (4-hidroxibenzoato de propilo).

Debido al número de excipientes y aditivos de las formulaciones farmacéuticas, se recomienda citar todos los integrantes en el envase para reducir el riesgo al que se enfrentan pacientes hipersensibles cuando se les administran estos productos.

Otras formulaciones farmacéuticas comercializadas contienen ácido sórbico o su sal potásica (por ejemplo Mobilat®) o cloruro de benzalconio como conservantes. Recientemente se han publicado los efectos secundarios resultantes del daño en la mucosa provocado por el cloruro de benzalconio y el sorbato de potasio (véase C.Y. Ho y col., Am J Rhinol. 2008, 22(2), 125-9). En lo que se refiere a reacciones de hipersensibilidad de los conservantes en las terapias oftálmicas tópicas, los amonios cuaternarios (cloruro de benzalconio) están comúnmente asociados a reacciones tóxicas irritantes, mientras que los organomercúricos (thimerosal) y los alcoholes (clorobutanol) están altamente asociados a respuestas alérgicas (véase J. Hong y col., Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2009, 9(5), 447-53). Los parabenos están implicados en numerosos casos de sensibilidad de contacto asociados a la exposición cutánea (véase M.G. Soni y col., Food Chem Toxicol. 2001, 39(6), 513-32) y se ha documentado que ejercen una débil actividad estrogénica (véase S. Oishi, Food Chem Toxicol. 2002, 40(12), 1807-13 y M.G. Soni y col., Food Chem Toxicol. 2005, 43(7), 985-015).

Debido a estos efectos secundarios no deseados de los conservantes conocidos, es deseable proporcionar composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral de tapentadol que tengan una vida útil suficiente en ausencia de conservantes o al menos en presencia de cantidades relativamente bajas de los mismos.

Un objeto de la invención es proporcionar formulaciones farmacéuticas de tapentadol que presenten ventajas en comparación con las formulaciones farmacéuticas del estado de la técnica. Las formulaciones farmacéuticas no deberían tener los efectos secundarios debidos a los conservantes mencionados, que típicamente se observan en las formulaciones farmacéuticas que contienen conservantes, como reacciones alérgicas, y deberían ser adecuadas para la administración parenteral de tapentadol.

Este objetivo se alcanza por el contenido de las reivindicaciones de la patente.

Sorprendentemente se ha encontrado que el tapentadol como tal presenta propiedades conservantes y así, cuando se formulan composiciones relativamente lábiles, particularmente composiciones líquidas acuosas o composiciones semisólidas, los conservantes pueden ser completamente obviados o al menos su presencia es necesaria en cantidades relativamente pequeñas para alcanzar la vida útil indicada.

Sorprendentemente se ha comprobado que la actividad antimicrobiana del tapentadol depende del valor del pH.

Además, sorprendentemente se ha comprobado que una combinación de administración intracerebroventricular e intratecal tiene un efecto sinérgico para el tratamiento del dolor

Un primer aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa adaptada para la administración parenteral de tapentadol o de una sal fisiológicamente aceptable del mismo que tiene un pH de al menos 5,4.

Para el propósito de la descripción, el término “tapentadol” incluye la base libre (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol así como cualquier sal fisiológicamente aceptable del mismo, particularmente su clorhidrato (clorhidrato de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol). Así, excepto que se indique lo contrario, el término “tapentadol” no sólo se refiere a la base libre, sino también a cualquier sal fisiológicamente aceptable. Además, excepto que se indique lo contrario, todas las cantidades, contenidos y concentraciones son equivalentes referidos al tapentadol como base libre.

Preferiblemente, el contenido de tapentadol está dentro del intervalo de 0,0001 a 20,0% en peso, en especial de 0,001 a 15,0% en peso, de manera aún más preferente de 0,005 a 10% en peso, de manera incluso aún más preferente de 0,01 a 5,0% en peso, de manera especialmente preferente de 0,05 a 3,0% en peso y en particular de 0,1 a 2,0% en peso, con respecto al peso total de la composición.

En una realización preferente, el contenido de tapentadol está dentro del intervalo de 0,05 a 5% en peso, de manera más preferida de 0,1 a 4% en peso, de manera aún más preferida de 0,5 a 3,0% en peso, de manera incluso aún más preferida de 1,0 a 2,5% en peso, de manera especialmente preferente de 1,25 a 2,25% en peso y en particular de 1,5 a 2.0% en peso, referido al peso total de la composición.

En otra realización preferente, el contenido de tapentadol está dentro del intervalo de 0,001 a 2,5% en peso, de manera más preferida de 0,005 a 1,0% en peso, de manera aún más preferida de 0,01 a 0,75% en peso, de manera incluso aún mas preferida de 0,025 a 0,5% en peso, de especialmente preferente de 0,05 a 0,25% en peso y en particular de 0,075 a 0,15% en peso, referido al peso total de la composición. En una realización preferente, el contenido de tapentadol está dentro del intervalo de 0,01 a 3,0% en peso, de manera más preferida de 0,05 a 2,8% en peso, de manera aún más preferida de 0,1 a 2,6% en peso, de manera incluso aún más preferida de 0,2 a 2,4% en peso, especialmente de 0,3 a 2,2% en peso y en particular de 0,4 a 2,0% en peso, referido al peso total de la composición.

Se ha demostrado que el efecto antimicrobiano del tapentadol, su efecto conservante, es función del valor del pH. Así, a un valor de pH determinado una cierta concentración mínima de tapentadol ya es suficiente para alcanzar el efecto conservante deseado, mientras que, a otro valor de pH, es necesaria otra concentración mínima de tapentadol para alcanzar el mismo efecto conservante. Esta concentración mínima para un valor de pH determinado puede determinarse mediante trabajo de experimentación rutinario.

Preferentemente, la concentración de tapentadol es igual o inferior a 100 mg/ml, de manera preferente igual o inferior a 75 mg/ml, de manera aún más preferente igual o inferior a 50 mg/ml, de manera incluso aún más preferida igual o inferior a 40 mg/ml, especialmente igual o inferior a 35 mg/ml y en particular igual o inferior a 30 mg/ml, referida al volumen total de la composición.

Preferentemente, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 0,01 a 100 mg/ml, de manera más preferida dentro del intervalo de 0,05 a 75 mg/ml, de manera aún más preferida de 0,1 a 50 mg/ml, de manera incluso aún mas preferida está dentro del intervalo de 0,25 a 30 mg/ml, en especial dentro del intervalo de 0,4 a 25 mg/ml y en particular dentro del intervalo de 0,5 a 20 mg/ml, referida al volumen total de la composición

En una realización preferente, la concentración de tapentadol es inferior a 25 mg/ml, de manera más preferida inferior a 20 mg/ml, de manera aún más preferida es de como máximo 19 mg/ml, de manera incluso aún más preferida de como máximo 18 mg/ml, en especial de como máximo 17 mg/ml y en particular de como máximo 16 mg/ml, referida al volumen total de la composición.

En una realización preferida, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 17,5±6 mg/ml, de manera más preferida 17,5±5 mg/ml, de manera aún más preferida 17,5±4 mg/ml, de manera incluso aún mas preferida 17,5±3 mg/ml, en especial 17,5±2 mg/ml y en particular 17,5±1 mg/ml, referida al volumen total de la composición.

En otra realización preferida, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 15±6 mg/ml, de manera más preferida 15±5 mg/ml, de manera aún más preferida 15±4 mg/ml, de manera incluso aún mas preferida 15±3 mg/ml, en especial 15±2 mg/ml y en particular 15±1 mg/ml, referida al volumen total de la composición.

En otra realización preferida, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 12,5±6 mg/ml, de manera más preferida 12,5±5 mg/ml, de manera aún más preferida 12,5±4 mg/ml, de manera incluso aún mas preferida 12,5±3 mg/ml, en especial 12,5±2 mg/ml y en particular 12,5±1 mg/ml, referida al volumen total de la composición.

En otra realización preferida, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 10±6 mg/ml, de manera más preferida 10±5 mg/ml, de manera aún más preferida 10±4 mg/ml, de manera incluso aún mas preferida 10±3 mg/ml, en especial 10±2 mg/ml y en particular 10±1 mg/ml, referida al volumen total de la composición.

En otra realización preferida adicional, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 5±4 mg/ml, de manera más preferida 5±3 mg/ml, de manera aún más preferida 5±2 mg/ml, de manera incluso aún mas preferida 5±1,5 mg/ml, en especial 5±1 mg/ml y en particular 5±0,5 mg/ml, referida al volumen total de la composición.

En otra realización preferida adicional, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 0,01 a 10 mg/ml, de manera más preferida de 0,025 a 7,5 mg/ml, de manera aún más preferida de 0,05 a 5,0 mg/ml, de manera incluso aún más preferida de 0,1 a 3,0 mg/ml, en especial de 0,25 a 2,0 mg/ml y en particular de 0,5 a 1,5 mg/ml, referida al volumen total de la composición.

En una realización preferida, el contenido de tapentadol está dentro del intervalo de1,0±0,9 mg/ml, de manera más preferida 1,0±0,8 mg/ml, de manera aún más preferida 1,0±0,7 mg/ml, de manera incluso aún más preferida 1,0±0,6 mg/ml, en especial 1,0±0.5 mg/ml, de manera especialmente preferente 1,0±0,4 mg/ml y en particular 1,0±0,3 mg/ml, referido al peso total de la composición.

En una realización preferida, el contenido de tapentadol está dentro del intervalo de5,0±4,5 mg/ml, de manera preferente 5,0±4,0 mg/ml, de forma más preferente5,0±3,5 mg/ml, de forma aún más preferente 5,0±3,0 mg/ml, de

forma especialmente preferente 5,0±2,5 mg/ml, de forma totalmente preferente 5,0±2,0 mg/ml y en particular 5,0±1,5 mg/ml, referido al peso total de la composición.

En una realización preferida, el contenido de tapentadol está dentro del intervalo de10±9 mg/ml, de manera preferente 10±8 mg/ml, de forma más preferente 10±7 mg/ml, de forma aún más preferente 10±6 mg/ml, de forma especialmente preferente 10±5 mg/ml, de forma totalmente preferente 10±4 mg/ml y en particular 10±3 mg/ml, referido al peso total de la composición.

En una realización preferida, el contenido de tapentadol está dentro del intervalo de15±14 mg/ml, de manera preferente 15±12 mg/ml, de forma más preferente 15±10 mg/ml, de forma aún más preferente 15±8 mg/ml, de forma especialmente preferente 15±6 mg/ml, de forma totalmente preferente 15±4 mg/ml y en particular15±2 mg/ml, referido al peso total de la composición.

El término “composición farmacéutica” incluye toda preparación o formulación que haya sido hecha para ser administrada a seres humanos o animales. Preferiblemente, la composición es una disolución acuosa.

Preferiblemente, el contenido en agua de la composición es de al menos un 50% en peso, de manera preferente al menos 60% en peso, de forma más preferente al menos 70% en peso, de forma aún más preferente al menos 80% en peso, de forma totalmente preferente al menos 85% en peso y en particular al menos 90% en peso, referido al peso total de la composición.

En una realización preferida, el contenido en agua de la composición es de al menos un 90% en peso, de manera preferente al menos 92% en peso, de forma más preferente al menos 95% en peso, de forma aún más preferente al menos 96% en peso, de forma totalmente preferente al menos 98% en peso y en particular al menos 99% en peso, referido al peso total de la composición.

En otra realización preferida, el contenido en agua de la composición está dentro del intervalo de 90±9% en peso, de manera preferente 90±8% en peso, de forma más preferente 90±7% en peso, de forma aún más preferente 90±6% en peso, de forma totalmente preferente 90±5% en peso y en particular 90±2,5% en peso, referido al peso total de la composición.

En otra realización preferida adicional, el contenido en agua de la composición está dentro del intervalo de 95±4,5% en peso, de manera preferente 95±4% en peso, de forma más preferente 95±3,5% en peso, de forma aún más preferente 95±3% en peso, de forma totalmente preferente 95±2% en peso y en particular 95±1% en peso, referido al peso total de la composición.

En otra realización preferida adicional, el contenido en agua de la composición está dentro del intervalo de 98±1,9% en peso, de manera preferente 98±1,5% en peso, de forma más preferente 98±1,25% en peso, de forma aún más preferente 98±1,0% en peso, de forma totalmente preferente 98±0,75% en peso y en particular 98±0,5% en peso, referido al peso total de la composición.

Además de agua, la composición según la invención puede contener disolventes adicionales.

Disolventes adicionales adecuados incluyen todos los tipos de disolventes hidrofílicos fisiológicamente aceptables, seleccionados preferentemente del grupo formado por etanol, glicerol, propilenglicol, 1,3-butanodiol y macrogol 300.

En una realización preferida, la composición según la invención está adaptada para la administración local. En este sentido, la administración local incluye toda administración de la composición a un sitio que es idéntico al sitio del trastorno y/o al menos está próximo. En particular, la administración local tiene por objetivo la liberación de tapentadol directamente en el sitio deseado de acción, evitando así efectos secundarios sistémicos.

Preferiblemente, la concentración sistémica de tapentadol se mantiene a una concentración subterapéutica, es decir, durante el tratamiento, la concentración sistémica de tapentadol nunca alcanza el nivel requerido para desarrollar un efecto terapéutico cuando el fármaco sólo se administra sistémicamente.

En otra forma de realización preferida, la composición según la invención está adaptada para la administración sistémica. En esta realización, la administración de la composición tiene preferiblemente el propósito de inducir una acción sistémica del tapentadol.

La composición de acuerdo con la invención está adaptada para la administración parenteral, preferiblemente por infusión o inyección.

Con el fin de satisfacer los requisitos de alta calidad para las soluciones de infusión e inyección, respectivamente, la composición tiene que tener una osmolaridad fisiológicamente aceptable y un pH fisiológicamente aceptable.

Una disolución isotónica de cloruro de sodio (salina), por ejemplo, contiene un 0,9% en peso de cloruro de sodio y tiene una osmolaridad de 0,308 osmol/l, cercana a la osmolaridad de la sangre.

Preferiblemente, la composición tiene una osmolaridad de al menos 0,22 osmol/l, de manera preferente al menos 0,23 osmol/l, de forma más preferente al menos0,24 osmol/l, de forma aún más preferente al menos 0,25 osmol/l, de forma totalmente preferente al menos 0,26 osmol/l y en particular al menos 0,27 osmol/l.

En una realización preferida, la composición tiene una osmolaridad de como máximo 0,36 osmol/l, de manera preferente como máximo 0,34 osmol/l, de forma más preferente como máximo 0,32 osmol/l, de forma aún más preferente como máximo 0,31 osmol/l, de forma totalmente preferente como máximo 0,30 osmol/l y en particular como máximo 0,29 osmol/l.

