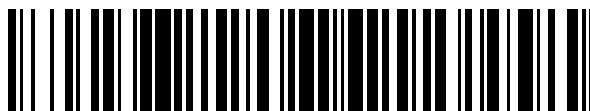


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 756 776**

51 Int. Cl.:

A61P 25/04 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.03.2012 PCT/EP2012/000904**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.09.2012 WO12119727**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2012 E 12708672 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 2680832**

54 Título: **Formulación farmacéutica acuosa de tapentadol para administración oral**

30 Prioridad:

04.03.2011 US 201161449287 P

03.05.2011 EP 11003601

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

27.04.2020

73 Titular/es:

GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)

Zieglerstrasse 6

52078 Aachen, DE

72 Inventor/es:

REINHOLD, ULRICH;

SCHILLER, MARC;

WULSTEN, EVA;

INGHELBRECHT, SABINE, KARINE, KATRIEN;

EMBRECHTS, ROGER, CAROLUS, AUGUSTA y

FEIL, ULRICH

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 756 776 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

Formulación farmacéutica acuosa de tapentadol para administración oral

- 5 La invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa que contiene tapentadol o una de sus sales fisiológicamente aceptables y que está adaptada para administración oral.

Tapentadol es un analgésico de acción central con un modo de acción dual como agonista en el receptor opioide μ y como inhibidor de la recaptación de noradrenalina (cf. TM Tzschentke et al., *Drugs of the future*, 2006, 12, 1053-1061). Las formas farmacéuticas orales sólidas de tapentadol se conocen de la técnica anterior, por ejemplo, de los documentos WO 02/067651, WO 03/035053, WO 2006/002886, WO 2007/128412, WO 2007/128413, WO 2008/110323, WO 2009/092601, WO 2009/067703 y US 2007-128412.

- 15 Sin embargo, las formas de dosificación oral sólida que contienen tapentadol no son satisfactorias en todos los aspectos y existe una demanda de formulaciones farmacéuticas que tengan ventajas en comparación con las formas de dosificación oral sólida conocidas.

La estabilidad del principio activo en el producto final es una preocupación importante para el formulador. En general, las sustancias farmacológicas son menos estables en medios acuosos que las formas de dosificación sólidas, y es importante estabilizar y preservar adecuadamente las formulaciones acuosas líquidas, como soluciones, suspensiones y emulsiones. En estos productos pueden ocurrir reacciones ácido-base, catálisis ácida o base, oxidación y reducción. Estas reacciones pueden surgir de interacciones entre sustancias farmacológicas e ingredientes, interacciones ingrediente-ingrediente o interacciones envase-producto. Para los compuestos sensibles al pH, cualquiera de estas interacciones puede alterar el pH y puede causar precipitación.

- 25 Las sustancias farmacológicas oxidativas lábiles o vitaminas, aceites esenciales y casi todas las grasas y aceites pueden oxidarse por autooxidación. Dichas reacciones pueden iniciarse por calor, luz, peróxidos u otros compuestos lábiles o metales pesados como el cobre o el hierro.

- 30 El efecto de los metales traza se puede minimizar utilizando agentes quelantes como EDTA. Los antioxidantes pueden retardar o retrasar la oxidación al reaccionar rápidamente con los radicales libres a medida que se forman (inactivación). Los antioxidantes comunes incluyen propil, octil y dodecilésteres de ácido gálico, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), ácido ascórbico, ascorbato de sodio, monotioglicerol, metabisulfito de sodio o potasio, ácido propiónico, galato de propilo, bisulfito de sodio, sulfito de sodio y los tocoferoles o vitamina E.

- 35 Además de la estabilización de las preparaciones farmacéuticas contra la degradación química y física, las preparaciones líquidas y semisólidas, particularmente las preparaciones de dosificación múltiple, generalmente deben protegerse contra la contaminación microbiana. A diferencia de las preparaciones sólidas, las soluciones acuosas, jarabes, emulsiones y suspensiones a menudo proporcionan excelentes medios de crecimiento para microorganismos como mohos, levaduras y bacterias (por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Salmonella spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*). La contaminación por estos microorganismos puede ocurrir durante la fabricación o cuando se toma una dosis de una formulación de dosificación múltiple. El crecimiento de los microorganismos ocurre cuando hay presente una cantidad suficiente de agua en la formulación.

- 45 Las preparaciones oftálmicas e inyectables se esterilizan habitualmente por autoclave o filtración. Sin embargo, muchos de ellas requieren la presencia de un conservante antimicrobiano para mantener condiciones asépticas a lo largo de su vida útil establecida, específicamente para preparaciones de dosificación múltiple.

- 50 Cuando se requiere un conservante, su selección se basa en varias consideraciones, en particular el sitio de uso, ya sea interno, externo u oftálmico (para más detalles puede consultar, por ejemplo, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª edición, Lippincott Williams y Wilkins, 2005).

- Muchas formulaciones líquidas para administración oral, particularmente formulaciones de dosis múltiples, contienen parabenos como conservantes, por ejemplo, metil parabeno (metil-4-hidroxibenzoato) y propil parabeno (propil-4-hidroxibenzoato). Por ejemplo, en la República Federal de Alemania, las formulaciones orales líquidas que contienen parabenos se comercializan bajo las marcas registradas: ben-u-ron®, Cetirizin-ratiopharm®, Pipamperon HEXAL®, Sedotussin®, TALOXAL®, Truxal®, XUSAL®, talvosilen®, y Timonil®. Otras formulaciones líquidas comercializadas contienen ácido sórbico o su sal de potasio como conservante, por ejemplo, formulaciones líquidas de ibuprofeno y formulaciones líquidas de morfina.

60

Debido a la cantidad de excipientes y aditivos en estas preparaciones, se recomienda incluir todos los ingredientes en el envase para reducir los riesgos a los que se enfrentan los pacientes hipersensibles cuando se administran estos productos.

- 5 Los conservantes cloruro de benzalconio y sorbato de potasio también se usan ampliamente, por ejemplo, en gotas nasales y aerosoles. Recientemente, se informaron efectos secundarios derivados del daño a la mucosa causado por el cloruro de benzalconio y el sorbato de potasio (cf. C.Y. Ho et al., Am J Rhinol. 2008, 22 (2), 125-9). En cuanto a las reacciones de hipersensibilidad de los conservantes en las terapias oftálmicas tópicas, los amonios cuaternarios (cloruro de benzalconio) se asocian comúnmente a reacciones tóxicas irritantes, mientras que los organomercuriales (timerosal) y los alcoholes (clorobutanol) tienen altas asociaciones, respectivamente, a respuestas alérgicas (cf. J. Hong et al., Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2009, 9 (5), 447-53). Los parabenos se han relacionado con numerosos casos de sensibilidad de contacto asociados a la exposición cutánea (cf. M.G. Soni et al., Food Chem Toxicol. 2001, 39 (6), 513-32) y se ha informado que ejercen una actividad estrogénica débil (cf. S. Oishi, Food Chem Toxicol. 2002, 40 (12), 1807-13 y M.G. Soni et al., Food Chem Toxicol. 2005, 43 (7), 985-015).

15 Debido a estos efectos secundarios no deseados de los conservantes conocidos, es deseable proporcionar composiciones farmacéuticas para administración oral que exhiban una vida útil suficiente y una estabilidad en uso en ausencia de conservantes o al menos en presencia de cantidades comparativamente bajas de los mismos.

- 20 El documento WO 2008/110323 describe una composición para administración parenteral de 20 g de clorhidrato de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol en 1 l de agua para fines de inyección que se ha llevado a isotonicidad mediante la adición de NaCl.

Es un objeto de la invención proporcionar formulaciones farmacéuticas de tapentadol que tengan ventajas sobre las formulaciones farmacéuticas de la técnica anterior. Las formulaciones farmacéuticas no deben tener los efectos secundarios basados en conservantes anteriores que se observan habitualmente con formulaciones farmacéuticas que contienen conservantes tales como reacciones alérgicas.