En otra realización preferida, la composición tiene una osmolaridad de 0,28±0,08 osmol/l, de manera preferente de 0,28±0,06 osmol/l, de forma más preferente de 0,28±0,04 osmol/l, de forma aún más preferente de 0,28±0,03 osmol/l, de forma totalmente preferente de 0,28±0,02 osmol/l, y en particular de 0,28±0,01 osmol/l.

La osmolaridad de la composición depende del contenido de tapentadol y opcionalmente del tampón y preferiblemente se ajusta durante la producción de la composición, mediante la adición de una cantidad apropiada de cloruro sódico. Alternativa o adicionalmente también pueden añadirse otros agentes isotonizantes, tales como manitol o sorbitol.

Preferiblemente, la composición según la invención contiene además cloruro sódico.

Preferiblemente, el contenido de cloruro sódico es de como máximo un 2,0% en peso, de manera preferente como máximo 1,75% en peso, de forma más preferente como máximo 1,5% en peso, de forma aún más preferente como máximo 1,3% en peso, de forma totalmente preferente como máximo 1,1% en peso, y en particular como máximo 1,0% en peso, referido al peso total de la composición,

Preferiblemente, la concentración de cloruro de sodio está dentro del intervalo de 0,5 mg/ml a 25 mg/ml, de forma más preferente de 1,0 mg/ml a 20 mg/m, de forma aún más preferente de 2,0 mg/ml a 15 mg/ml, de forma totalmente preferente de 2,5 mg/ml to 12 mg/ml, y en particular 3 mg/ml a 10 mg/ml, referido al volumen total de la composición.

En una realización preferente, la concentración de cloruro de sodio está dentro del intervalo de 9,0±8,0 mg/ml, de manera preferente 9,0±5,0 mg/ml, de forma más preferente 9,0±3,0 mg/ml, de forma aún más preferente 9,0±2,0 mg/ml, de forma totalmente preferente 9,0±1,0 mg/ml, y en particular 9,0±0,5 mg/ml, referido al volumen total de la composición.

En otra realización preferente, la concentración de cloruro de sodio está dentro del intervalo de 8,0±7,0 mg/ml, de manera preferente 8,0±5,0 mg/ml, de forma más preferente 8,0±3,0 mg/ml, de forma aún más preferente 8,0±2,0 mg/ml, de forma totalmente preferente 8,0±1,0 mg/ml, y en particular 8,0±0,5 mg/ml, referido al volumen total de la composición.

En otra realización preferida adicional, la concentración de cloruro de sodio está dentro del intervalo de 6,0±5,0 mg/ml, de manera preferente 6,0±4,0 mg/ml, de forma más preferente 6,0±3,0 mg/ml, de forma aún más preferente 6,0±2,0 mg/ml, de forma totalmente preferente 6,0±1,0 mg/ml, y en particular 6,0±0,5 mg/ml, referido al volumen total de la composición.

En otra realización preferida adicional, la concentración de cloruro de sodio está dentro del intervalo de 5,0±4,5 mg/ml, de manera preferente 5,0±4,0 mg/ml, de forma más preferente 5,0±3,5 mg/ml, de forma aún más preferente 5,0±2,0 mg/ml, de forma totalmente preferente 5,0±1,0 mg/ml, y en particular 5,0±0,5 mg/ml, referido al volumen total de la composición. En una realización preferente, la composición tiene un pH de al menos 5,50, de manera preferente de al menos 5,75, de forma más preferente de al menos 6,00, de forma aún más preferente de al menos 6,25, de forma especialmente preferente de al menos 6,50, de forma totalmente preferente de al menos 6,75 y en particular de al menos 7,00.

En otra realización preferida, la composición tiene un pH de como máximo 7,00, de manera preferente como máximo 6,75, de forma más preferente como máximo 6,50, de forma aún más preferente como máximo 6,25, de forma especialmente preferente como máximo 6,00.

Preferiblemente, el pH de la composición está dentro del intervalo de 5,4 a 6,5, de manera preferente 5,5 a 6,3, de forma más preferente 5,4 a 6,0. En una realización preferida, el pH de la composición está dentro del intervalo de 5,5±0,1.

En una realización preferida, el valor del pH de la composición está dentro del intervalo de 5,7±0,3, de forma más preferente 5,7±0,25, de forma aún más preferente 5,7±0,2, de forma totalmente preferente 5,7±0,15, y en particular 5,7±0,1.

En una realización preferida, el valor del pH de la composición está dentro del intervalo de 6,0±0,6, de manera preferente 6,0±0,5, de forma más preferente 6,0±0,4, de forma especialmente preferente 6,0±0,3, de forma totalmente preferente 6,0±0,2, y en particular 6,0±0,1.

En una realización preferida, el valor del pH de la composición está dentro del intervalo de 6,5±1,0, de manera preferente 6,5±0,9, de forma más preferente 6,5±0,8, de forma aún más preferente 6,5±0,7, de forma especialmente preferente 6,5±0,6 o 6,5±0,5, de forma totalmente preferente 6,5±0,4 o 6,5±0,3, y en particular 6,5±0,2 o 6,5±0,1.

En una realización preferida, el valor del pH de la composición está dentro del intervalo de 7,0±1,4 o 7,0±1,3, de manera preferente 7,0±1,2 o 7,0±1,1, de forma más preferente 7,0±1,0 o 7,0±0,9, de forma aún más preferente 7,0±0,8 o 7,0±0,7, de forma especialmente preferente 7,0±0,6 o 7,0±0,5, de forma totalmente preferente 7,0±0,4 o 7,0±0,3, y en particular 7,0±0,2 o 7,0±0,1.

En una realización preferida, el valor del pH de la composición está dentro del intervalo de 7,5±1,4 o 7,5±1,3, de manera preferente 7,5±1,2 o 7,5±1,1, de forma más preferente 7,5±1,0 o 7,5±0,9, de forma aún más preferente 7,5±0,8 o 7,5±0,7, de forma especialmente preferente 7,5±0,6 o 7,5±0,5, de forma totalmente preferente 7,5±0,4 o 7,5±0,3, y en particular 7,5±0,2 o 7,5±0,1.

En una realización preferida, el valor del pH de la composición está dentro del intervalo de 8,0±1,4 o 8,0±1,3, de manera preferente 8,0±1,2 o 8,0±1,1, de forma más preferente 8,0±1,0 o 8,0±0,9, de forma aún más preferente 8,0±0,8 o 8,0±0,7, de forma especialmente preferente 8,0±0,6 o 8,0±0,5, de forma totalmente preferente 8,0±0,4 o 8,0±0,3, y en particular 8,0±0,2 o 8,0±0,1.

En una realización preferida, el valor del pH de la composición está dentro del intervalo de 8,5±1,4 o 8,5±1,3, de manera preferente 8,5±1,2 o 8,5±1,1, de forma más preferente 8,5±1,0 o 8,5±0,9, de forma aún más preferente 8,5±0,8 o 8,5±0,7, de forma especialmente preferente 8,5±0,6 o 8,5±0,5, de forma totalmente preferente 8,5±0,4 o 8,5±0,3, y en particular 8,5±0,2 o 8,5±0,1.

Se ha demostrado que sorprendentemente el tapentadol exhibe un efecto antimicrobiano dependiente del pH. Por tanto, el pH de la composición según la invención se ajusta preferiblemente a un valor dentro del intervalo fisiológicamente aceptable en el cual se maximiza el efecto antimicrobiano del tapentadol.

Preferentemente, la composición según la invención esta tamponada, es decir contiene uno o más tampones o sistemas tampón (es decir, pares conjugados ácido-base) respectivamente. Los sistemas tampón preferente son derivados de los siguientes ácidos: ácidos orgánicos tales como los ácidos acético, propiónico, maleico, fumárico, malónico, málico, mandélico, cítrico, tartárico, succínico, o ácidos inorgánicos tales como ácido fosfórico. Cuando los sistemas tampón son derivados de alguno de los ácidos anteriormente mencionados, el sistema tampón está constituido por dicho ácido y su base conjugada. Los sistemas tampón derivados de los ácidos acético, cítrico, láctico, succínico o fosfórico son particularmente preferidos.

El experto en la materia es plenamente consciente de que los ácidos multiprotónicos pueden formar más de un único sistema tampón. Por ejemplo, el ácido cítrico es un ácido triprotónico de manera que forma los pares ácido-base conjugados ácido cítrico-dihidrogenocitrato, dihidrogenocitrato – hidrogenocitrato e hidrogenocitrato – citrato. En otras palabras, tanto el ácido cítrico como el dihidrogenocitrato como el hidrogenocitrato pueden ser el ácido de un sistema tampón con la base conjugada. En el contexto de la invención, la expresión “tampón y sistema tampón, respectivamente” hace referencia preferentemente a la cantidad de ambos, el ácido y su base conjugada. Además, el experto en la materia es plenamente consciente de que un sistema tampón, por ejemplo el sistema conjugado ácido cítrico/dihidrogenocitrato sódico puede establecerse bien añadiendo ácido cítrico y una cantidad adecuada de hidróxido sódico o citrato de sodio y una cantidad apropiada de ácido clorhídrico, o bien ácido cítrico y dihidrogenocitrato sódico como tal.

En consecuencia, en caso de que la composición contenga una cantidad apropiada de tapentadol en forma de clorhidrato, se puede establecer un sistema tampón mediante la adición de citrato de sodio o su dihidrato

Preferentemente, la concentración del tampón y del sistema tampón respectivamente, preferentemente citrato sódico o su dihidrato o acetato sódico, se ajusta para proporcionar una capacidad tampón suficiente.

En una realización preferida, el contenido del tampón y sistema tampón, respectivamente, preferiblemente citrato de sodio o su dihidrato o acetato de sodio, está dentro del intervalo de 0,0001 a 5,0% en peso, de manera preferente 0,0002 a 2,5% en peso, de forma más preferente 0,0005 a 1,0% en peso, de forma aún más preferente 0,001 a 0,5% en peso, de forma totalmente preferente 0,005 a 0,25% en peso, y en particular 0,01 a 0,1% en peso, referido al peso total de la composición.

En otra realización preferida, el contenido del tampón y sistema tampón, respectivamente, preferiblemente citrato de sodio o su dihidrato o acetato de sodio, está dentro del intervalo de 0,0001 a 5,0% en peso, de manera preferente 0,0002 a 4,0% en peso, de forma más preferente 0,0005 a 3,0% en peso, de forma aún más preferente 0,001 a 2,0% en peso, de forma totalmente preferente 0,005 a 1,0% en peso, y en particular 0,05 a 0,55% en peso, referido al peso total de la composición.

En una realización preferida, la concentración del tampón y sistema tampón, respectivamente, preferiblemente citrato de sodio o su dihidrato o acetato de sodio, está dentro del intervalo de 1,0±0,6 mg/ml, de manera preferente 1,0±0,5 mg/ml, de forma más preferente 1,0±0,4 mg/ml, de forma aún más preferente 1,0±0,3 mg/ml, de forma totalmente preferente 1,0±0,2 mg/ml, y en particular 1,0±0,1 mg/ml, referido al volumen total de la composición.

En otra realización preferida, la concentración del tampón y sistema tampón, respectivamente, preferiblemente citrato de sodio o su dihidrato o acetato de sodio, está dentro del intervalo de 0,8±0,6 mg/ml, de manera preferente 0,8±0,5 mg/ml, de forma más preferente 0,8±0,4 mg/ml, de forma aún más preferente 0,8±0,3 mg/ml, de forma totalmente preferente 0,8±0,2 mg/ml, y en particular 0,8±0,1 mg/ml, referido al volumen total de la composición.

En otra realización preferida, la concentración del tampón y sistema tampón, respectivamente, preferiblemente citrato de sodio o su dihidrato o acetato de sodio, está dentro del intervalo de 0,6±0,55 mg/ml, de manera preferente 0,6±0,5 mg/ml, de forma más preferente 0,6±0,4 mg/ml, de forma aún más preferente 0,6±0,3 mg/ml, de forma totalmente preferente 0,6±0,2 mg/ml, y en particular 0,6±0,1 mg/ml, referido al volumen total de la composición.

En otra realización preferida, la concentración del tampón y sistema tampón, respectivamente, preferiblemente citrato de sodio o su dihidrato o acetato de sodio, está dentro del intervalo de 0,5±0,45 mg/ml, de manera preferente 0,5±0,4 mg/ml, de forma más preferente 0,5±0,35 mg/ml, de forma aún más preferente 0,5±0,3 mg/ml, de forma totalmente preferente 0,5±0,25 mg/ml, y en particular 0,5±0,1 mg/ml, referido al volumen total de la composición.

En otra realización preferida, la concentración del tampón y sistema tampón, respectivamente, preferiblemente citrato de sodio o su dihidrato o acetato de sodio, está dentro del intervalo de 0,4±0,35 mg/ml, de manera preferente 0,4±0,3 mg/ml, de forma más preferente 0,4±0,25 mg/ml, de forma aún más preferente 0,4±0,2 mg/ml, de forma totalmente preferente 0,4±0,15 mg/ml, y en particular 0,4±0,1 mg/ml, referido al volumen total de la composición.

En otra realización preferida adicional, la concentración del tampón y sistema tampón, respectivamente, preferiblemente citrato de sodio o su dihidrato o acetato de sodio, está dentro del intervalo de 0,3±0,25 mg/ml, de forma más preferente 0,3±0,2 mg/ml, de forma aún más preferente 0,3±0,15 mg/ml, de forma totalmente preferente 0,3±0,1 mg/ml, y en particular 0,3±0,05 mg/ml, referido al volumen total de la composición.

En otra realización preferida adicional, la concentración del tampón y sistema tampón, respectivamente, preferiblemente citrato de sodio o su dihidrato o acetato de sodio, está dentro del intervalo de 0,15±0,14 mg/ml, de forma más preferente 0,15±0,13 mg/ml, de forma aún más preferente 0,15±0,12 mg/ml, de forma totalmente preferente 0,15±0,10 mg/ml, y en particular 0,15±0,05 mg/ml, referido al volumen total de la composición.

Preferiblemente, la composición no contiene ningún conservante. En el contexto de la invención, un “conservante” se refiere preferentemente a toda sustancia que es añadida usualmente a una composición farmacéutica con el fin de protegerla contra la degradación microbiana o contra el crecimiento microbiano. En este sentido, el crecimiento microbiano juega un papel esencial, es decir el conservante tiene por objeto principal impedir la contaminación microbiana. Como un aspecto secundario, puede ser además deseable impedir cualquier efecto de los microbios sobre el ingrediente activo y los excipientes respectivamente, es decir evitar la degradación microbiana.

Ejemplos representativos de conservantes incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, benzoato de sodio, alcohol bencílico, bronopol, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cloroxilenol, cresol, alcohol etílico, glicerina, hexetidina, imidurea, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico, propilenglicol, propionato de sodio, timerosal, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, isobutilparabeno, bencilparabeno, ácido sórbico y sorbato de potasio.

Se ha demostrado sorprendentemente que el tapentadol como tal presenta propiedades conservantes y que la actividad antimicrobiana del tapentadol depende del pH de la composición.

Se prefiere la ausencia total de conservantes en la composición cuando el contenido de tapentadol es suficientemente elevado y la composición tiene un valor apropiado de pH de manera que, debido a su propiedad conservante, la vida útil o la estabilidad en-uso deseadas pueden alcanzarse por la sola presencia del medicamento. Como se ha mencionado anteriormente, la propiedad conservante del tapentadol es función del pH de modo que, a un pH puede ser necesaria la adición de otro conservante, mientras que a otro valor de pH puede omitirse completamente. Preferiblemente, bajo estas circunstancias la concentración de tapentadol es al menos 1,0 mg/ml o al menos 5,0 mg/ml, de forma más preferente al menos 10 mg/ml, al menos 12 mg/ml, o al menos 14 mg/ml, referido al volumen total de la composición.

Para el propósito de la descripción, se distingue preferentemente entre la vida útil o estabilidad en-uso. La vida útil se refiere preferiblemente a la estabilidad de almacenamiento de una composición farmacéutica en un envase cerrado. Estabilidad en-uso se refiere al envase para el almacenamiento que contiene una preparación de unidad de multi-dosis que ha sido utilizada por primera vez. Típicamente, la vida útil de una preparación de unidad multi-dosis es mucho mayor que su estabilidad en-uso.

En otra realización preferida, la composición adicionalmente contiene un conservante, seleccionado preferentemente del grupo formado por cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, benzoato de sodio, alcohol bencílico, bronopol, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cloroxilenol, cresol, alcohol etílico, glicerina, hexetidina, imidurea, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico, propilenglicol, propionato de sodio, timerosal, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, isobutilparabeno, bencilparabeno, ácido sórbico y sorbato de potasio

Se ha demostrado sorprendentemente que las composiciones acuosas de tapentadol que contienen benzoato de sodio tienen menos productos de degradación total comparadas con las composiciones acuosas de tapentadol que contienen parabenos.

Así, el benzoato de sodio en un conservante especialmente preferente según la invención.

Preferentemente, el contenido del conservante, preferentemente ácido benzoico a su sal sódica, es de como máximo un 5,0% en peso, de manera más preferida como máximo 4,0% en peso, de manera aún más preferida como máximo 3,0% en peso, de manera incluso aún más preferida como máximo 2,0% en peso, de manera mucho más preferida como máximo 1,0% en peso y en particular como máximo 0,5% en peso, referido al peso total de la composición. El contenido puede depender del valor de pH de la composición.

En una realización preferida, el contenido de conservante es como máximo el 90%, de manera más preferente como máximo el 80%, de manera aún más preferida como máximo el 70%, de manera aún más preferida como máximo el 60%, en especial como máximo el 50% y en particular como máximo el 40% del contenido que sería necesario según la Ph. Eur. con el fin de conservar la composición farmacéutica en ausencia de tapentadol, o bien referida a su vida útil o, en caso de preparaciones de unidades multi-dosis, opcionalmente referida a su estabilidad en-uso. Los criterios para una suficiente conservación según Ph. Eur. se cumplen, si (a) las concentraciones de las bacterias víables se redujeron a no más de un 0,1% de las concentraciones iniciales al séptimo día, y (b) la concentración de cada microorganismo de ensayo se mantiene en o por debajo de estos niveles durante el resto del período de prueba de 28 días. Estos criterios se definen más específicamente en la sección experimental.

Preferiblemente, la composición según la invención tiene una resistencia antimicrobiana que satisface los requerimientos de la Ph. Eur., preferentemente en su versión del 2010. Preferiblemente, se consigue una resistencia antimicrobiana contra *S. aureus, PS. Aeruginosa, S. spp., C. albicans* y/o *A. niger*, preferentemente satisfaciendo el requerimiento de log reducción de 1 preferiblemente 3 después de 7 y no incremento después de 28 días. En una realización preferida, se consigue una resistencia antimicrobiana contra la bacteria satisfaciendo el requerimiento de log reducción de 3 después de 14 días y contra mohos y hongos de log reducción de 1 después de 14 días.

Preferiblemente, la composición según la invención tiene una vida útil bajo condiciones de almacenamiento acelerado de al menos 1 mes, de manera más preferente de al menos 2 meses, de manera aún más preferida de al menos 3 meses, de manera aún más preferida de al menos 4 meses, en especial de al menos 5 meses y en particular de al menos 6 meses. Preferiblemente la vida útil es determinada según la Ph. Eur., particularmente tal y como se describe en la sección experimental. Condiciones de almacenamiento acelerado significan preferentemente 40±2ºC/75% RH.

Preferiblemente, la composición según la invención tiene una vida útil bajo condiciones ambientales de al menos 6 meses, de manera más preferente de al menos 12 meses, de manera aún más preferida de al menos 15 meses, de

manera aún más preferida de al menos 18 meses, en especial de al menos 21 meses y en particular al menos 24 meses.

Preferiblemente, la composición según la invención es una preparación de unidad de multi-dosis que tiene una estabilidad en-uso bajo condiciones ambientales de al menos 1 semana, de manera más preferente de al menos 2 semanas, de manera aún más preferida de al menos 3 semanas, de manera aún más preferida de al menos 4 semanas, en especial de al menos 5 semanas y en particular al menos 6 semanas.

Las realizaciones particularmente preferentes E^1 a E^8 con respecto a la composición según la invención se resumen en la tabla siguiente:

	E^1	E^2	E^3	E^4
tapentadol	≤ 100 mg/ml	≤ 50 mg/ml	≤ 30 mg/ml	≤ 30 mg/ml
tampón	opcional	0,0001-5% en peso	0,0005-1% en peso	0,001-0,5% en peso
cloruro sódico	0,5-25 mg/ml	0,5-25 mg/ml	1-20 mg/ml	1-20 mg/ml
agua	≥ 90% en peso	≥ 90% en peso	≥ 95% en peso	≥ 95% en peso
	E^5	E^6	E^7	E^8
tapentadol	≤ 20 mg/ml	0,5-20 mg/ml	0,5–5,0 mg/ml	15±6 mg/ml
tampón	0,001-0,5% en peso	0,5±0,4 mg/ml citrato de sodio o su dihidrato	0,15±0,1 mg/ml citrato de sodio o su dihidrato	0,5±0,2 mg/ml citrato de sodio o su dihidrato
cloruro sódico	3 – 10 mg/ml	3 – 10 mg/ml	9±2 mg/ml	5±2 mg/ml
agua	≥ 95% en peso	≥ 98% en peso	≥ 98% en peso	≥ 98% en peso

En una realización preferida, la composición según la invención está adaptada para la administración en combinación con un anestésico.

Así, un aspecto adicional de la invención se refiere a una combinación que comprende como componentes (a) tapentadol, y (b) un anestésico, preferentemente lidocaína, con independencia de si la combinación es una composición farmacéutica acuosa adaptada para la administración parenteral y/o si tiene un pH de al menos 5,4. Preferiblemente, sin embargo, la combinación es una composición farmacéutica acuosa adaptada para la administración parenteral y/o tiene un pH de al menos 5,4.

Se ha demostrado que una combinación que comprende (a) tapentadol y (b) lidocaína o un derivado de la misma exhibe un efecto analgésico. Si estos componentes están presentes en la combinación en una relación en peso tal que se observa un efecto sinérgico después de la administración a los pacientes, la dosis total administrada puede reducirse, de modo que se producirán menos efectos secundarios indeseados.

Ambos componentes (a) y (b) como parte de la combinación de la invención pueden ser administrados en su dosificación diaria usual.

En otra realización de la presente invención, la combinación de la invención puede contener los componentes (a) y (b) esencialmente en una relación equiefectiva.

En una realización adicional de la combinación de la invención los componentes (a) y (b) están presentes en una relación en peso tal que la composición resultante ejercerá un efecto sinérgico después de la administración a un paciente. Las proporciones en peso adecuadas se pueden determinar por métodos bien conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, mediante el ensayo Randall-Selitto.

Ambos componentes (a) y (b) también pueden estar presentes en la combinación de la invención en proporciones que se desvían de la relación equiefectiva. Por, ejemplo, cada uno de los componentes puede estar presente en un intervalo desde 1/5 de la cantidad equiefectiva a 5 veces la cantidad equiefectiva, preferentemente 1/4 a 4, de forma más preferente 1/3 a 3, de forma aún más preferente 1/2 a 2 de la cantidad equiefectiva.

En otra forma de realización, los componentes (a) y (b) pueden ser administrados en un régimen de dosificación específica para tratar el dolor, por ejemplo dolor neuropático diabético, dolor por cáncer, dolor perioperatorio y/o postoperatorio. Los componentes (a) y (b) pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente el uno al otro, en cada caso por las mismas o diferentes vías de administración. Por tanto, otro aspecto de la presente invención es un método de tratamiento del dolor, por ejemplo dolor neuropático diabético, dolor por cáncer, dolor perioperatorio y/o postoperatorio, caracterizado porque los componentes (a) y (b) se administran simultánea o secuencialmente a un mamífero, pudiendo administrarse el componente (a) antes o después del componente (b) y donde los componentes (a) o (b) se administran al mamífero bien por la misma vía de administración o por una vía de administración diferente. Vías

de administración adecuadas incluyen, pero no se limitan a, la administración oral, intravenosa, intraperitoneal, transdérmica, intratecal, intramuscular, intranasal, transmucosa, subcutánea o rectal.

Las combinaciones de la invención son toxicológicamente seguras y, por tanto, son adecuadas para el tratamiento de mamíferos, particularmente seres humanos, incluyendo bebés, niños y adultos.

Preferiblemente, el anestésico se selecciona del grupo formado por dietil éter, vinil éter, halotano, cloroformo, metoxiflurano, enflurano, tricloroetileno, isoflurano, desflurano, sevoflurano, metohexital, hexobarbital, tiopental, narcobarbital, fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, fenoperidina, anileridina, remifentanilo, droperidol, ketamina, propanidid, alfaxalona, etomidato, propofol, ácido hidroxibutírico, óxido nitroso, esquetamina, metabutetamina, procaína, tetracaína, cloroprocaína, benzocaína, bupivacaína, lidocaína, mepivacaína, prilocaína, butanilicaína, cincocaína, etidocaína, articaína, ropivacaína, levobupivacaína, cocaína, cloruro de etilo, diclonina, fenol y capsaicina.

En una realización preferida, el anestésico es un anestésico total seleccionado del grupo formado por lidocaína, mepivacaína, prilocaína, articaína, bupivacaína, ropivacaína, etidocaína, diclonina, procaína, benzocaína, 2-cloroprocaína, tetracaína y formocaína. Especialmente preferente es la lidocaína.

Preferiblemente, la dosis de tapentadol en relación a la dosis del anestésico está dentro del intervalo de 100:1 a 1:100, de manera preferente 80:1 a 1:80, de forma más preferente 60:1 a 1:60, de forma aún más preferente 40:1 a 1:40, de forma totalmente preferente 20:1 a 1:20 y en particular 10:1 a 1:10.

En una realización preferida, la dosis de tapentadol en relación a la dosis del anestésico está dentro del intervalo de 100±80:1, de manera preferente 100±60:1, de forma más preferente 100±40:1, de forma aún más preferente 100±30:1, de forma totalmente preferente 100±20:1 y en particular 100±10:1.

En otra realización preferida, la dosis de tapentadol en relación a la dosis del anestésico está dentro del intervalo de 75±60:1, de manera preferente 75±50:1, de forma más preferente 75±40:1, de forma aún más preferente 75±30:1, de forma totalmente preferente 75±20:1 y en particular 75±10:1.

En otra realización preferida adicional, la dosis de tapentadol en relación a la dosis del anestésico está dentro del intervalo de 50±40:1, de manera preferente 50±30:1, de forma más preferente 50±25:1, de forma aún más preferente 50±20:1, de forma totalmente preferente 50±15:1 y en particular 50±10:1.

En otra realización preferida adicional, la dosis de tapentadol en relación a la dosis del anestésico está dentro del intervalo de 25±20:1, de manera preferente 25±15:1, de forma más preferente 25±12.5:1, de forma aún más preferente 25±10:1, de forma totalmente preferente 25±7.5:1 y en particular 25±5:1.

En una realización preferida, la dosis del anestésico en relación a la dosis de tapentadol está dentro del intervalo de 100±80:1, de manera preferente 100±60:1, de forma más preferente 100±40:1, de forma aún más preferente 100±30:1, de forma totalmente preferente 100±20:1 y en particular 100±10:1.

En otra realización preferida, la dosis del anestésico en relación a la dosis de tapentadol está dentro del intervalo de 75±60:1, de manera preferente 75±50:1, de forma más preferente 75±40:1, de forma aún más preferente 75±30:1, de forma totalmente preferente 75±20:1 y en particular 75±10:1.

En otra realización preferida adicional, la dosis del anestésico en relación a la dosis de tapentadol está dentro del intervalo de 50±40:1, de manera preferente 50±30:1, de forma más preferente 50±25:1, de forma aún más preferente 50±20:1, de forma totalmente preferente 50±15:1 y en particular 50±10:1.

En otra realización preferida adicional, la dosis del anestésico en relación a la dosis de tapentadol está dentro del intervalo de 25±20:1, de manera preferente 25±15:1 de forma más preferente 25±12.5:1, de forma aún más preferente 25±10:1, de forma totalmente preferente 25±7.5:1 y en particular 25±5:1.

En una realización preferida, la dosis de tapentadol en relación a la dosis del anestésico está dentro del intervalo de 25:1 a 1:25, de manera preferente 10:1 a 1:20, de forma más preferente 5:1 a 1:15, de forma aún más preferente 1:1 a 1:10, de forma totalmente preferente 1:2 a 1:8 y en particular 1:3 a 1:6.

En una forma de realización preferida, el anestésico y el tapentadol están contenidos en una única composición (en el contexto de la descripción también referida como "composición combinada").

En otra forma de realización preferida, el anestésico y el tapentadol se encuentran en dos composiciones farmacéuticas separadas. En el contexto de la descripción, estas composiciones farmacéuticas separadas se denominan también

"primera composición" (contiene el componente (a), es decir tapentadol) y "segunda composición" (contiene el componente (b), es decir el anestésico).

Preferiblemente, la composición combinada y la primera composición, respectivamente, contienen la composición farmacéutica acuosa según la invención, es decir, todas las formas de realización preferidas que fueron descritas anteriormente en relación con la composición según la invención se aplican también a la composición combinada, así como a la primera composición, respectivamente.

A no ser que se indique expresamente lo contrario, los términos generales "composición" y "composición farmacéutica", respectivamente, como será mencionado de aquí en adelante, se refieren a todas las realizaciones que se refieren a composiciones que contienen el tapentadol, es decir, a la composición farmacéutica acuosa, a la composición combinada, así como a la primera composición, respectivamente.