Este objeto se ha alcanzado por el objeto de las reivindicaciones de la patente.

- 30 Sorprendentemente, se ha descubierto que el tapentadol como tal exhibe propiedades conservantes y, por lo tanto, cuando se formulan composiciones comparativamente lábiles, particularmente composiciones líquidas o semisólidas acuosas, pueden omitirse por completo los conservantes o al menos deben estar presentes en cantidades comparativamente bajas para conseguir la duración indicada.

35 Un primer aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa para su uso en el tratamiento del dolor, en la que la composición contiene base libre de tapentadol o una de sus sales de clorhidrato y se administra por vía oral, en la que dicha composición no contiene ningún conservante.

- 40 Un segundo aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa que contiene base libre de tapentadol o una de sus sales de clorhidrato y está adaptada para administración oral, en la que dicha composición contiene adicionalmente un conservante que es ácido benzoico o su sal de sodio, en la que la concentración del conservante está dentro del intervalo de $2,5 \pm 0,6$ mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

- 45 Para los fines de la memoria descriptiva, el término "tapentadol" incluye la base libre ((1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol), así como cualquiera de sus sales fisiológicamente aceptables, particularmente el clorhidrato (clorhidrato de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol). Por lo tanto, a menos que se indique expresamente lo contrario, el término "tapentadol" no solo se refiere a la base libre sino también a cualquiera de sus sales fisiológicamente aceptables. Además, a menos que se indique expresamente lo contrario, todas las cantidades, contenidos y concentraciones son equivalentes relacionados con la base libre de tapentadol.

La composición según la invención es acuosa. Para el propósito de la memoria descriptiva, el término "acuoso" significa que su contenido de agua es preferiblemente superior al contenido de agua típico de las formas farmacéuticas sólidas que se humidifican de la atmósfera debido a las propiedades higroscópicas más o menos pronunciadas de sus constituyentes.

- Preferiblemente, el contenido de agua de la composición es de al menos el 0,5 % en peso, más preferiblemente de al menos el 1,0 % en peso, aún más preferiblemente de al menos el 2,0 % en peso, aún más preferiblemente de al menos el 3,0 % en peso, lo más preferiblemente de al menos el 4,0 % en peso y en particular de al menos el 5,0 % en peso, basado en el peso total de la composición.

En una realización preferida, el contenido de agua de la composición es de al menos el 5 % en peso, más preferiblemente de al menos el 10 % en peso, aún más preferiblemente de al menos el 20 % en peso, aún más preferiblemente de al menos el 30 % en peso, lo más preferiblemente de al menos el 40 % en peso y en particular de al menos el 50 % en peso, basado en el peso total de la composición.

En otra realización preferida, el contenido de agua de la composición está dentro del intervalo de 35 ± 30 % en peso, más preferiblemente de 35 ± 25 % en peso, aún más preferiblemente de 35 ± 20 % en peso, aún más preferiblemente de 35 ± 15 % en peso, lo más preferiblemente de 35 ± 10 % en peso y en particular de 35 ± 5 % en peso, basado en el peso total de la composición.

En otra realización preferida, el contenido de agua de la composición está dentro del intervalo de 45 ± 30 % en peso, más preferiblemente de 45 ± 25 % en peso, aún más preferiblemente de 45 ± 20 % en peso, aún más preferiblemente de 45 ± 15 % en peso, lo más preferiblemente de 45 ± 10 % en peso y en particular de 45 ± 5 % en peso, basado en el peso total de la composición.

En otra realización preferida, el contenido de agua de la composición está dentro del intervalo de 55 ± 30 % en peso, más preferiblemente de 55 ± 25 % en peso, aún más preferiblemente de 55 ± 20 % en peso, aún más preferiblemente de 55 ± 15 % en peso, lo más preferiblemente de 55 ± 10 % en peso y en particular de 55 ± 5 % en peso, basado en el peso total de la composición.

En otra realización preferida, el contenido de agua de la composición está dentro del intervalo de 65 ± 30 % en peso, más preferiblemente de 65 ± 25 % en peso, aún más preferiblemente de 65 ± 20 % en peso, aún más preferiblemente de 65 ± 15 % en peso, lo más preferiblemente de 65 ± 10 % en peso y en particular de 65 ± 5 % en peso, basado en el peso total de la composición.

En otra realización preferida, el contenido de agua de la composición está dentro del intervalo de 75 ± 24 % en peso, más preferiblemente de 75 ± 22 % en peso, aún más preferiblemente de 75 ± 20 % en peso, aún más preferiblemente de 75 ± 15 % en peso, lo más preferiblemente de 75 ± 10 % en peso y en particular de 75 ± 5 % en peso, basado en el peso total de la composición.

En otra realización preferida, el contenido de agua de la composición está dentro del intervalo de 85 ± 14 % en peso, más preferiblemente de 85 ± 12 % en peso, aún más preferiblemente de 85 ± 10 % en peso, lo más preferiblemente de $85 \pm 7,5$ % en peso y en particular de 85 ± 5 % en peso, basado en el peso total de la composición.

En otra realización preferida más, el contenido de agua de la composición está dentro del intervalo de $95 \pm 4,75$ % en peso, más preferiblemente de $95 \pm 4,5$ % en peso, aún más preferiblemente de 95 ± 4 % en peso, aún más preferiblemente de $95 \pm 3,5$ % en peso, lo más preferiblemente de 95 ± 3 % en peso y en particular de $95 \pm 2,5$ % en peso, basado en el peso total de la composición.

En una realización preferida, el contenido de agua de la composición está dentro del intervalo de 75 a 99,99 % en peso, más preferiblemente de 80 a 99,98 % en peso, aún más preferiblemente de 85 a 99,95 % en peso, aún más preferiblemente de 90 a 99,9 % en peso, lo más preferiblemente de 95 a 99,7 % en peso y en particular de 96,5 a 99,5 % en peso, basado en el peso total de la composición.

En una realización preferida, la composición tiene una viscosidad dentro del intervalo de 15 ± 12 mPas, más preferiblemente de 15 ± 10 mPas, aún más preferiblemente de 15 ± 8 mPas, aún más preferiblemente de 15 ± 6 mPas, lo más preferiblemente de 15 ± 4 mPas, y en particular de 15 ± 2 mPas.

En otra realización preferida, la composición tiene una viscosidad dentro del intervalo de 30 ± 28 mPas, más preferiblemente de 30 ± 20 mPas, aún más preferiblemente de 30 ± 16 mPas, aún más preferiblemente de 30 ± 12 mPas, lo más preferiblemente de 30 ± 8 mPas, y en particular de 30 ± 4 mPas.

En otra realización preferida más, la composición tiene una viscosidad dentro del intervalo de 60 ± 56 mPas, más preferiblemente de 60 ± 40 mPas, aún más preferiblemente de 60 ± 32 mPas, aún más preferiblemente de 60 ± 24 mPas, lo más preferiblemente de 60 ± 16 mPas, y en particular de 60 ± 8 mPas.

En otra realización preferida más, la composición tiene una viscosidad dentro del intervalo de 120 ± 112 mPas, más preferiblemente de 120 ± 80 mPas, aún más preferiblemente de 120 ± 64 mPas, aún más preferiblemente de 120 ± 48 mPas, lo más preferiblemente de 120 ± 32 mPas, y en particular de 120 ± 16 mPas.

En otra realización preferida, la composición tiene una viscosidad dentro del intervalo de 240 ± 224 mPas, más preferiblemente de 240 ± 160 mPas, aún más preferiblemente de 240 ± 128 mPas, aún más preferiblemente de 240 ± 96 mPas, lo más preferiblemente de 240 ± 64 mPas, y en particular de 240 ± 32 mPas.

5

En otra realización preferida más, la composición tiene una viscosidad dentro del intervalo de 500 ± 400 mPas, más preferiblemente de 500 ± 300 mPas, aún más preferiblemente de 500 ± 200 mPas, aún más preferiblemente de 500 ± 150 mPas, lo más preferiblemente de 500 ± 100 mPas, y en particular de 500 ± 50 mPas.

- 10 Una persona experta sabe cómo medir la viscosidad de las composiciones farmacéuticas. Preferiblemente, la viscosidad se mide a temperatura ambiente.

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

- 15 Otros disolventes adecuados incluyen todas las sustancias fisiológicamente aceptables que normalmente son líquidas a temperatura normal o ambiente. Preferiblemente, el disolvente adicional es soluble en agua o miscible en agua. Se pueden seleccionar disolventes adicionales del grupo que consiste en propilenglicol, etanol, poli (etilenglicol) o PEG, carbonato de propileno, dietilenglicol monoetil éter, poloxámero, glicofurol, glicerol y sus mezclas.

20

Los disolventes adicionales incluyen tensioactivos (emulsionantes) y/o grasas.

En una realización preferida, la composición contiene un tensioactivo. En una realización preferida, la composición contiene un solo tensioactivo. En otra realización preferida, la composición contiene una mezcla de dos o más

25 tensioactivos.

Preferiblemente, el tensioactivo tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de al menos 10. Más preferiblemente, el equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) es de al menos 12. Lo más preferiblemente, el equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) varía entre 14 y 16.

30

El tensioactivo puede ser un tensioactivo iónico, un tensioactivo anfótero o un tensioactivo no iónico.

En una realización preferida, el tensioactivo es iónico, en particular aniónico. Los tensioactivos iónicos aniónicos adecuados incluyen, sin limitación, laurilsulfato de sodio (dodecil sulfato de sodio), cetil estearil sulfato de sodio,

35 diocilsulfosuccinato de sodio (docusato de sodio); y sus correspondientes sales de potasio o calcio.

En otra realización preferida, el tensioactivo es no iónico. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen, sin limitación,

- 40 - ésteres de polioxietilen-sorbitán-ácido graso, por ejemplo, ésteres de mono y tri-laurilo, palmitilo, estearilo y oleilo, como el tipo conocido con el nombre de "polisorbato" y disponible en el mercado con el nombre comercial "Tween®", que incluye los tensioactivos tween 20 [monolaurato de polioxietileno (20) sorbitán], tween 40 [monopalmitato de polioxietileno (20) sorbitán], 60 [monoestearato de polioxietileno (20) sorbitán], tween 65 [tristearato de polioxietileno (20) sorbitán], tween 80 [monooleato de polioxietileno (20) sorbitán], tween 85 [trioleato de polioxietileno (20) sorbitán],

45 sorbitán], tween 21 [monolaurato de polioxietileno (4) sorbitán] y tween 81 [monooleato de polioxietileno (5) sorbitán];

- ésteres de ácido graso de polioxietileno, el ácido graso tiene preferiblemente de aproximadamente 8 a aproximadamente 18 átomos de carbono, por ejemplo, ésteres de polioxietileno de ácido 12-hidroxiesteárico, tales como el tipo conocido y disponible en el mercado con el nombre comercial "Solutol®";

50

- ésteres de polioxietileno de succinato de alfa-tocoferilo, por ejemplo, succinato de D-alfa-tocoferil-PEG-1000 (TPGS);

- glicéridos poliglicolizados, tales como los tipos conocidos y disponibles en el mercado bajo los nombres

55 comerciales "Gelucire®" y "Labrasol®";

- productos de reacción de un aceite de ricino natural o hidrogenado y óxido de etileno, tales como los diversos tensioactivos líquidos conocidos y disponibles en el mercado bajo el nombre comercial "Cremophor®";

- 60 - ésteres de ácido graso de glicerol, por ejemplo, ésteres de mono y tri-laurilo, palmitilo, estearilo y oleilo, como por

ejemplo el monooleato de glicerilo 40, conocido y disponible en el mercado con el nombre comercial "Peceol®".

Los ejemplos de grasas incluyen monoestearato de glicerol, monopalmitato de glicerol, ácido esteárico, estearato de diglicol, trioleato de glicerol, cera de carnauba, cera de abejas, alcohol cetilestearílico y similares.

5

Preferiblemente, sin embargo, el agua es el único componente líquido de la composición según la invención.

La composición según la invención está adaptada para su administración oral. A este respecto, la administración oral incluye toda administración a través de la cavidad oral, tal como peroral, sublingual, bucal y similares.

10 Preferiblemente, la administración oral tiene el propósito de administrar sistemáticamente tapentadol al tragar.

El término "composición farmacéutica" incluye cualquier preparación o formulación farmacéutica que se adapta para ser administrada a un ser humano o animal. Preferiblemente, la composición contiene uno o más vehículos fisiológicamente aceptables, preferiblemente agua y/o excipientes. La composición farmacéutica puede ser una

15

subunidad de una forma de dosificación farmacéutica, por ejemplo, el núcleo líquido de una cápsula.

Preferiblemente, la composición según la invención está tamponada, es decir, contiene uno o más tampones y sistemas tamponantes (es decir, pares conjugados ácido-base), respectivamente. Los sistemas tamponantes preferidos se derivan de los siguientes ácidos: ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido málico, ácido mandélico, ácido cítrico, ácido tártrico; o ácidos inorgánicos como el ácido fosfórico. El ácido cítrico o el monohidrato de ácido cítrico son particularmente preferidos. Cuando los sistemas tamponantes se derivan de cualquiera de los ácidos anteriores, el sistema tamponante está constituido de dicho ácido y su base conjugada.

20

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

Preferiblemente, la composición tiene un valor de pH dentro del intervalo de 3,0 a 6,5, más preferiblemente de 3,0 a 6,0, aún más preferiblemente de 3,0 a 5,5, aún más preferiblemente de 3,0 a 5,0, lo más preferiblemente de 3,2 a 4,8 y en particular de 3,4 a 4,6. También son posibles valores de pH más altos, por ejemplo, de 3,0 a 9,0, 3,0 a 8,5,

30

En una realización preferida, la composición tiene un valor de pH dentro del intervalo de $3,0 \pm 1,4$ o $3,0 \pm 1,3$, más preferiblemente de $3,0 \pm 1,2$ o $3,0 \pm 1,1$, aún más preferiblemente de $3,0 \pm 1,0$ o $3,0 \pm 0,9$, aún más preferiblemente de $3,0 \pm 0,8$ o $3,0 \pm 0,7$, incluso más preferiblemente de $3,0 \pm 0,6$ o $3,0 \pm 0,5$, lo más preferiblemente de $3,0 \pm 0,4$ o

35

En una realización preferida, la composición tiene un valor de pH dentro del intervalo de $3,5 \pm 1,4$ o $3,5 \pm 1,3$, más preferiblemente de $3,5 \pm 1,2$ o $3,5 \pm 1,1$, aún más preferiblemente de $3,5 \pm 1,0$ o $3,5 \pm 0,9$, aún más preferiblemente de $3,5 \pm 0,8$ o $3,5 \pm 0,7$, incluso más preferiblemente de $3,5 \pm 0,6$ o $3,5 \pm 0,5$, lo más preferiblemente de $3,5 \pm 0,4$ o

40

En una realización preferida, la composición tiene un valor de pH dentro del intervalo de $4,0 \pm 1,4$ o $4,0 \pm 1,3$, más preferiblemente de $4,0 \pm 1,2$ o $4,0 \pm 1,1$, aún más preferiblemente de $4,0 \pm 1,0$ o $4,0 \pm 0,9$, aún más preferiblemente de $4,0 \pm 0,8$ o $4,0 \pm 0,7$, incluso más preferiblemente de $4,0 \pm 0,6$ o $4,0 \pm 0,5$, lo más preferiblemente de $4,0 \pm 0,4$ o