En una realización preferida, el anestésico está contenido en una segunda composición separada, la cual está adaptada preferentemente para la administración parenteral.

La primera composición según la invención puede administrarse antes de, simultáneamente con y/o después de la segunda composición según la invención. También es posible dividir la primera y la segunda composición en subunidades y administrar algunas subunidades antes de, simultáneamente con y/o después de otras subunidades. Por ejemplo, la primera composición puede dividirse en dos subunidades y la primera subunidad se administra al comienzo. Después, se administra la segunda composición. La segunda subunidad de la primera composición puede o bien administrarse simultáneamente con la segunda composición o posteriormente.

La presente invención incluye por tanto regímenes de administración que combinan la administración de una composición combinada según la invención antes de, simultáneamente con y/o después de la administración de una primera y/o de una segunda composición farmacéutica según la invención, respectivamente.

Independientemente del orden de administración, la duración del periodo entre la administración de ambas, es decir la primera y la segunda composición farmacéutica es preferiblemente como máximo 60 minutos, de manera preferente como máximo 45 minutos, de forma más preferente como máximo 30 minutos, de forma aún más preferente como máximo 15 minutos, en especial como máximo 10 minutos y en particular como máximo 5 minutos.

En una forma de realización preferida, la primera composición que comprende el tapentadol y la segunda composición separada, que comprende el anestésico, están contenidas en un kit.

Preferiblemente, la primera composición y la segunda composición son ambas soluciones de inyección o soluciones de infusión.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que comprende la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, preferentemente la composición farmacéutica acuosa, la composición combinada o la primera composición de acuerdo con la invención. Todas las formas de realización preferidas descritas anteriormente en relación con la composición de según la invención se aplican también a la forma de dosificación de acuerdo con la invención

Preferiblemente, la forma de dosificación se selecciona del grupo consistente en soluciones de inyección, suspensiones para inyección, soluciones de infusión, suspensiones de infusión y formulaciones en depósito, tales como soluciones de inyecciones en depósito, suspensiones de inyecciones en depósito, implantes y bombas de infusión.

En comparación con las formas de dosificación orales, las formas de dosificación parenterales presentan varias ventajas, especialmente cuando el paciente es joven o tiene problemas para tragar. Pueden ser exactamente dosificadas, por ejemplo, de acuerdo con el peso corporal del paciente, algo particularmente importante en pacientes pediátricos. Además, se pueden administrar por infusión continuamente durante un período prolongado de tiempo (por ejemplo 24 h), por ejemplo mediante una bomba de infusión.

En una realización preferida, la forma de dosificación es una forma de dosificación unitaria múltiple, es decir hecha a medida para más de una sola administración, preferiblemente por inyección.

Para el propósito de la descripción, "dosificada múltiple" significa preferiblemente que la forma de dosificación comprende más de una única unidad de dosificación.

Por ejemplo, cuando la forma de dosificación es una solución de inyección dosificada múltiple, su volumen total es mayor que el volumen típicamente administrado de una sola vez. En su lugar, la solución de inyección dosificada

múltiple está adaptada para ser dividida en múltiples unidades de dosificación para ser administradas durante un intervalo de tratamiento que comprende típicamente varios días. Las unidades de dosificación individuales pueden ser separadas preferentemente de la forma de dosificación unitaria múltiple por medio de una jeringa. Un ejemplo típico de una forma de dosificación múltiple según la invención es un recipiente de vidrio opcionalmente esterilizado sellado con un septum. Dicho recipiente de vidrio contiene un volumen de la combinación farmacéutica que supera con creces el volumen individual de una unidad de dosificación individual destinada a una única administración al paciente. Por ejemplo, cuando la forma de dosificación dosificada múltiple que está contenida en un recipiente de almacenamiento tiene un volumen total de 250 ml y la unidad des dosis prescrita es de 25 ml una vez al día, el primer día del intervalo de tratamiento el paciente toma 25 ml, de manera que 225 ml permanecen en el recipiente de almacenamiento, al segundo día del intervalo de tratamiento el paciente tomas otros 25 ml de manera que 200 ml permanecen en recipiente de almacenamiento, y así sucesivamente, hasta el décimo día en el paciente ha tomado la cantidad total.

Preferiblemente, la forma de dosificación unitaria múltiple contiene al menos 2, de manera preferente al menos 3, de forma más preferente al menos 5, de forma aún más preferente al menos 10, de forma totalmente preferente al menos 12 y en particular al menos 15 unidades de dosificación individuales.

Preferiblemente, las unidades de dosificación individuales tienen un volumen de 0,25 ml a 3,0 ml, de manera preferente de 0,5 ml a 2,75 ml, de forma aún más preferente de 0,75 ml a 25 ml, y de forma totalmente preferente de 1,0 ml a 2,0 ml.

En una realización preferida, las unidades de dosificación individuales tienen un volumen de 1,0±0,9 ml, de manera preferente de 1,0±0,75 ml, de forma más preferente de 1,0±0,5 ml, de forma aún más preferente de 1,0±0,4 ml, de forma especialmente preferente de 1,0±0,2 ml, de forma totalmente preferente de 1,0±0,15 ml y en particular de 1,0±0,1 ml.

En una realización preferida, las unidades de dosificación individuales tienen un volumen de 2,0±0,9 ml, de manera preferente de 2,0±0,75 ml, de forma más preferente de 2,0±0,5 ml, de forma aún más preferente de 2,0±0,4 ml, de forma especialmente preferente de 2,0±0,2 ml, de forma totalmente preferente de 2,0±0,15 ml, y en particular de 2,0±0,1 ml.

Las unidades de dosificación individuales se pueden administrar una vez, dos veces, tres, cuatro, cinco, seis veces o incluso más frecuentemente, opcionalmente en intervalos de tiempo regulares

La forma de dosificación unitaria múltiple también puede ser personalizada para una administración continua, preferiblemente por infusión. Preferiblemente, la forma de dosificación está adaptada para una administración continua durante al menos 30 minutos o 45 minutos, de manera preferente durante al menos 1 h o 2 h, de forma más preferente durante al menos 3 h o 4 h, de forma aún más preferente durante al menos 6 h o 8 h, de forma totalmente preferente durante al menos 10 h, y en particular durante al menos 12 h.

En otra realización preferida adicional, la forma de dosificación proporciona una única unidad de dosificación individual, que se administra como tal (forma de dosificación unitaria única).

El tapentadol es administrado en una cantidad terapéuticamente eficaz. la cantidad que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz varía de acuerdo con el trastorno que se está tratando, la gravedad de dicho trastorno y el paciente a tratar.

La cantidad de tapentadol contenida en la unidad de dosificación individual esta dentro del intervalo de 10 mg a 250 mg, de manera preferente esta dentro del intervalo de 15 mg a 200 mg, de forma más preferente esta dentro del intervalo de 20 mg a 150 mg, de forma aún más preferente esta dentro del intervalo de 30 mg a 130 mg, de forma totalmente preferente esta dentro del intervalo de 40 mg a 115 mg y en particular esta dentro del intervalo de 50 mg a 100 mg.

Preferiblemente, la dosis diaria de tapentadol es a lo sumo 250 mg, de manera preferente a lo sumo 225 mg, de forma más preferente a lo sumo 200 mg, de forma aún mas preferente a lo sumo 175 mg y en particular a lo sumo 150 mg.

Preferiblemente, la dosis diaria de tapentadol es de al menos 15 mg, de manera preferente de al menos 20 mg, de forma más preferente de al menos 25 mg, de forma aún mas preferente de al menos 30 mg, de forma totalmente preferente de al menos 35 mg y en particular al menos 40 mg.

En una realización preferida, la forma de dosificación es una solución de infusión o una suspensión de infusión.

En otra forma de realización preferida, la forma de dosificación es una solución de inyección o suspensión para inyección, que preferiblemente es una forma de dosificación unitaria única o una forma de dosificación unitaria múltiple.

Las soluciones de inyección de unidades de dosificación múltiples están contenidas preferiblemente en un vial de inyección, mientras que las formas de dosificación unitaria única están contenidas preferiblemente en una jeringa de un solo uso.

En otra realización preferida adicional, la forma de dosificación es un dispositivo implantable, tal como una bomba de infusión implantable.

En una realización preferida, la forma de dosificación según la invención es una formulación en depósito (formulación retardada).

Preferiblemente, la formulación en depósito es una solución de infusión o suspensión para infusión, preferentemente adaptada para una administración intramuscular o subcutánea.

Preferiblemente, la formulación en depósito contiene además excipientes que aumentan la viscosidad, tales como metilcelulosa, gelatina y polividona (polivinilpirrolidona), preferentemente con un peso molecular máximo de 40.000 g/mol. Eligiendo el tipo apropiado y la cantidad apropiada del excipiente que aumenta la viscosidad, el efecto depósito de la formulación en depósito puede verse influenciado.

Preferentemente, la formulación de depósito es capaz de liberar el medicamento por un periodo de tiempo de al menos 12 h o 14 h, de manera preferente por lo menos 16 h o 18 h, de forma más preferente por lo menos 20 h, de forma aún mas preferente por lo menos 24 h, de forma totalmente preferente por lo menos 36 h y en particular por lo menos 48 h.

La formulación en depósito se administra preferiblemente para uso en el tratamiento del dolor postoperatorio.

En una realización preferida, la forma de dosificación según la invención está adaptada para la administración a pacientes pediátricos. En el contexto de la especificación, los pacientes pediátricos incluyen preferiblemente bebés prematuros, lactantes, niños y adolescentes.

Preferiblemente, el límite superior de edad de los pacientes pediátricos es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16 o 17.

Preferiblemente, el límite inferior del peso corporal de los pacientes pediátricos es 30 kg o 25 kg, de manera preferente 20 kg o 15 kg, de forma más preferente 10 kg o 7.5 kg, de forma aún mas preferente 5 kg o 3 kg, en especial 2 kg o 1 kg y en particular 500 g.

En una realización preferida, la forma de dosificación está adaptada para la administración a niños con un peso corporal de 10 a 15 kg, de 16 a 20 kg, 21 a 25 kg, 26 a 30 kg, 31 a 35 kg, 36 a 40 kg y/o de 41 a 45 kg.

En otra realización preferida, la forma de dosificación está adaptada para la administración a bebés o niños con un peso corporal inferior a 0,5 kg, 0,6 kg a 0,9 kg, 1,0 kg a 1,9 kg, 2,0 kg a 2,9 kg, 3,0 kg a 3,9 kg, 4,0 kg a 4,9 kg, 5,0 kg a 5,9 kg, 9,0 kg y 8,0 kg y/o de 8,1 kg a 9,9 kg.

En este sentido, las sorprendentes propiedades conservantes de tapentadol son aún más beneficiosas, ya que las autoridades de homologación de medicamentos han establecido normas más estrictas en relación a la presencia de conservantes en medicamentos para pacientes pediátricos. Además, como el tapentadol es adecuado para el tratamiento del dolor en pacientes que sufren enfermedades graves, por ejemplo para el tratamiento del dolor del cáncer, pacientes que, incluyendo pacientes pediátricos generalmente se tratan simultáneamente con otros medicamentos, por ejemplo, quimioterapéuticos, que tienen efectos secundarios graves. Bajo estas circunstancias, es incluso aún más deseable para no exponer a estos pacientes pediátricos a conservantes, si es posible evitarlo.

En este sentido, el tratamiento local o regional es especialmente beneficioso, ya que la concentración sistémica de tapentadol se puede mantener a un nivel subterapéutico y pueden evitarse efectos secundarios sistémicos que soporta todo el organismo. Mantener la concentración sistémica de un fármaco a un nivel bajo es especialmente crucial en el tratamiento de los pacientes pediátricos.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a una forma de dosificación que comprende un anestésico tal como se definió anteriormente o se definirá de aquí en adelante en combinación con tapentadol, preferiblemente en combinación con una composición farmacéutica acuosa tal como se definió anteriormente o se definirá de aquí en adelante.

En una realización preferida, la forma de dosificación según la invención comprende la composición farmacéutica acuosa según la invención.

En una realización preferida, la forma de dosificación según la invención comprende la composición farmacéutica combinada de acuerdo con la invención. En esta forma de realización, la composición farmacéutica combinada comprende preferiblemente la composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la invención.

Preferiblemente, la composición farmacéutica acuosa según la invención, la combinación según la invención y la forma de dosificación según la invención, respectivamente, son para uso en el tratamiento del dolor.

El dolor puede ser dolor crónico o dolor agudo.

Preferiblemente, el dolor se selecciona del grupo formado por dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor visceral, dolor de parto, dolor por cáncer, dolor perioperatorio y dolor postoperatorio.

En una realización preferida, el dolor es el dolor de cáncer, preferiblemente dolor neuropático inducido por cáncer, incluyendo dolor neuropático como resultado directo del cáncer en los nervios periféricos o como efecto secundario de la quimioterapia, la cirugía o la lesión por radiación.

En otra realización preferida, el dolor es dolor neuropático asociado a diabetes mellitus (polineuropatía diabética).

En otra realización preferida, el dolor es dolor perioperatorio o postoperatorio (postoperatorio), incluyendo el dolor de bunionectomía.

En otra realización preferida, el dolor es el dolor del parto.

En otra realización preferida adicional, la composición farmacéutica acuosa según la invención, la combinación según la invención y la forma de dosificación según la invención respectivamente son para el uso para la gestión urgente de dolor.

En otra realización preferida adicional, la composición farmacéutica acuosa según la invención, la combinación según la invención y la forma de dosificación según la invención respectivamente son para el uso en el tratamiento de dolor agudo en niños recién nacidos. Preferiblemente, los niños recién nacidos tienen un peso corporal con un límite inferior de 2.500 g, de manera preferente con un límite inferior de 2.000 g, de forma más preferente con un límite inferior de 1.500 g, de forma aún mas preferente con un límite inferior de 1.000 g, de forma totalmente preferente con un límite inferior de 750 g y en particular con un límite inferior de 500 g.

La composición acuosa según la invención y la forma de dosificación que contiene la composición acuosa según la invención respectivamente están adaptadas para la administración parenteral de tapentadol.

La administración puede realizarse por infusión o inyección.

Las soluciones o suspensiones de infusión se pueden administrar de forma continua, intermitente o controlada por el paciente. Para la administración, se pueden utilizar dispositivos de infusión, tales como bombas de infusión implantables, bombas de infusión no implantables y bombas de infusión espinal.

La administración de la tapentadol puede proceder vía intramuscular, vía intravenosa, vía subcutánea, epidural, intratecal, intraespinal y/o intracerebroventricular.

En una realización preferida, la administración se realiza vía intraespinal o vía intratecal o epidural, preferentemente por infusión. La administración intraespinal es especialmente adecuada para tratar el dolor seleccionado de entre dolor perioperatorio, dolor postoperatorio, dolor de parto y dolor por cáncer. La dosificación de la administración vía intraespinal puede controlarse por medio de una bomba de infusión, bien por el paciente o por la selección de una adecuada velocidad de infusión constante o intermitente.