45

En una realización preferida, la composición tiene un valor de pH dentro del intervalo de $4,5 \pm 1,4$ o $4,5 \pm 1,3$, más preferiblemente de $4,5 \pm 1,2$ o $4,5 \pm 1,1$, aún más preferiblemente de $4,5 \pm 1,0$ o $4,5 \pm 0,9$, aún más preferiblemente de $4,5 \pm 0,8$ o $4,5 \pm 0,7$, incluso más preferiblemente de $4,5 \pm 0,6$ o $4,5 \pm 0,5$, lo más preferiblemente de $4,5 \pm 0,4$ o

50

En una realización preferida, la composición tiene un valor de pH dentro del intervalo de $5,0 \pm 1,4$ o $5,0 \pm 1,3$, más preferiblemente de $5,0 \pm 1,2$ o $5,0 \pm 1,1$, aún más preferiblemente de $5,0 \pm 1,0$ o $5,0 \pm 0,9$, aún más preferiblemente de $5,0 \pm 0,8$ o $5,0 \pm 0,7$, incluso más preferiblemente de $5,0 \pm 0,6$ o $5,0 \pm 0,5$, lo más preferiblemente de $5,0 \pm 0,4$ o

55

En una realización preferida, la composición tiene un valor de pH dentro del intervalo de $5,5 \pm 1,4$ o $5,5 \pm 1,3$, más preferiblemente de $5,5 \pm 1,2$ o $5,5 \pm 1,1$, aún más preferiblemente de $5,5 \pm 1,0$ o $5,5 \pm 0,9$, aún más preferiblemente de $5,5 \pm 0,8$ o $5,5 \pm 0,7$, incluso más preferiblemente de $5,5 \pm 0,6$ o $5,5 \pm 0,5$, lo más preferiblemente de $5,5 \pm 0,4$ o

60

$5,5 \pm 0,3$, y en particular de $5,5 \pm 0,2$ o $5,5 \pm 0,1$.

En una realización preferida, la composición tiene un valor de pH dentro del intervalo de $6,0 \pm 1,4$ o $6,0 \pm 1,3$, más preferiblemente de $6,0 \pm 1,2$ o $6,0 \pm 1,1$, aún más preferiblemente de $6,0 \pm 1,0$ o $6,0 \pm 0,9$, aún más preferiblemente de $6,0 \pm 0,8$ o $6,0 \pm 0,7$, incluso más preferiblemente de $6,0 \pm 0,6$ o $6,0 \pm 0,5$, lo más preferiblemente de $6,0 \pm 0,4$ o $6,0 \pm 0,3$, y en particular de $6,0 \pm 0,2$ o $6,0 \pm 0,1$.

En una realización preferida, la composición tiene un valor de pH dentro del intervalo de $6,5 \pm 1,4$ o $6,5 \pm 1,3$, más preferiblemente de $6,5 \pm 1,2$ o $6,5 \pm 1,1$, aún más preferiblemente de $6,5 \pm 1,0$ o $6,5 \pm 0,9$, aún más preferiblemente de $6,5 \pm 0,8$ o $6,5 \pm 0,7$, incluso más preferiblemente de $6,5 \pm 0,6$ o $6,5 \pm 0,5$, lo más preferiblemente de $6,5 \pm 0,4$ o $6,5 \pm 0,3$, y en particular de $6,5 \pm 0,2$ o $6,5 \pm 0,1$.

En una realización preferida, la composición tiene un valor de pH dentro del intervalo de $7,0 \pm 1,4$ o $7,0 \pm 1,3$, más preferiblemente de $7,0 \pm 1,2$ o $7,0 \pm 1,1$, aún más preferiblemente de $7,0 \pm 1,0$ o $7,0 \pm 0,9$, aún más preferiblemente de $7,0 \pm 0,8$ o $7,0 \pm 0,7$, incluso más preferiblemente de $7,0 \pm 0,6$ o $7,0 \pm 0,5$, lo más preferiblemente de $7,0 \pm 0,4$ o $7,0 \pm 0,3$, y en particular de $7,0 \pm 0,2$ o $7,0 \pm 0,1$.

En una realización preferida, la composición tiene un valor de pH dentro del intervalo de $7,5 \pm 1,4$ o $7,5 \pm 1,3$, más preferiblemente de $7,5 \pm 1,2$ o $7,5 \pm 1,1$, aún más preferiblemente de $7,5 \pm 1,0$ o $7,5 \pm 0,9$, aún más preferiblemente de $7,5 \pm 0,8$ o $7,5 \pm 0,7$, incluso más preferiblemente de $7,5 \pm 0,6$ o $7,5 \pm 0,5$, lo más preferiblemente de $7,5 \pm 0,4$ o $7,5 \pm 0,3$, y en particular de $7,5 \pm 0,2$ o $7,5 \pm 0,1$.

En una realización preferida, la composición tiene un valor de pH dentro del intervalo de $8,0 \pm 1,4$ o $8,0 \pm 1,3$, más preferiblemente de $8,0 \pm 1,2$ o $8,0 \pm 1,1$, aún más preferiblemente de $8,0 \pm 1,0$ o $8,0 \pm 0,9$, aún más preferiblemente de $8,0 \pm 0,8$ o $8,0 \pm 0,7$, incluso más preferiblemente de $8,0 \pm 0,6$ o $8,0 \pm 0,5$, lo más preferiblemente de $8,0 \pm 0,4$ o $8,0 \pm 0,3$, y en particular de $8,0 \pm 0,2$ o $8,0 \pm 0,1$.

En una realización preferida, la composición tiene un valor de pH dentro del intervalo de $8,5 \pm 1,4$ o $8,5 \pm 1,3$, más preferiblemente de $8,5 \pm 1,2$ o $8,5 \pm 1,1$, aún más preferiblemente de $8,5 \pm 1,0$ o $8,5 \pm 0,9$, aún más preferiblemente de $8,5 \pm 0,8$ o $8,5 \pm 0,7$, incluso más preferiblemente de $8,5 \pm 0,6$ o $8,5 \pm 0,5$, lo más preferiblemente de $8,5 \pm 0,4$ o $8,5 \pm 0,3$, y en particular de $8,5 \pm 0,2$ o $8,5 \pm 0,1$.

En una realización preferida, la composición tiene un valor de pH dentro del intervalo de $9,0 \pm 1,4$ o $9,0 \pm 1,3$, más preferiblemente de $9,0 \pm 1,2$ o $9,0 \pm 1,1$, aún más preferiblemente de $9,0 \pm 1,0$ o $9,0 \pm 0,9$, aún más preferiblemente de $9,0 \pm 0,8$ o $9,0 \pm 0,7$, incluso más preferiblemente de $9,0 \pm 0,6$ o $9,0 \pm 0,5$, lo más preferiblemente de $9,0 \pm 0,4$ o $9,0 \pm 0,3$, y en particular de $9,0 \pm 0,2$ o $9,0 \pm 0,1$.

Preferiblemente, la concentración del tampón y el sistema tamponante, respectivamente, preferiblemente ácido cítrico o su monohidrato, se ajusta para proporcionar una capacidad tamponante suficiente.

Preferiblemente, el contenido del tampón y el sistema tamponante, respectivamente, preferiblemente ácido cítrico o su monohidrato, está dentro del intervalo de 0,0001 a 5,0 % en peso, más preferiblemente de 0,0005 a 4,5 % en peso, aún más preferiblemente de 0,001 a 4,0 % en peso, aún más preferiblemente de 0,005 a 3,5 % en peso, lo más preferiblemente de 0,01 a 3,0 % en peso y en particular de 0,05 a 2,5 % en peso, basado en el peso total de la composición.

En una realización preferida, el tampón y el sistema tamponante, respectivamente, preferiblemente ácido cítrico o su monohidrato, tiene una concentración dentro del intervalo de $1,0 \pm 0,6$ mg/ml, más preferiblemente de $1,0 \pm 0,5$ mg/ml, aún más preferiblemente de $1,0 \pm 0,4$ mg/ml, aún más preferiblemente de $1,0 \pm 0,3$ mg/ml, lo más preferiblemente de $1,0 \pm 0,2$ mg/ml, y en particular de $1,0 \pm 0,1$ mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

En otra realización preferida, el tampón y el sistema tamponante, respectivamente, preferiblemente ácido cítrico o su monohidrato, tiene una concentración dentro del intervalo de $1,5 \pm 0,6$ mg/ml, más preferiblemente de $1,5 \pm 0,5$ mg/ml, aún más preferiblemente de $1,5 \pm 0,4$ mg/ml, aún más preferiblemente de $1,5 \pm 0,3$ mg/ml, lo más preferiblemente de $1,5 \pm 0,2$ mg/ml, y en particular de $1,5 \pm 0,1$ mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

En otra realización preferida más, el tampón y el sistema tamponante, respectivamente, preferiblemente ácido cítrico o su monohidrato, tiene una concentración dentro del intervalo de $2,0 \pm 0,6$ mg/ml, más preferiblemente de $2,0 \pm 0,5$ mg/ml, aún más preferiblemente de $2,0 \pm 0,4$ mg/ml, aún más preferiblemente de $2,0 \pm 0,3$ mg/ml, lo más preferiblemente de $2,0 \pm 0,2$ mg/ml, y en particular de $2,0 \pm 0,1$ mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

En otra realización preferida más, el tampón y el sistema tamponante, respectivamente, preferiblemente ácido cítrico o su monohidrato, tiene una concentración dentro del intervalo de $2,5 \pm 0,6$ mg/ml, más preferiblemente de $2,5 \pm 0,5$ mg/ml, aún más preferiblemente de $2,5 \pm 0,4$ mg/ml, aún más preferiblemente de $2,5 \pm 0,3$ mg/ml, lo más preferiblemente de $2,5 \pm 0,2$ mg/ml, y en particular de $2,5 \pm 0,1$ mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

5

Una persona experta es plenamente consciente de que los ácidos multiprotónicos pueden formar más de un solo sistema tamponante. Por ejemplo, el ácido cítrico es un ácido triprotónico, de modo que forma los pares ácido-base conjugados de ácido cítrico-citrato de dihidrógeno, citrato de dihidrógeno-citrato de hidrógeno y citrato de hidrógeno-citrato. En otras palabras, cualquiera de ácido cítrico, citrato de dihidrógeno y citrato de hidrógeno puede ser el ácido de un sistema tamponante con la base conjugada. Para los fines de la memoria descriptiva, la expresión "tampón y sistema tamponante, respectivamente" se refiere preferiblemente a la cantidad de ambos, el ácido y su base conjugada. Además, una persona experta es plenamente consciente de que puede establecerse un sistema tamponante, por ejemplo, el sistema conjugado de ácido cítrico/dihidrógeno citrato de sodio, mediante la adición de ácido cítrico y una cantidad adecuada de hidróxido de sodio o ácido cítrico y dihidrógeno citrato de sodio como tal.

15

En una realización preferida, el contenido de tapentadol está dentro del intervalo de 0,01 a 50 % en peso, más preferiblemente de 0,05 a 45 % en peso, aún más preferiblemente de 0,1 a 40 % en peso, aún más preferiblemente de 0,5 a 35 % en peso, lo más preferiblemente de 1,0 a 30 % en peso y en particular de 5,0 a 25 % en peso, basado en el peso total de la composición.

20

En otra realización preferida, el contenido de tapentadol está dentro del intervalo de 0,0001 a 5,0 % en peso, más preferiblemente de 0,0005 a 4,5 % en peso, aún más preferiblemente de 0,001 a 4,0 % en peso, aún más preferiblemente de 0,005 a 3,5 % en peso, lo más preferiblemente de 0,01 a 3,0 % en peso y en particular de 0,05 a 2,5 % en peso, basado en el peso total de la composición. En una realización preferida, el contenido de tapentadol está dentro del intervalo de 0,01 a 3,0 % en peso, más preferiblemente de 0,05 a 2,8 % en peso, aún más preferiblemente de 0,1 a 2,6 % en peso, aún más preferiblemente de 0,2 a 2,4 % en peso, lo más preferiblemente de 0,3 a 2,2 % en peso y en particular de 0,4 a 2,0 % en peso, basado en el peso total de la composición.

25

Preferiblemente, la concentración de tapentadol es igual o inferior a 200 mg/ml, más preferiblemente igual o inferior a 150 mg/ml, aún más preferiblemente igual o inferior a 100 mg/ml, aún más preferiblemente igual o inferior a 75 mg/ml, y lo más preferiblemente igual o inferior a 50 mg/ml, y en particular igual o inferior a 30 mg/ml, basado en el volumen total de la composición. Preferiblemente, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 0,5 a 200 mg/ml, más preferiblemente dentro del intervalo de 1,0 a 150 mg/ml, aún más preferiblemente dentro del intervalo de 1,5 a 100 mg/ml, aún más preferiblemente dentro del intervalo de 2,0 a 75 mg/ml, lo más preferiblemente dentro del intervalo de 2,5 a 50 mg/ml, y en particular dentro del intervalo de 3,0 a 25 mg/ml basado en el volumen total de la composición.

35

En una realización preferida, la concentración de tapentadol es igual o inferior a 20 mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

40

Se ha encontrado que el efecto antimicrobiano del tapentadol, su efecto conservante, es una función del valor del pH. Por lo tanto, a un valor de pH dado, una cierta concentración mínima de tapentadol ya es suficiente para conseguir el efecto de conservación deseado, mientras que a otro valor de pH es necesaria otra concentración mínima de tapentadol para conseguir el mismo efecto de conservación. Esta concentración mínima para un valor de pH dado puede determinarse mediante experimentación de rutina.

45

En una realización preferida, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 20 ± 6 mg/ml, más preferiblemente de 20 ± 5 mg/ml, aún más preferiblemente de 20 ± 4 mg/ml, aún más preferiblemente de 20 ± 3 mg/ml, lo más preferiblemente de 20 ± 2 mg/ml, y en particular de 20 ± 1 mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

50

En otra realización preferida, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de $17,5 \pm 6$ mg/ml, más preferiblemente de $17,5 \pm 5$ mg/ml, aún más preferiblemente de $17,5 \pm 4$ mg/ml, aún más preferiblemente de $17,5 \pm 3$ mg/ml, lo más preferiblemente de $17,5 \pm 2$ mg/ml, y en particular de $17,5 \pm 1$ mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

55

En otra realización preferida, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 15 ± 6 mg/ml, más preferiblemente de 15 ± 5 mg/ml, aún más preferiblemente de 15 ± 4 mg/ml, aún más preferiblemente de 15 ± 3 mg/ml, lo más preferiblemente de 15 ± 2 mg/ml, y en particular de 15 ± 1 mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