En otra realización preferida, la administración se realiza vía intramuscular, intravenosa o subcutánea. Este tipo de administración es especialmente preferida para el tratamiento de dolor local o regional en extremidades distales.

Las formulaciones en depósito son administradas preferiblemente vía intramuscular o subcutánea.

En otra realización preferida adicional, la administración se realiza vía intratecal y/o intracerebroventricular. Este tipo de administración es especialmente preferida para el tratamiento de dolor neuropático, incluido el dolor neuropático asociado a cáncer o diabetes mellitus.

En una realización preferida, la administración de tapentadol se realiza vía una combinación de la administración intracerebroventricular e intratecal.

Preferentemente, la dosis de la administración intratecal es superior a la dosis de la administración intracerebroventricular.

En una realización preferida, la relación entre la dosis de tapentadol en la administración intratecal y la dosis de tapentadol en la administración intracerebroventricular es al menos 1:1, de manera preferente al menos 1,1:1, de forma más preferente al menos 1,2:1, de forma aún mas preferente al menos 1,4:1, de forma totalmente preferente al menos 1,6:1, y en particular al menos 1,8:1.

Preferiblemente, la administración combinada por vía intracerebroventricular e intratecal presenta un efecto sinérgico para el tratamiento del dolor.

El experto en la materia es totalmente consciente de los métodos para evaluar si dicha administración combinada presenta un efecto sinérgico para el tratamiento del dolor. Por ejemplo, el experto en la materia puede determinar los valores ED 50 para la administración intratecal sola, la administración intracerebroventricular sola y la administración combinada, y comparar el valor ED 50 de la administración combinada con el valor ED 50 adicional teórico. Además, los detalles sobre el método de determinación están contenidos en la sección experimental.

Preferiblemente, la eficacia de la composición que contiene tapentadol según la invención es mayor que la eficacia de las composiciones comparables que contienen la misma dosis morfina u oxicodona, respectivamente.

En una realización preferida, el dolor, preferiblemente el dolor neuropático, se alivia más rápidamente después de la administración de la composición que contiene tapentadol según la invención que después de la administración de una composición comparable que contiene la misma dosis de oxicodona en lugar de tapentadol.

Preferentemente, el periodo de tiempo hasta que el dolor se alivia de forma suficiente se reduce al menos un 5%, de manera preferente al menos un 10%, de forma más preferente al menos un 15%, de forma aún más preferente al menos un 20%, de forma totalmente preferente al menos un 25%.

En una realización preferida, el dolor, preferiblemente dolor neuropático, se alivia más rápidamente después de la administración de la composición que contiene tapentadol según la invención que después de la administración de una composición comparable que contiene la misma dosis de morfina en lugar de tapentadol.

Preferentemente, el periodo de tiempo hasta que el dolor se alivia lo suficiente se reduce al menos un 5%, de manera preferente al menos un 10%, de forma más preferente al menos un 15%, de forma aún más preferente al menos un 20%, de forma totalmente preferente al menos un 25%.

Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de tapentadol para la fabricación de una composición farmacéutica acuosa según la invención tal y como se ha descrito anteriormente y de una forma de dosificación farmacéutica que contiene la composición farmacéutica acuosa según la invención tal y como se ha descrito anteriormente, la cual está adaptada para la administración parenteral.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un método para el tratamiento del dolor que comprende la administración parenteral de la composición farmacéutica acuosa según la invención tal y como se ha descrito anteriormente o de la forma de dosificación farmacéutica que contiene la composición farmacéutica acuosa según la invención tal y como se ha descrito anteriormente a un sujeto en necesidad de la misma.

A continuación, se ilustra la invención por medio de ejemplos. Estos ejemplos son solamente ilustrativos y no limitan el alcance general de la invención.

Ejemplo 1:

a) Se preparó una disolución de tapentadol HCl disolviendo 20 g de tapentadol HCl en 1 l de agua para inyección y ajustando las condiciones isotónicas por adición de cloruro sódico. La disolución tiene un pH por debajo de 5,4. Así, el tapentadol HCl tiene propiedades ligeramente ácidas cuando se disuelve en agua.

b) Se formularon disoluciones de tapentadol HCl para inyección que contienen 15 mg/ml de tapentadol como base libre según la siguiente tabla:

Tabla 1

Ingrediente	Contenido [mg/ml]
Tapentadol HCl	17,47
Citrato sódico dihidratado	0,50
Cloruro sódico	5.0
Agua para inyecciones	hasta 1,003 g (1 ml)

Las formulaciones fueron inoculadas con *Staphylococcus aureus* (*Staph. aureus*), *Pseudomonas aeruginosa* (*Ps. aerouginosa*), *Aspergillus niger* (*Asp. niger*) y *Candida albicans* y su eficacia de conservación antimicrobiana fue evaluada según el ensayo "efficacy of antimicrobial preservation" tal como recomienda la Ph.Eur.

Los criterios de aceptación del ensayo para preparaciones parenterales según la Ph. Eur. se indican en la tabla 2.

El criterio A expresa la eficacia recomendada a alcanzar. En casos justificados donde el criterio A no puede lograrse, por ejemplo por razones de un mayor riesgo de una reacción adversa, debe satisfacerse el criterio B.

Tabla 2 Criterios de aceptación para preparaciones parenterales (Ensayo "Efficacy of antimicrobial preservation" Ph. Eur.)

	Criterio de ensayo	log reducción				
		6 h	24 h	7 d	14 d	28 d
Bacteria	A	2	3	-	-	NR
	B	-	1	3	-	NI
Hongo	A	-	-	2	-	NI
	B	-	-	-	1	NI

(NI= no incremento, NR= no se recupera)

El ensayo "efficacy of antimicrobial preservation" reveló que *Asp. niger* parece ser más resistente al tapentadol comparada con las otras tres bacterias/hongos ensayados. Los criterios de ensayo A de la Ph. Eur. fueron fallidos, mientras que los criterios de ensayo B fueron aprobados.

Ejemplo 2:

El efecto de la composición de la invención sobre el dolor polineuropático se estudió a continuación como sigue:

Se indujo una hiperalgesia diabética en ratones macho C57/Bl/6 por medio de una única inyección intraperitoneal de una disolución tamponada con citrato que contiene estreptozotocina (dosis: 200 mg/kg; primera solución por inyección). 1-2 semanas más tarde, se inyectaron 5 µl de una segunda solución por inyección que contenía tapentadol o vehículo vía intratecal, 5 µl de una tercera inyección que contenía vehículo vía intracerebroventricular y el ratón fue colocado en una placa caliente mantenida a 50ºC y se registró el número de reacciones nocidefensivas (lamer/agitación de las extremidades posteriores, lamido de los genitales, saltar). El tiempo límite se fijo en 2 minutos.

Los umbrales de hiperalgesia térmica (latencia de retirada) fueron medidos a intervalos de tiempo cortos directamente después de la inyección (después de 15, 30, 45 y 60 minutos). El tamaño del grupo era de 10. La actividad antihiperalgésica de la composición farmacéutica ensayada se expresa como porcentaje del efecto máximo posible (% MPE).

Mediante dicho ensayo se estudió la actividad antihiperalgésica de la composición según la invención para tres dosis diferentes (0,316 µg, 1,00 µg y 3,16 µg). Para la comparación, también se realizaron dos estudios comparativos.

Las diferentes condiciones se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 3

	I-1	I-2	I-3	C-1	C-2
1 Solución para inyección: contiene solución citrato	STZ	STZ	STZ	STZ	–
2. Solución para inyección: dosis de tapentadol [µg]	0,316	1,00	3,16	–	–
3. Solución para inyección: solución de vehículo	-	-	-	-	-

STZ: estreptozotocina

Los resultados con respecto a las actividades antihiperalgésicas se ilustran en la figura 1. Los números absolutos de las retiradas se muestran en la figura 2 para cada experimento.

Resulta evidente de las figuras 1 y 2 que el tapentadol tiene una inhibición de la hiperalgesia por calor diabética

dependiente de la dosis. Utilizando los valores del umbral de hiperalgesia térmica después de 15 minutos, el valor ED-50 calculado resultó ser 0,42 (0,26-0,58) mg/animal para la administración intratecal.

Ejemplo 3:

Según el ejemplo 2, pero con la variación de que la segunda solución para inyección fue inyectada vía intracerebroventricular y la tercera solución para inyección que contiene vehículo fue inyectada vía intratecal, se estudió el efecto de la composición de la invención sobre dolor polineuropático usando las siguientes soluciones para inyección:

Tabla 4

	I-2	I-4	I-5	C-1	C-2
1 Solución para inyección: contiene solución citrato	STZ	STZ	STZ	STZ	–
2. Solución para inyección: dosis de tapentadol [µg]	1,00	0,3	0,1	–	–
3. Solución para inyección: solución de vehículo	-	-	-	-	-

STZ: estreptozotocina

Los resultados con respecto a las actividades antihiperalgésicas se ilustran en la figura 3. Los números absolutos de las retiradas se muestran en la figura 4 para cada experimento.

Resulta evidente de las figuras 3 y 4 que el tapentadol tiene una inhibición de la hiperalgesia por calor diabética dependiente de la dosis. Utilizando los valores del umbral de hiperalgesia térmica después de 15 minutos, el valor ED-50 calculado resultó ser 0,18 (0,14-0,22) mg/animal para la administración intracerebroventricular.

Ejemplo 4:

Según el ejemplo 1, se estudió el efecto de la composición según la invención sobre el dolor polineuropático, pero con la variación de que se administraron dos soluciones para inyección que contenían tapentadol o vehículo simultáneamente: una vía intratecal (2 solución para inyección) y otra vía intracerebroventricular (3 solución para inyección). Fueron utilizadas las siguientes soluciones para inyección:

Tabla 5

	I-6	I-7	I-8	C-3	C-4
1. Solución para inyección: contiene solución citrato	STZ	STZ	STZ	STZ	–
dosis de tapentadol [µg] 2. Solución para inyección 3. Solución para inyección	 0,2 0,1	 0,06 0,03	 0,02 0,01	 – –	 – –

STZ: estreptozotocina

Los resultados con respecto a las actividades antihiperalgésicas se ilustran en la figura 5. Los números absolutos de las retiradas se muestran en la figura 6 para cada experimento.

Resulta evidente de las figuras 5 y 6 que el tapentadol tiene una inhibición de la hiperalgesia por calor diabética dependiente de la dosis. Utilizando los valores del umbral de hiperalgesia térmica después de 15 minutos, el valor ED-50 calculado resultó ser 0,053 (0,032-0,074) mg/animal para la combinación de la administración intratecal e intracerebroventricular.

En la figura 7, el valor calculado ED 50 de la administración combinada por vía intratecal e intracerebroventricular es comparado con los efectos aditivos teóricos calculados en base a los valores ED 50 de la administración vía intratecal y los valores de la administración intracerebroventricular. Resulta evidente que la combinación de la administración por vía intratecal e intracerebroventricular es sinérgicamente mejor ($p < 0,001$).

Ejemplo 5:

Métodos farmacológicos

Las relaciones en peso de los componentes (a) y (b) que conducirán a un efecto supraaditivo (efecto sinérgico) de la composición farmacéutica de la invención se pueden determinar mediante la prueba de presión de la pata de Randall y Selitto tal y como se describe en Arch. Int. Pharmacodyn., 1957, 111: 409 a 419, la cual es un modelo para dolor inflamatorio.

En consecuencia, las relaciones en peso de los componentes (a) y (b) que conducirán a un efecto supraaditivo (efecto

sinérgico) de la composición farmacéutica de la invención se determinaron en un modelo de dolor agudo (A) y un modelo de dolor crónico (B).

*A) Dolor inflamatorio agudo en ratas inducido por carregenano (*prueba de presión de la pata)

Se indujo una Inflamación aguda por inyección de 0,1 ml de una disolución de carragenano (0,5% en agua destilada) vía subcutánea en la superficie plantar de la pata posterior derecha de la rata. El umbral nociceptivo mecánico se midió usando un algesiómetro (Ugo Basile, Italia). El dispositivo genera una fuerza mecánica con un aumento lineal en el tiempo. La fuerza fue aplicada a la superficie dorsal de la pata trasera inflamada mediante una aguja en forma de cono de punta redondeada (3 mm^2). El umbral nociceptivo (T_V) fue definido como la fuerza a la cual la rata genera una respuesta (fuerza de corte 450g). Se administraron compuestos o vehículos 3 horas después de la inyección de carragenano. El umbral nociceptivo mecánico se midió en diferentes momentos después de la administración del fármaco o vehículo. Los efectos del fármaco se expresan como porcentaje del máximo efecto posible (MPE) en base a la siguiente fórmula:%MPE = ($T_{V\ fármaco}$ – $T_{V\ control}$)/(fuerza de corte – $T_{V\ control}$) x 100. El tamaño del grupo es n= 12.

B) Dolor inflamatorio crónico inducido por adyuvante completo de Freund (CFA) (prueba de presión de la pata) en ratas

Se indujo una inflamación crónica mediante una inyección intraplantar de 0,05 ml de una solución CFA (Mycobacterium tuberculosis, H37 Ra, Difco laboratories, Detroit, Mi., U.S.A.; 1mg/ml en aceite mineral) en una pata posterior. El umbral nociceptivo mecánico fue medido antes (valor previo) y un día después de la inyección de CFA usando un algesiómetro (Ugo Basile, Italia). El dispositivo genera una fuerza mecánica con un aumento lineal en el tiempo. La fuerza se aplica a la superficie dorsal de la pata posterior de rata inflamada mediante una aguja en forma de cono de punta redondeada (diámetro de la punta 2 mm). El umbral nociceptivo se define como la fuerza (en gramos) a la cual la rata genera una respuesta (de corte fuerza de 450 g). El umbral nociceptivo mecánico se mide en diferentes puntos de tiempo después de la administración del fármaco o vehículo. La actividad antinociceptiva y antihiperalgésica de la sustancia ensayada se expresa como porcentajes del máximo efecto posible (% MPE). El máximo efecto posible se define como el porcentaje valor previo del umbral de retirada antes de la inyección de CFA. El tamaño del grupo es n = 10.

Análisis de los resultados en dolor inflamatorio inducido por carragenano y CFA

El análisis de los resultados con respecto a un efecto supraaditivo de la composición farmacéutica de la invención que comprende los componentes (a) y (b) se llevó a cabo por comparación estadística del valor ED_{50} aditivo teórico con el valor ED_{50} determinado experimentalmente en un denominada relación de combinación fija (análisis isobológráfico según Tallarida JT, Porreca F, y Cowan A., Statistical analysis of drug-drug and site-site interactions with isobolograms. Life Sci 1989; 45: 947 - 961).

Los estudios de interacción aquí presentados fueron realizados usando dosis equiefectivas de dos componentes, calculadas de la relación de los valores ED_{50} respectivos de los componentes cuando son administrados de forma individual.