60

- En otra realización preferida más, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de $12,5 \pm 6$ mg/ml, más preferiblemente de $12,5 \pm 5$ mg/ml, aún más preferiblemente de $12,5 \pm 4$ mg/ml, aún más preferiblemente de $12,5 \pm 3$ mg/ml, lo más preferiblemente de $12,5 \pm 2$ mg/ml, y en particular de $12,5 \pm 1$ mg/ml, basado en el volumen total de la composición.
- En otra realización preferida más, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 10 ± 6 mg/ml, más preferiblemente de 10 ± 5 mg/ml, aún más preferiblemente de 10 ± 4 mg/ml, aún más preferiblemente de 10 ± 3 mg/ml, lo más preferiblemente de 10 ± 2 mg/ml, y en particular de 10 ± 1 mg/ml, basado en el volumen total de la composición.
- En otra realización preferida más, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de $7,5 \pm 6$ mg/ml, más preferiblemente de $7,5 \pm 5$ mg/ml, aún más preferiblemente de $7,5 \pm 4$ mg/ml, aún más preferiblemente de $7,5 \pm 3$ mg/ml, lo más preferiblemente de $7,5 \pm 2$ mg/ml, y en particular de $7,5 \pm 1$ mg/ml, basado en el volumen total de la composición.
- En una realización preferida adicional, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 4 ± 3 mg/ml, más preferiblemente de $4 \pm 2,5$ mg/ml, aún más preferiblemente de 4 ± 2 mg/ml, aún más preferiblemente de $4 \pm 1,5$ mg/ml, lo más preferiblemente de 4 ± 1 mg/ml, y en particular de $4 \pm 0,5$ mg/ml, basado en el volumen total de la composición.
- En otra realización preferida, la concentración de tapentadol es igual o superior a 20 mg/ml, basado en el volumen total de la composición.
- En una realización preferida, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de $22,5 \pm 6$ mg/ml, más preferiblemente de $22,5 \pm 5$ mg/ml, aún más preferiblemente de $22,5 \pm 4$ mg/ml, aún más preferiblemente de $22,5 \pm 3$ mg/ml, lo más preferiblemente de $22,5 \pm 2$ mg/ml, y en particular de $22,5 \pm 1$ mg/ml, basado en el volumen total de la composición.
- En otra realización preferida, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 25 ± 6 mg/ml, más preferiblemente de 25 ± 5 mg/ml, aún más preferiblemente de 25 ± 4 mg/ml, aún más preferiblemente de 25 ± 3 mg/ml, lo más preferiblemente de 25 ± 2 mg/ml, y en particular de 25 ± 1 mg/ml, basado en el volumen total de la composición.
- En otra realización preferida, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de $27,5 \pm 6$ mg/ml, más preferiblemente de $27,5 \pm 5$ mg/ml, aún más preferiblemente de $27,5 \pm 4$ mg/ml, aún más preferiblemente de $27,5 \pm 3$ mg/ml, lo más preferiblemente de $27,5 \pm 2$ mg/ml, y en particular de $27,5 \pm 1$ mg/ml, basado en el volumen total de la composición.
- En otra realización preferida más, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 30 ± 6 mg/ml, más preferiblemente de 30 ± 5 mg/ml, aún más preferiblemente de 30 ± 4 mg/ml, aún más preferiblemente de 30 ± 3 mg/ml, lo más preferiblemente de 30 ± 2 mg/ml, y en particular de 30 ± 1 mg/ml, basado en el volumen total de la composición.
- En otra realización preferida más, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de $32,5 \pm 6$ mg/ml, más preferiblemente de $32,5 \pm 5$ mg/ml, aún más preferiblemente de $32,5 \pm 4$ mg/ml, aún más preferiblemente de $32,5 \pm 3$ mg/ml, lo más preferiblemente de $32,5 \pm 2$ mg/ml, y en particular de $32,5 \pm 1$ mg/ml, basado en el volumen total de la composición.
- En otra realización preferida más, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 35 ± 6 mg/ml, más preferiblemente de 35 ± 5 mg/ml, aún más preferiblemente de 35 ± 4 mg/ml, aún más preferiblemente de 35 ± 3 mg/ml, lo más preferiblemente de 35 ± 2 mg/ml, y en particular de 35 ± 1 mg/ml, basado en el volumen total de la composición.
- En una realización, la composición para su uso en el tratamiento del dolor por administración oral no contiene ningún conservante. Para el propósito de la memoria descriptiva, un "conservante" se refiere preferiblemente a cualquier sustancia que se añade habitualmente a las composiciones farmacéuticas para preservarlas contra la degradación microbiana o el crecimiento microbiano. A este respecto, el crecimiento microbiano generalmente juega un papel esencial, es decir, el conservante cumple el objetivo principal de evitar la contaminación microbiana. Como aspecto secundario, también puede ser deseable evitar cualquier efecto de los microbios sobre los principios activos 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, clorbutanol, clorocresol, cloroxilenol, cresol, alcohol etílico, glicerina, hexetidina, imidurea, fenol, fenoxi etanol, feniletil alcohol, 5 nitrato de fenilmercurio, propilenglicol, propionato de sodio, timerosal, metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno, butil parabeno, isobutil parabeno, bencil parabeno, ácido sórbico y sorbato de potasio. Se prefiere particularmente el benzoato de sodio.

10 Se prefiere la ausencia total de conservantes en la composición cuando el contenido de tapentadol es suficientemente alto para que, debido a sus propiedades conservantes, se pueda conseguir la vida útil o la estabilidad en uso deseadas por la presencia del propio fármaco. Preferiblemente, en estas circunstancias, la concentración de tapentadol es de al menos 10 mg/ml, de al menos 12,5 mg/ml, de al menos 15 mg/ml o de al menos 17,5 mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

15 También se prefiere la ausencia completa de conservantes en la composición cuando el valor de pH de la composición acuosa es suficientemente alto para que, debido a su propiedad conservante, se pueda conseguir la vida útil o la estabilidad en uso deseadas por la presencia del propio fármaco. Preferiblemente, en estas circunstancias, el valor de pH de la composición es de al menos 3,0, de al menos 3,5, de al menos 4,0 o de al menos 4,5 mg/ml.

Para el propósito de la memoria descriptiva, se distingue preferiblemente entre la vida útil y la estabilidad en uso. La vida útil preferiblemente se refiere a la estabilidad de almacenamiento de un recipiente cerrado de la composición farmacéutica. La estabilidad en uso se refiere preferiblemente al recipiente de almacenamiento que contiene una 25 preparación de dosis múltiple que se ha utilizado por primera vez. Habitualmente, la vida útil de una preparación de dosis múltiples es mucho más larga que su estabilidad en uso.

En otra realización, la composición contiene adicionalmente un conservante, que es ácido benzoico o benzoato de sodio.

30 Se ha encontrado sorprendentemente que las composiciones acuosas de tapentadol que contienen benzoato de sodio muestran una menor disminución en el conservante a 50 °C y menos productos de degradación en comparación con las composiciones acuosas de tapentadol que contienen parabenos.

35 Por lo tanto, el benzoato de sodio es un conservante particularmente preferido según la invención.

El conservante ácido benzoico o su sal de sodio, tiene una concentración dentro del intervalo de $2,5 \pm 0,6$ mg/ml, más preferiblemente de $2,5 \pm 0,5$ mg/ml, aún más preferiblemente de $2,5 \pm 0,4$ mg/ml, aún más preferiblemente de $2,5 \pm 0,3$ mg/ml, lo más preferiblemente de $2,5 \pm 0,2$ mg/ml, y en particular de $2,5 \pm 0,1$ mg/ml, basado en el volumen 40 total de la composición.

Se prefiere la presencia adicional de un conservante en la composición cuando el contenido de tapentadol es demasiado bajo, de modo que debido a su propiedad conservante no se puede conseguir la vida útil o la estabilidad en uso deseadas por la presencia del propio fármaco. Como ya se ha mencionado anteriormente, la propiedad 45 conservante del tapentadol es una función del valor de pH y, por lo tanto, a un valor de pH puede ser necesaria la adición de otro conservante, mientras que a otro valor de pH puede omitirse por completo. Preferiblemente, en estas circunstancias, la concentración de tapentadol es como máximo de 12,5 mg/ml, como máximo de 10 mg/ml, como máximo de 8 mg/ml, como máximo de 7,5 mg/ml, como máximo de 5,0 mg/ml, como máximo de 4,0 mg/ml, como máximo de 3,0 mg/ml o como máximo de 2,5 mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

50 En una realización preferida, la relación en peso relativa de tapentadol al conservante está dentro del intervalo de 10:1 a 0,25:1, más preferiblemente de 9:1 a 0,33:1, aún más preferiblemente de 8:1 a 0,5:1, aún más preferiblemente de 7:1 a 0,66:1, lo más preferiblemente de 6:1 a 0,75:1 y en particular de 5:1 a 1:1. Preferiblemente, la relación en peso relativa de tapentadol al conservante está dentro del intervalo de 5:1 a 1:1, más preferiblemente 55 de 4,5:1 a 1:1, aún más preferiblemente de 4:1 a 1:1, aún más preferiblemente de 3,5:1 a 1:1, lo más preferiblemente de 3:1 a 1:1 y en particular de 2,5:1 a 1:1.