Resultados

La ruta de aplicación fue intravenosa (i.v) e intraperitoneal (i.p.) para tapentadol (A) ((-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol) en el modelo de dolor inflamatorio inducido por carragenano y CFA, respectivamente, e intraperitoneal (i.p.) para lidocaína (clorhidrato de lidocaína) en ambos modelos animales. El efecto máximo de tapentadol (A) en el modelo de dolor inflamatorio (agudo) inducido por carragenano se alcanzó a los 15 min p.appl. (tiempo de la primera medida) y se calculó un valor del ED_{50} de 1,75 (1,69-1,81) mg/kg i.v. El efecto máximo de tapentadol (A) en el modelo de dolor inflamatorio (crónico) inducido por CFA se alcanzó a los 15 min p.appl. (tiempo de la primera medida) y se calculó un valor de ED_{50} de 6,34 (4,42-8,08) mg/kg i.p. La lidocaína indujo efectos analgésicos dependientes de la dosis con un valor de ED_{50} de 32,4 (30,0-34,6) mg/kg i.p. en el modelo de dolor inflamatorio (agudo) inducido por carragenano y un valor de ED_{50} de 26,8 (25,2-29,0) mg/kg i.p. en el modelo dolor inflamatorio (crónico) inducido por CFA, alcanzando el máximo efecto a los 15 min.p. appl. en ambos modelos animales. De acuerdo a sus tiempos de efecto máximo respectivos, el tapentadol (A) fue aplicado 15 minutos y la lidocaína 15 minutos antes del tiempo de medida de los experimentos de interacción (es decir, ambos componentes fueron aplicados de forma simultánea) en ambos modelos animales.

Así, el cálculo delo tiempo de ED_{50} de la combinación de A con lidocaína corresponde al tiempo del efecto máximo del compuesto respectivo. El análisis isobológráfico reveló que los valores experimentales de ED_{50} de las combinaciones tanto en el modelo de dolor inflamatorio inducido por carragenano (figura 8) como en el modelo de dolor inflamatorio inducido por CFA (figura 9) fueron significativamente inferiores a los valores ED_{50} teóricos respectivos. Por tanto, los estudios de combinación demostraron una interacción sinérgica con la lidocaína en un modelo animal para dolor inflamatorio agudo y crónico.

Los resultados del análisis isobológráfico se resumen en la tabla siguiente.

Tabla 6 Valores experimentales ED_{50} de tapentadol (A) y lidocaína y análisis isobológráfico de la interacción entre el tapentadol (A) con lidocaína.

Modelo dolor	Sustancia / ED_{50} [mg/kg]	Tapentadol (A)	lidocaína	ED_{50} teórico combinación	ED_{50} exp. combinación	Interacción
dolor agudo	tapentadol (A) + lidocaína	1,75(1,69 – 1,81)	32,4(30,0 – 34,6)	17,1(16,4–17,6)	11,7(10,5 – 12,7)	supra-aditiva (p<0,001)
dolor crónico	tapentadol (A)+ lidocaína	6,34(4,42 – 8,08)	26,8(25,2 – 29,0)	16,6(14,2 – 19,0)	13,6(12,2 – 15,2)	supra-aditiva (p<0,01)

p: nivel de significancia estadística de interacción supra-aditiva

Las proporciones de tapentadol con lidocaína utilizada en los experimentos anteriores se resumen en la tabla a continuación:

Tabla 7

Modelo animal de dolor	Combinación de tapentadol (A) con	Proporción
dolor agudo	lidocaína	1:18,56
dolor crónico	lidocaína	1:4,23

Ejemplo 6:

Efecto antimicrobiano del tapentadol a pH 3 y pH 8

Se preparó una disolución de tapentadol con una concentración de 15 mg/ml tapentadol (base libre). El pH fue ajustado a un valor diana de 3 o 9 con ácido cítrico y una disolución 1N de NaOH respectivamente. No fue añadido tampón adicional. Para asegurar que la disolución placebo no tiene efecto antimicrobiano por sí misma, se preparó una disolución placebo a pH 8, con el foco en el mismo valor de pH, a pesar de que se utilizó una cantidad diferente de solución 1N de NaOH para ajustar el pH.

Se prepararon las formulaciones, se llevaron a botellas de vidrio y se esterilizaron en autoclave durante 30 min a 121ºC y 2 bar. Las botellas de vidrio esterilizadas se inocularon con *Staphylococcus aureus (Staph. aureus), Pseudomonas aeruginosa (Ps. aerouginosa), Aspergillus niger (Asp. niger) y Candida albicans* para la prueba de “Efficacy of antimicrobial preservation” según la Ph. Eur. 6.6 monografía 5.1.3.

Los criterios de aceptación del ensayo del la Ph. Eur. para preparaciones parenterales se indican en la tabla (NI= no incremento, NR= no se recupera): El criterio A expresa la eficacia recomendada a alcanzar, en casos justificados en donde el criterio A no puede lograrse, por ejemplo por razones de mayor riesgo de una reacción adversa, debe satisfacerse el criterio B. Para reducir la cantidad de experimentos para este primer inicio de experimentos del pH, los puntos de ensayo a 6 y 24 horas fueron sustituidos por punto de ensayo a 30 minutos (tabla 8).

Tabla 8 Criterios de aceptación para preparaciones parenterales para “Efficacy of antimicrobial preservation” (Ph. Eur.)

Reducción log						
	Criterio de ensayo	6 h	24 h	7 d	14 d	28 d
Bacteria	A	2	3	-	-	NR
	B	-	1	3	-	NI
Hongo	A	-	-	2	-	NI
	B	-	-	-	1	NI

Los resultados para la prueba microbiana de las soluciones para cada bacteria/hongo se muestra en las Tablas 9 a 12.

Tabla 9 Crecimiento microbiano de *Staph. aureus*

Recuento microbiano	Placebo pH 8	Tapentadol pH 8	Tapentadol pH 3
Cantidad inoculada bacteria/hongo	$7{,}4 \times 10^5$	$1{,}7 \times 10^6$	$1{,}6 \times 10^6$
30 min	$8{,}3 \times 10^5$	8×10^5	$2{,}5 \times 10^6$
7 días	$2{,}8 \times 10^5$	$< \times 10^2$	$2{,}3 \times 10^3$
14 días	no ensayado	$< \times 10^2$	$< \times 10^2$
28 días	no ensayado	$< \times 10^2$	$< \times 10^1$
Criterio de ensayo A	fallido	aprobado	aprobado
Criterio de ensayo B	fallido	aprobado	aprobado

Tabla 10 Crecimiento microbiano de *Ps. Aeruginosa*

Recuento microbiano	Placebo pH 8	Tapentadol pH 8	Tapentadol pH 3
Cantidad inoculada bacteria/hongo	$1{,}4 \times 10^6$	$1{,}7 \times 10^6$	$1{,}6 \times 10^6$
30 min	$1{,}6 \times 10^6$	$< \times 10^4$	$4{,}5 \times 10^5$
7 días	$8{,}8 \times 10^6$	$< \times 10^2$	2×10^3
14 días	no ensayado	$< \times 10^2$	$< \times 10^2$
28 días	no ensayado	$< \times 10^2$	$< \times 10^2$
Criterio de ensayo A	fallido	aprobado	aprobado
Criterio de ensayo B	fallido	aprobado	aprobado

Tabla 11 Crecimiento microbiano de *Asp. niger*

Recuento microbiano	Placebo pH 8	Tapentadol pH 8	Tapentadol pH 3
Cantidad inoculada bacteria/hongo	$4{,}2 \times 10^5$	$5{,}4 \times 10^5$	$3{,}9 \times 10^5$
30 min	$4{,}3 \times 10^5$	6×10^5	$4{,}5 \times 10^5$
7 días	$6{,}3 \times 10^5$	$4{,}5 \times 10^2$	8×10^4
14 días	no ensayado	$0{,}3 \times 10^2$	$4{,}1 \times 10^5$
28 días	no ensayado	$1{,}8 \times 10^1$	$4{,}5 \times 10^5$
Criterio de ensayo A	fallido	aprobado	aprobado
Criterio de ensayo B	fallido	aprobado	aprobado

Tabla 12 Crecimiento microbiano de *Candida albicans*

Recuento microbiano	Placebo pH 8	Tapentadol pH 8	Tapentadol pH 3
Cantidad inoculada bacteria/hongo	2×10^5	$1{,}7 \times 10^5$	$2{,}4 \times 10^5$
30 min	$2{,}5 \times 10^5$	$< \times 10^4$	2×10^5
7 días	$3{,}4 \times 10^6$	$< \times 10^2$	$1{,}3 \times 10^3$
14 días	no ensayado	$< \times 10^2$	$1{,}8 \times 10^3$
28 días	no ensayado	$< \times 10^2$	$2{,}5 \times 10^3$
Criterio de ensayo A	fallido	aprobado	aprobado
Criterio de ensayo B	fallido	aprobado	aprobado

En ausencia de conservantes adicionales, la solución de tapentadol a pH 3 no está suficientemente conservada según los criterios de Ph. Eur. (criterios A and B) para *Asp. niger* y *Cand. albicans*, mientras que la solución de tapentadol a pH 8 cumple los criterios A y B para todas las bacterias y hongos ensayados. La solución placebo a pH 8 no muestra efecto conservante de la solución por sí misma, de manera que el efecto antimicrobiano de la formulación que contiene tapentadol HCl es una consecuencia de la cantidad añadida de tapentadol HCl. Considerando estos resultados pudo demostrarse una clara dependencia del pH en el efecto conservante de la disolución de tapentadol HCl.

La solución de tapentadol HCl con un pH superior a 8 tiene un efecto antimicrobiano mejorado comparado con la solución de pH 3, así fue encontrada una clara dependencia del valor del pH de la solución sobre el efecto conservante del tapentadol.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica acuosa adaptada para la administración parenteral de tapentadol o de una sal fisiológicamente aceptable del mismo que tiene un pH de al menos 5,4.

2. Composición según la reivindicación 1, que está adaptada para la administración local y/o sistémica.

3. Composición según la reivindicación 1 o 2, que está adaptada para la administración por inyección o infusión.

4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la concentración de tapentadol es inferior a 50 mg/ml, referida al volumen total de la composición.

5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque contiene adicionalmente un tampón.

6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque no contiene ningún conservante.

7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque tiene una osmolaridad de al menos 0,25 osmol/l.

8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque está adaptada para la administración en combinación con un anestésico.

9. Forma de dosificación farmacéutica que contiene la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

10. Forma de dosificación según la reivindicación 9, caracterizada porque está adaptada para la administración a pacientes pediátricos.

11. Forma de dosificación según la reivindicación 9 o 10, caracterizada porque es una formulación en depósito.

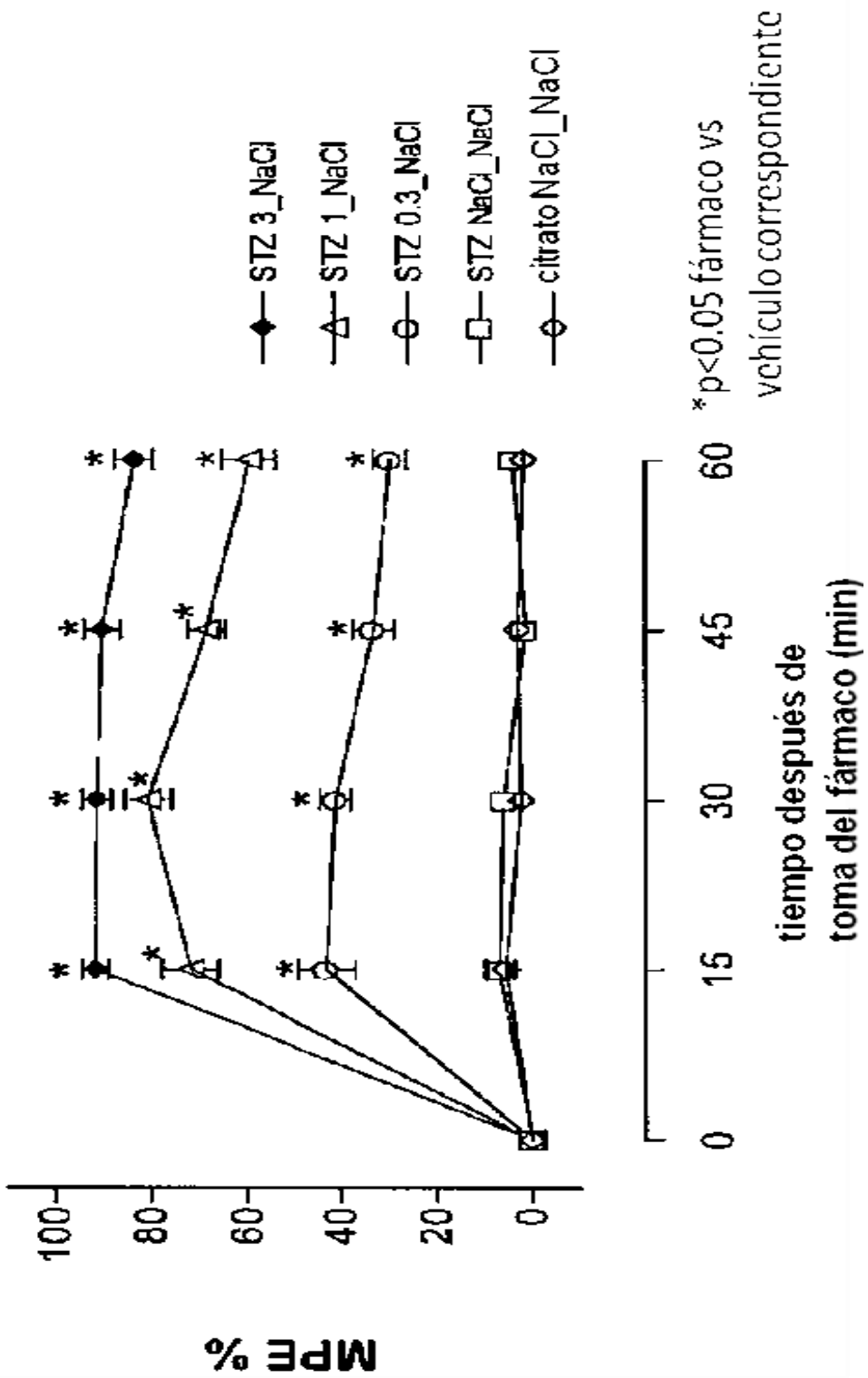
12. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 para su uso en el tratamiento del dolor.

13. Composición según la reivindicación 12, caracterizada porque el dolor se selecciona del grupo consistente en dolor neuropático diabético, dolor por cáncer, dolor perioperatorio y/o dolor postoperatorio.

14. Composición según las reivindicaciones 12 o 13, caracterizada porque la administración se realiza vía intramuscular, intravenosa, subcutánea, epidural, intratecal, intraespinal y/o intracerebroventricular.

15. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, caracterizada porque la dosis de tapentadol a administrar es ajustada por el paciente.

Figura 1


MPE %
100
80
60
40
20
0
0
15
30
45
60
tiempo después de
toma del fármaco (min)
STZ 3_NaCl
STZ 1_NaCl
STZ 0.3_NaCl
STZ NaCl_NaCl
citrato NaCl_NaCl
*p<0.05 fármaco vs
vehículo correspondiente

*p<0.05 fármaco vs vehículo correspondiente

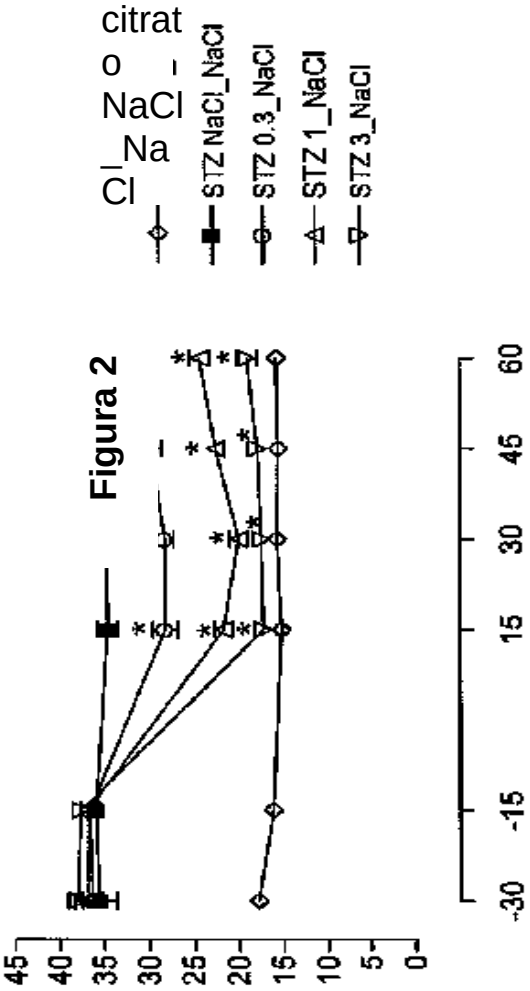


Figura 2

tiempo después de toma del fármaco (min)

Reacciones / 2 min

Figura 3

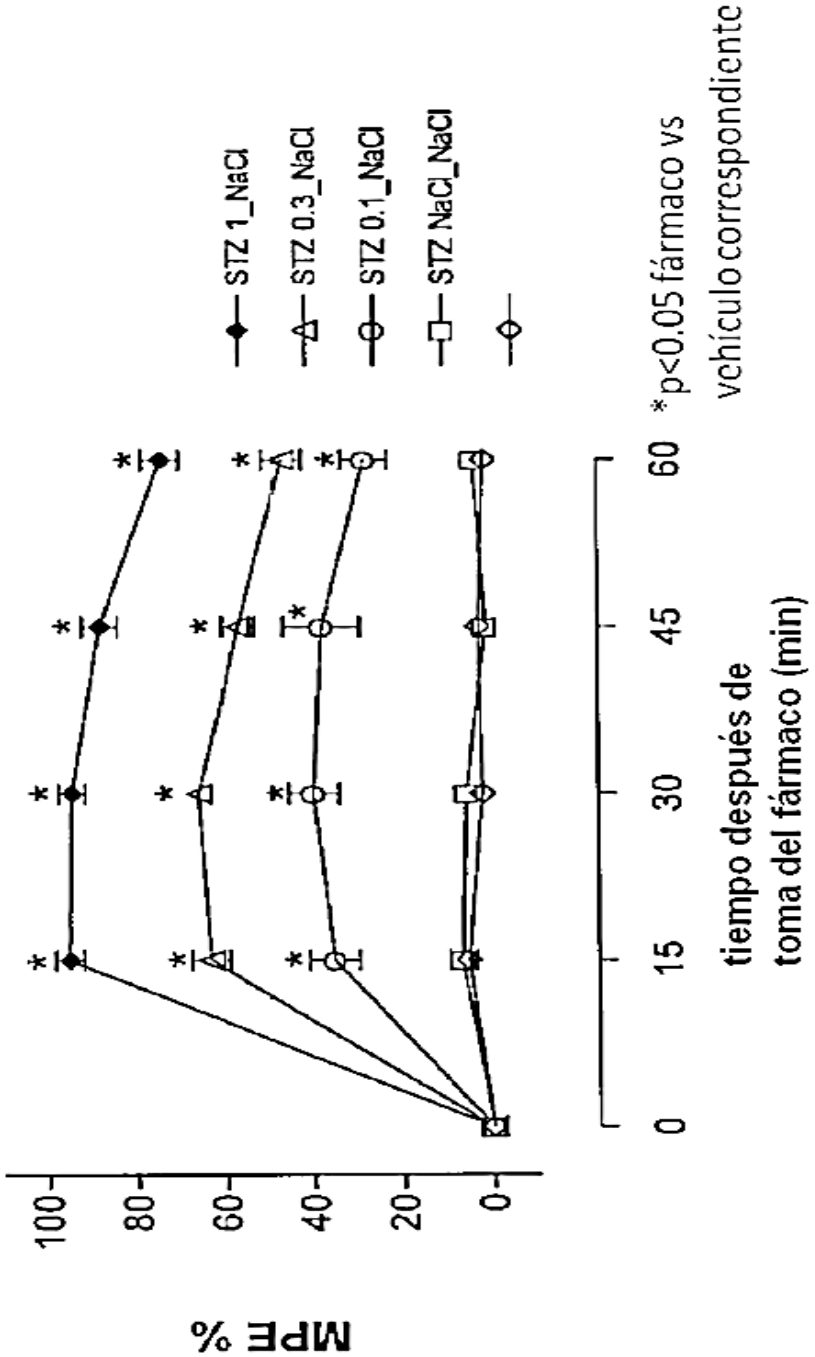

MPE %
100
80
60
40
20
0
0
15
30
45
60
tiempo después de
toma del fármaco (min)
STZ 1_NaCl
STZ 0.3_NaCl
STZ 0.1_NaCl
STZ NaCl_NaCl
*p<0.05 fármaco vs
vehículo correspondiente

Figura 4

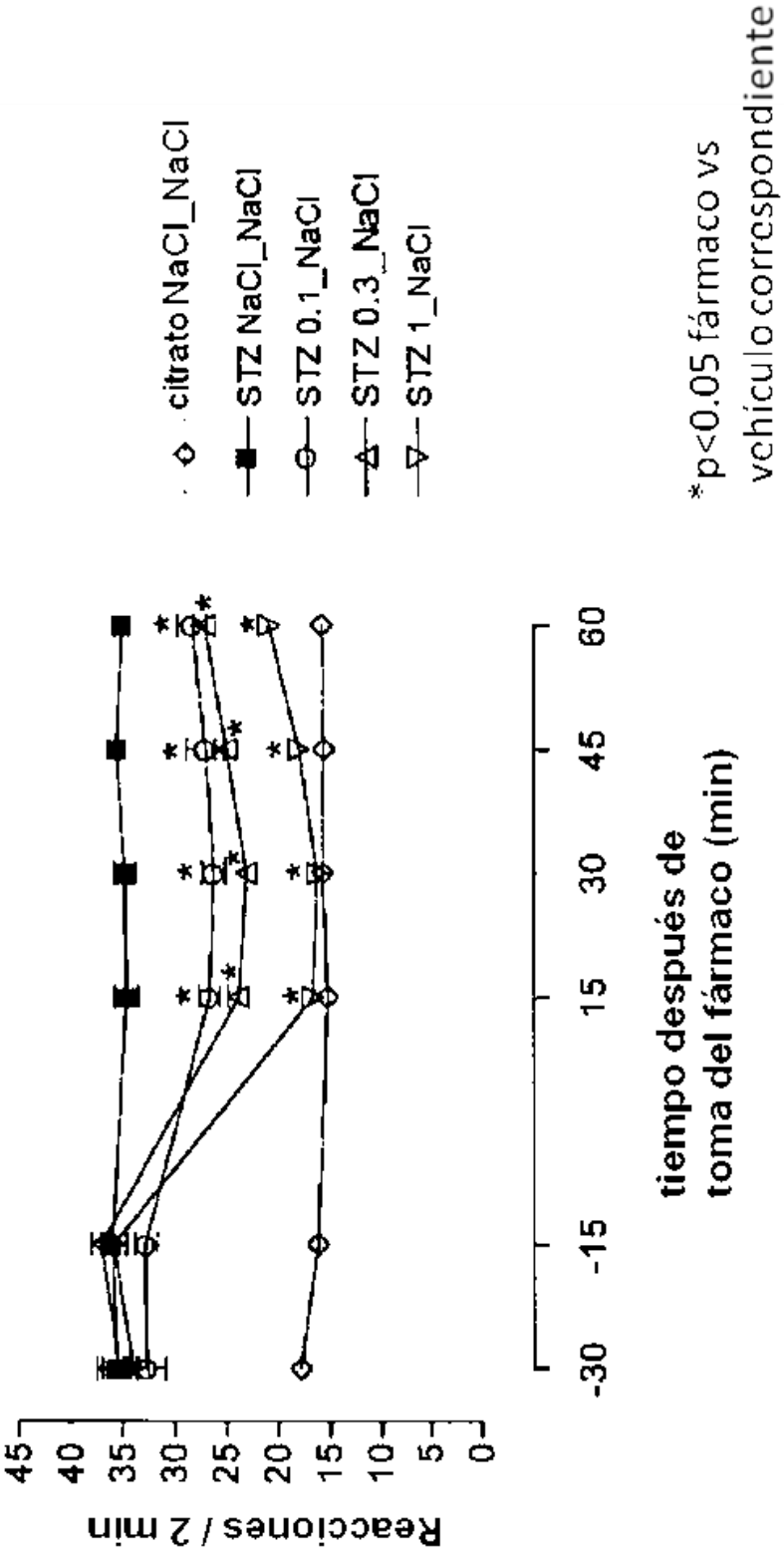

Reacciones / 2 min
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
-30
-15
15
30
45
60
tiempo después de
toma del fármaco (min)
citrato NaCl_NaCl
STZ NaCl_NaCl
STZ 0.1_NaCl
STZ 0.3_NaCl
STZ 1_NaCl
*p<0.05 fármaco vs
vehículo correspondiente

Figura 5

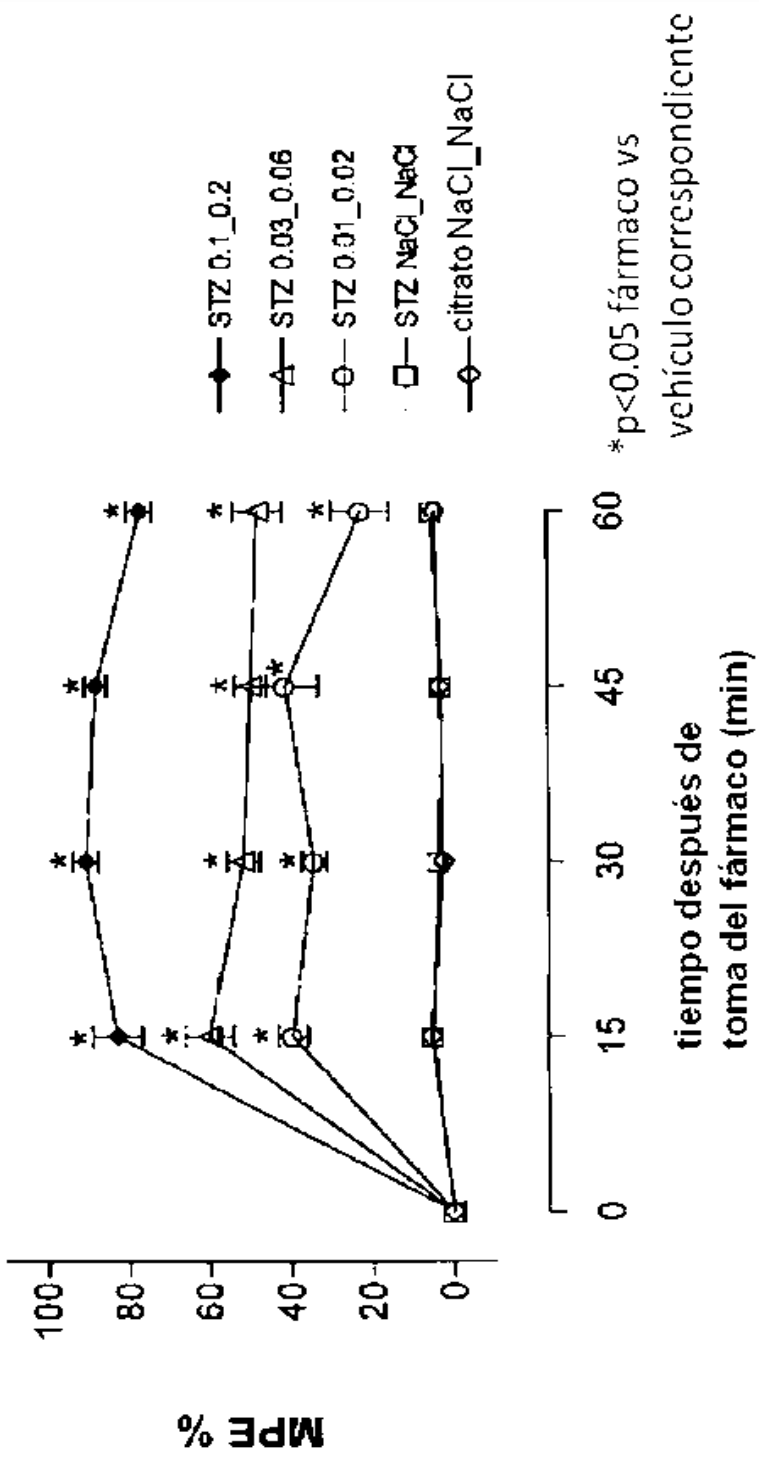
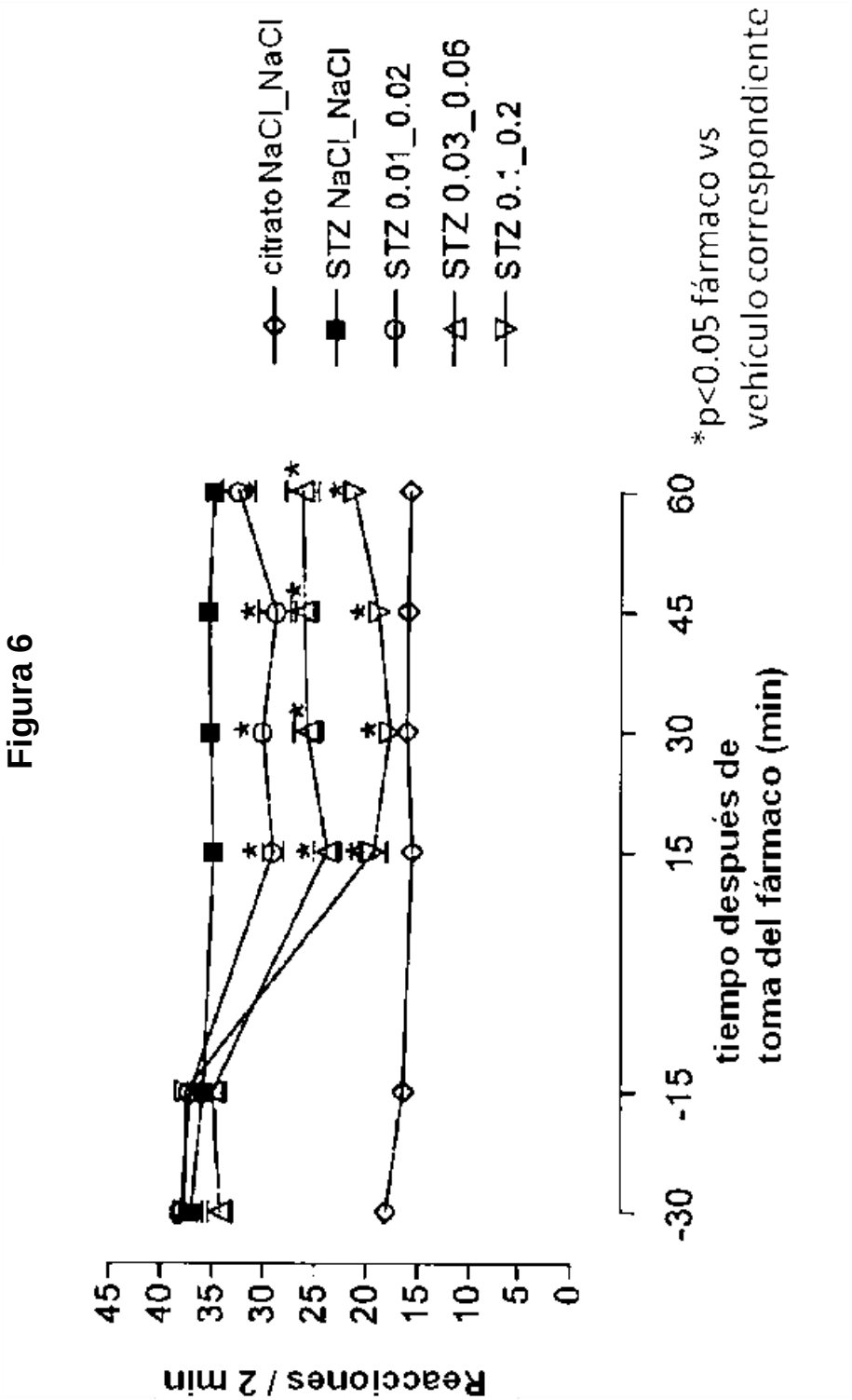