Preferiblemente, la suma de la concentración de tapentadol y la concentración de conservante es igual o inferior a 50 mg/ml, preferiblemente igual o inferior a 20 mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

60

En una realización preferida, la suma de la concentración de tapentadol y la concentración de conservante está dentro del intervalo de $4,0 \pm 3,5$ mg/ml, más preferiblemente de $4,0 \pm 3,0$ mg/ml, aún más preferiblemente de $4,0 \pm 2,5$ mg/ml, aún más preferiblemente de $4,0 \pm 2,0$ mg/ml, lo más preferiblemente de $4,0 \pm 1,5$ mg/ml, y en particular de $4,0 \pm 1,0$ mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

5

En otra realización preferida, la suma de la concentración de tapentadol y la concentración de conservante está dentro del intervalo de $6,0 \pm 3,5$ mg/ml, más preferiblemente de $6,0 \pm 3,0$ mg/ml, aún más preferiblemente de $6,0 \pm 2,5$ mg/ml, aún más preferiblemente de $6,0 \pm 2,0$ mg/ml, lo más preferiblemente de $6,0 \pm 1,5$ mg/ml, y en particular de $6,0 \pm 1,0$ mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

10

En otra realización preferida más, la suma de la concentración de tapentadol y la concentración de conservante está dentro del intervalo de $8,0 \pm 3,5$ mg/ml, más preferiblemente de $8,0 \pm 3,0$ mg/ml, aún más preferiblemente de $8,0 \pm 2,5$ mg/ml, aún más preferiblemente de $8,0 \pm 2,0$ mg/ml, lo más preferiblemente de $8,0 \pm 1,5$ mg/ml, y en particular de $8,0 \pm 1,0$ mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

15

Preferiblemente, la composición según la invención exhibe una vida útil en condiciones de almacenamiento acelerado de al menos 1 mes, más preferiblemente de al menos 2 meses, aún más preferiblemente de al menos 3 meses, aún más preferiblemente de al menos 4 meses, lo más preferiblemente de al menos 5 meses y en particular de al menos 6 meses. Preferiblemente, la vida útil se determina de acuerdo con la Farmacopea Europea,

20 Particularmente como se describe en la sección experimental. Las condiciones de almacenamiento acelerado preferiblemente significan $40^\circ\text{C}/75\%$ de HR.

Preferiblemente, la composición según la invención exhibe una vida útil en condiciones ambientales de al menos 6 meses, más preferiblemente de al menos 12 meses, aún más preferiblemente de al menos 15 meses, aún más preferiblemente de al menos 18 meses, lo más preferiblemente de al menos 21 meses y en particular de al menos 24 meses.

25

Preferiblemente, la composición según la invención es una preparación de dosificación múltiple que exhibe una estabilidad en uso en condiciones ambientales de al menos 1 semana, más preferiblemente de al menos 2 semanas, aún más preferiblemente de al menos 3 semanas, aún más preferiblemente de al menos 4 semanas, lo más preferiblemente de al menos 5 semanas y en particular de al menos 6 semanas.

30

Preferiblemente, la composición según la invención es líquida o semisólida.

35

Preferiblemente, la composición según la invención se selecciona del grupo que consiste en jarabes, gotas, soluciones, dispersiones, suspensiones y emulsiones. Las emulsiones pueden ser de tipo o/w (aceite en agua) o tipo w/o (agua en aceite).

Cuando la composición farmacéutica es una solución, puede seleccionarse del grupo que consiste en aguas aromáticas, ácidos acuosos, ácidos diluidos, duchas, enemas, gárgaras, enjuagues bucales, jugos y soluciones de irrigación.

40

Preferiblemente, la composición pertenece al grupo de soluciones acuosas dulces y otras viscosas que abarcan jarabes, mieles, mucílagos y jaleas.

45

Otros ejemplos de composiciones según la invención incluyen colodiones, elixires, glicerinas, linimentos y bebidas espirituosas.

En una realización preferida, la composición según la invención es una emulsión, preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en emulsiones convencionales, emulsiones múltiples, microemulsiones y liposomas.

50

En otra realización preferida, la composición de acuerdo con la invención es una suspensión, preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en suspensiones de liberación sostenida, geles y magmas y lociones.

55

Preferiblemente, la composición es una forma de dosificación múltiple, es decir, adaptada para más de una administración única.

Para el propósito de la memoria descriptiva, "dosificación múltiple" significa preferiblemente que la composición abarca más de una unidad de dosificación individual.

60

Por ejemplo, cuando la composición es una solución oral de dosificación múltiple, su volumen total es mayor que el volumen que se debe administrar habitualmente por vía oral de una vez. En cambio, la solución oral de dosificación múltiple se adapta para dividirse en una multitud de unidades de dosificación que se administrarán durante un intervalo de tratamiento que generalmente abarca varios días. Por ejemplo, cuando la forma de dosificación oral de dosificación múltiple que está contenida en un recipiente de almacenamiento tiene un volumen total de 250 ml y la unidad de dosificación prescrita es de 25 ml una vez al día; el día 1 del intervalo de tratamiento, el paciente toma 25 ml de modo que quedan 225 ml en el contenedor de almacenamiento; el día 2 del intervalo de tratamiento, el paciente toma otros 25 ml de modo que quedan 200 ml en el recipiente de almacenamiento; y así sucesivamente, hasta que el día 10 el paciente toma toda la cantidad.

En una realización preferida, la composición de acuerdo con la invención está lista para usar, es decir, no requiere etapas de tratamiento particulares tales como la disolución en un disolvente antes de que pueda administrarse por vía oral al paciente.

Una persona experta reconoce que la composición acuosa de acuerdo con la invención se puede comercializar alternativamente como un precursor en forma de un polvo seco que se disuelve o dispersa en una cantidad apropiada de agua antes del primer uso.

Preferiblemente, la composición según la invención comprende adicionalmente un componente potenciador del sabor.

En una realización preferida, el componente potenciador del sabor comprende al menos un edulcorante, preferiblemente seleccionado del grupo que comprende ciclamato (E 952), sacarina (E 954) o sacarina de sodio, aspartamo (E 951), sucralosa (E 955), neotamo, taumatina (E 957), neohesperidina (E 959), acesulfamo de potasio (acesulfamo K, E 950) y sal de acesulfamo-aspartamo (E 962) y sorbitol (E 420). La sucralosa es particularmente preferida.

Preferiblemente, el contenido del edulcorante asciende preferiblemente a $\leq 20\%$ en peso, más preferiblemente $\leq 15\%$ en peso, aún más preferiblemente $\leq 10\%$ en peso, lo más preferiblemente $\leq 5,0\%$ en peso, y en particular $\leq 1,0\%$, basado en el peso total de la composición.