MPE %
100
80
60
40
20
0
0
15
30
45
60
tiempo después de toma del fármaco (min)
STZ 0.1_0.2
STZ 0.03_0.06
STZ 0.01_0.02
STZ NaCl_NaCl
citrato NaCl_NaCl
*p<0.05 fármaco vs vehículo correspondiente

Figura 6


Reacciones / 2 min
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
-30
-15
15
30
45
60
tiempo después de
toma del fármaco (min)
citrato NaCl_NaCl
STZ NaCl_NaCl
STZ 0.01_0.02
STZ 0.03_0.06
STZ 0.1_0.2
*p<0.05 fármaco vs
vehículo correspondiente

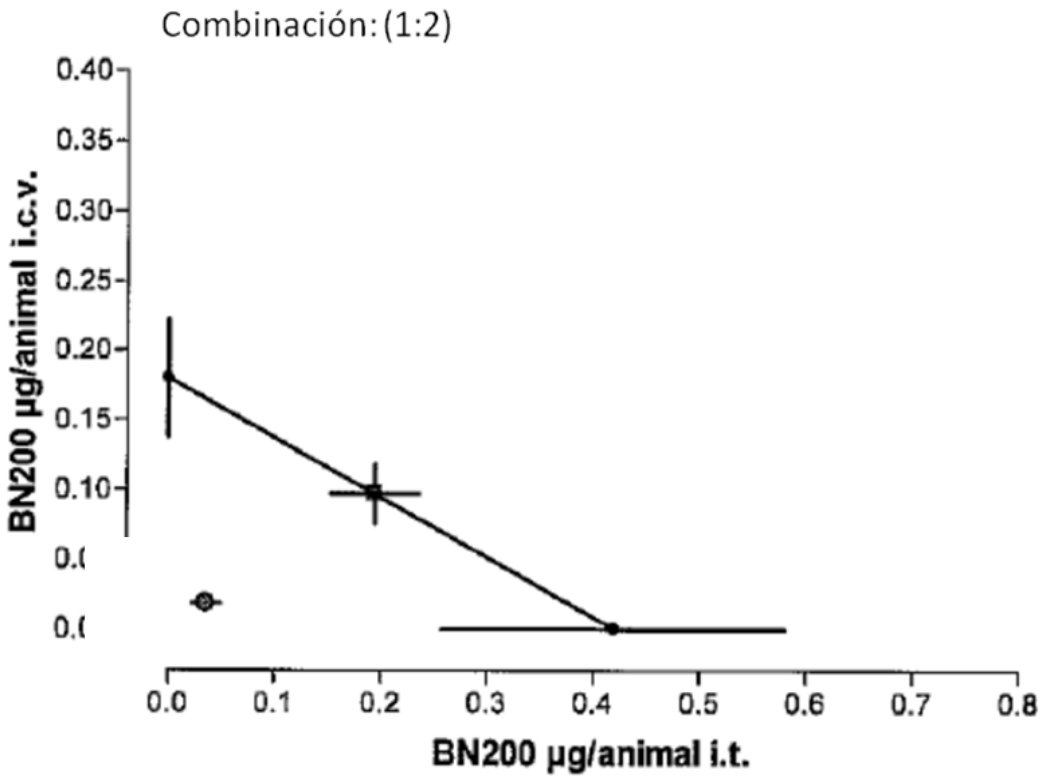

Combinación: (1:2)
BN200 µg/animal i.c.v.
0.40
0.35
0.30
0.25
0.20
0.15
0.10
0.0
0.0
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
BN200 µg/animal i.t.

Figura 7

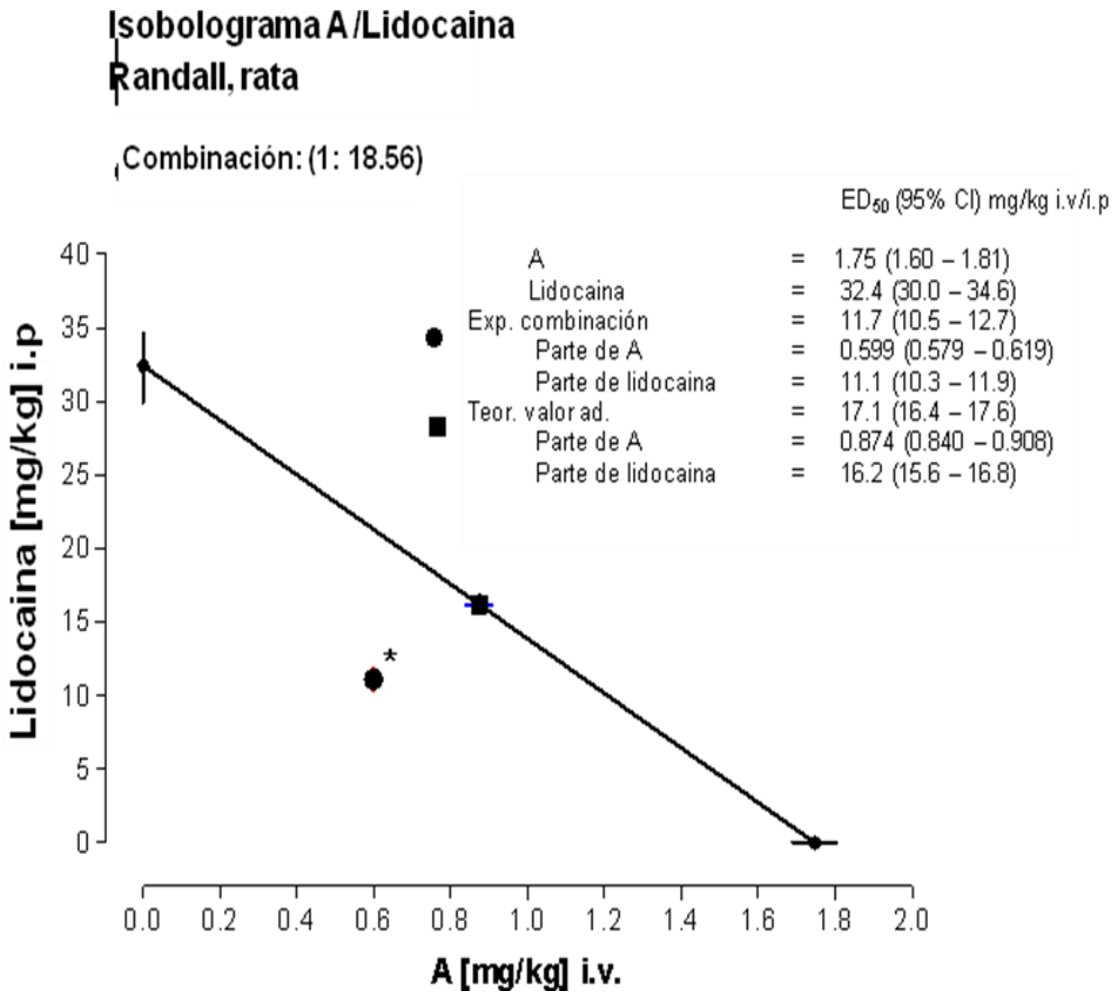

Isobolograma A /Lidocaina
Randall, rata
Combinación: (1: 18.56)
ED50 (95% CI) mg/kg i.v/i.p
A = 1.75 (1.60 – 1.81)
Lidocaina = 32.4 (30.0 – 34.6)
Exp. combinación = 11.7 (10.5 – 12.7)
Parte de A = 0.599 (0.579 – 0.619)
Parte de lidocaina = 11.1 (10.3 – 11.9)
Teor. valor ad. = 17.1 (16.4 – 17.6)
Parte de A = 0.874 (0.840 – 0.908)
Parte de lidocaina = 16.2 (15.6 – 16.8)
Lidocaina [mg/kg] i.p
A [mg/kg] i.v.
0
5
10
15
20
25
30
35
40
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6
1.8
2.0

Figura 8

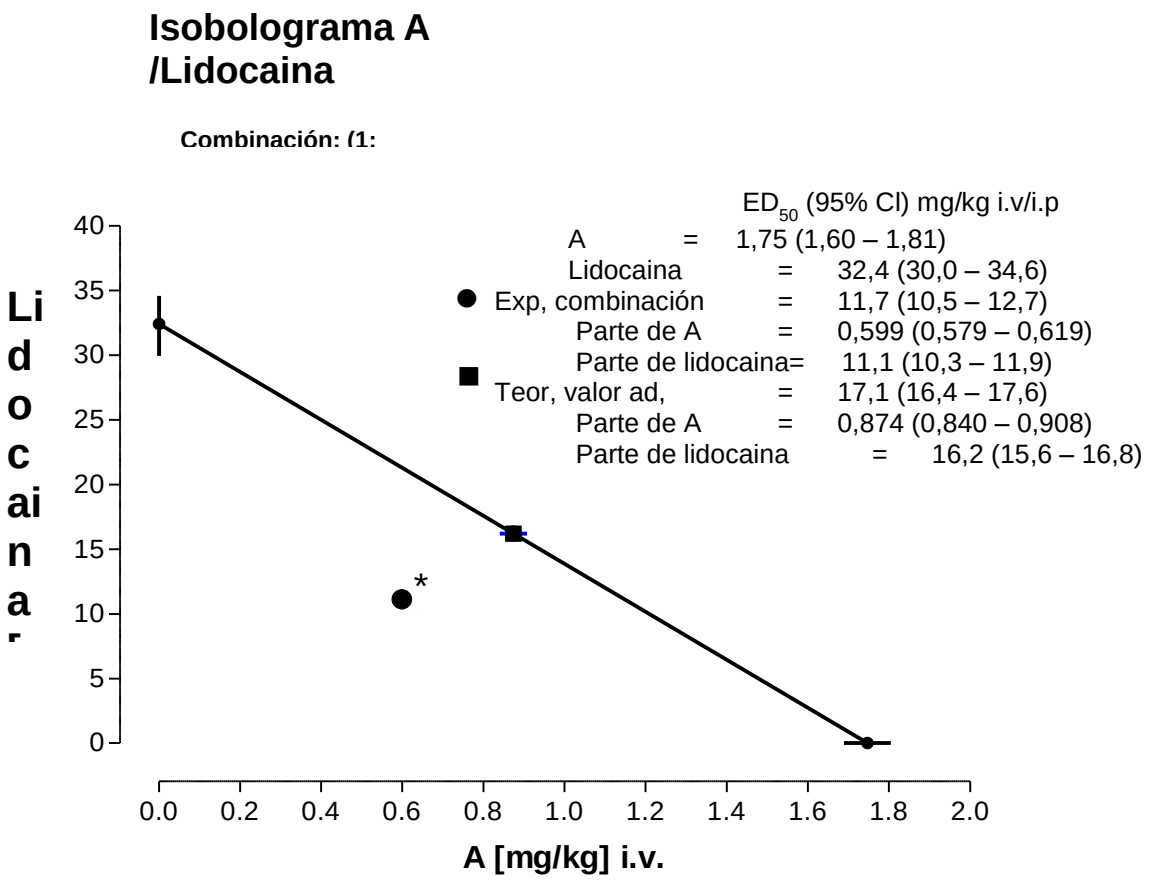

Isobolograma A /Lidocaina
Combinación: (1:
ED50 (95% CI) mg/kg i.v/i.p
A = 1,75 (1,60 – 1,81)
Lidocaina = 32,4 (30,0 – 34,6)
Exp, combinación = 11,7 (10,5 – 12,7)
Parte de A = 0,599 (0,579 – 0,619)
Parte de lidocaina= 11,1 (10,3 – 11,9)
Teor, valor ad, = 17,1 (16,4 – 17,6)
Parte de A = 0,874 (0,840 – 0,908)
Parte de lidocaina = 16,2 (15,6 – 16,8)
Lidocaina
40
35
30
25
20
15
10
5
0
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6
1.8
2.0
A [mg/kg] i.v.

Figura 9