En una realización preferida, la concentración del edulcorante, preferiblemente sucralosa, está dentro del intervalo de $2,0 \pm 1,5$ mg/ml, más preferiblemente de $2,0 \pm 1,25$ mg/ml, aún más preferiblemente de $2,0 \pm 1,0$ mg/ml, aún más preferiblemente de $2,0 \pm 0,75$ mg/ml, lo más preferiblemente de $2,0 \pm 0,5$ mg/ml, y en particular de $2,0 \pm 0,25$ mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

En una realización preferida, la concentración del edulcorante, preferiblemente sucralosa, está dentro del intervalo de $2,5 \pm 1,5$ mg/ml, más preferiblemente de $2,5 \pm 1,25$ mg/ml, aún más preferiblemente de $2,5 \pm 1,0$ mg/ml, aún más preferiblemente de $2,5 \pm 0,75$ mg/ml, lo más preferiblemente de $2,5 \pm 0,5$ mg/ml, y en particular de $2,5 \pm 0,25$ mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

En una realización preferida, el componente potenciador del sabor comprende al menos un agente aromatizante. Los agentes aromatizantes son conocidos por el experto en la materia. En este contexto, puede hacerse referencia, por ejemplo, a la Comisión Europea: *Decisión de la Comisión relativa a un registro de agentes aromatizantes utilizados en productos alimenticios*, de 23 de febrero de 1999; última versión consolidada de fecha 29.03.06. Se prefieren particularmente los aromatizantes de frutas naturales o idénticos a los naturales. Ejemplos de agentes aromatizantes adecuados son el sabor a naranja, a naranja sanguina, a limón, a lima, a pomelo, a fresa, a frambuesa, a grosella negra, a grosella roja, a piña, a arándano, a cereza, a madera, a vainilla y sus mezclas, como el sabor a bayas silvestres o el sabor a fresa y vainilla. El sabor a frambuesa es particularmente preferido.

En una realización preferida, la concentración del agente saborizante, preferiblemente sabor a frambuesa, está dentro del intervalo de $2,0 \pm 1,5$ mg/ml, más preferiblemente de $2,0 \pm 1,25$ mg/ml, aún más preferiblemente de $2,0 \pm 1,0$ mg/ml, aún más preferiblemente de $2,0 \pm 0,75$ mg/ml, lo más preferiblemente de $2,0 \pm 0,5$ mg/ml, y en particular de $2,0 \pm 0,25$ mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

Las composiciones pueden incluir uno o más excipientes adicionales seleccionados del grupo que comprende agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes isotonzantes, componentes tensioactivos, agentes solubilizantes, agentes espesantes, agentes colorantes y componentes antioxidantes.

Se puede incluir un agente humectante o componente tensioactivo en las composiciones líquidas de la presente

invención que, cuando se usa, incluye uno o más compuestos de amonio cuaternario, tales como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cloruro de cetilpiridinio; TPGS, dioctil sulfosuccinato de sodio; polioxietilen alquilfenil éteres, tales como nonoxinol 9, nonoxinol 10 y octoxinol 9; poloxámeros (copolímeros de bloques de polioxietileno y polioxipropileno); glicéridos y aceites de ácido graso de polioxietileno, tales como mono y diglicéridos caprílicos/cápricos de polioxietileno (8), aceite de ricino de polioxietileno (35) y aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40); polioxietilen alquil éteres, tales como polioxietilen (20) cetostearil éter; ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, tales como estearato de polioxietileno (40); ésteres de polioxietilensorbitán, tales como polisorbato 20 y polisorbato 80; ésteres de ácido graso de propilenglicol, tales como laurato de propilenglicol; lauril sulfato de sodio; ácidos grasos y sus sales, tales como ácido oleico, oleato de sodio y oleato de trietanolamina; ésteres de ácido graso de glicerilo, por ejemplo monoestearato de glicerilo; ésteres de sorbitán, tales como monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán y monoestearato de sorbitán; tiloxapol; lecitina; estearil trietanolamina; ácido laurilaminopropiónico; y sus mezclas. Dicho componente tensioactivo o agente humectante, si está presente, habitualmente formará juntos de aproximadamente 0,25 % en peso a aproximadamente 15 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,4 % en peso a aproximadamente 10 % en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 5 % en peso del peso total de la composición.

Se puede incluir un agente espesante o un agente potenciador de la viscosidad para espesar generalmente la composición líquida, que habitualmente mejora la sensación en la boca de la composición, y/o para ayudar a recubrir el revestimiento del tracto gastrointestinal. Si bien puede incluirse cualquier agente espesante adecuado en las composiciones de la presente invención, un agente espesante preferido, cuando se usa, incluye uno o más de goma arábiga, bentonita de ácido alginico, carbómero, carboximetilcelulosa cálcica o sódica, alcohol cetosteárilico, metilcelulosa, etilcelulosa, glicerina, gelatina, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, maltodextrina, alcohol polivinílico, povidona, carbonato de propileno, alginato de propilenglicol, alginato de sodio, almidón glicolato de sodio, almidón tragacanto y goma de xantano, y cualquier combinación de los mismos. Los agentes espesantes más preferidos son glicerina, hidroxipropilmetilcelulosa y goma de xantano, y cualquier combinación de los mismos. Dicho agente espesante, si está presente, formará habitualmente de aproximadamente 0,1 % en peso a 20 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,3 % en peso a aproximadamente 15 % en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 0,5 % en peso a 4 % en peso del peso total de la composición.

Un agente colorante, cuando se incluye, puede proporcionar a las composiciones un aspecto más estético y/o distintivo. Los agentes colorantes preferibles para su inclusión en la presente invención incluyen uno o más aditivos alimentarios orgánicos sintéticos solubles en agua (por ejemplo, colorantes alimentarios tales como los colorantes rojos alimentarios n.º 2 y 3, los colorantes alimentarios amarillos n.º 4 y 5 y los colorantes alimentarios azules n.º 1 y 2), colorantes de laca insolubles en agua (por ejemplo, sales de aluminio de los aditivos orgánicos sintéticos solubles en agua anteriores, etc.) y pigmentos naturales (por ejemplo, betacaroteno, clorofila, óxido de hierro rojo, etc.). Dicho agente colorante, si está presente, habitualmente formará de aproximadamente 0,001 % en peso a aproximadamente 1 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,001 % en peso a aproximadamente 0,5 % en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 0,0075 % en peso a aproximadamente 0,25 % en peso del peso total de la composición.

Los ejemplos de un componente antioxidante adecuado, si se usa, incluyen uno o más de los siguientes: sulfitos; ácido ascórbico; ascorbatos, tales como ascorbato de sodio, ascorbato de calcio o ascorbato de potasio; palmitato de ascorbilo; ácido fumárico; ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o sus sales de sodio o calcio; tocoferol; galatos, tales como galato de propilo, galato de octilo o galato de dodecilo; vitamina E y sus mezclas. El componente antioxidante proporciona estabilidad a largo plazo a las composiciones líquidas. La adición del componente antioxidante puede ayudar a mejorar y asegurar la estabilidad de las composiciones y hace que las composiciones sean estables incluso después de seis meses a 40 °C. Una cantidad adecuada del componente antioxidante, si está presente, es de aproximadamente 0,01 % en peso a aproximadamente 3 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,05 % en peso a aproximadamente 2 % en peso, del peso total de la composición.

Se pueden incluir agentes solubilizantes y emulsionantes para facilitar una dispersión más uniforme del principio activo u otro excipiente que generalmente no es soluble en el vehículo líquido. Los ejemplos de un agente emulsionante adecuado, si se usa, incluyen, por ejemplo, gelatina, yema de huevo, caseína, colesterol, goma arábiga, tragacanto, condro, pectina, metilcelulosa, carbómero, alcohol cetosteárilico, alcohol cetílico y sus mezclas. Los ejemplos de un agente solubilizante adecuado incluyen glicol, glicerina, D-manitol, trehalosa, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, salicilato de sodio, acetato de sodio y sus mezclas. Preferiblemente, el agente solubilizante incluye glicerina. El agente solubilizante o emulsionante generalmente está presente en una cantidad suficiente para disolver o dispersar el

principio activo, es decir, tapentadol, en el vehículo. Las cantidades típicas cuando se incluyen un solubilizante o un emulsionante son de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 80 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 20 % en peso a aproximadamente 65 % en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 25 % en peso a aproximadamente 55 % en peso, del peso total de la composición.

5

Un agente isotonzante adecuado, si se usa, incluye cloruro de sodio, glicerina, D-manitol, D-sorbitol, glucosa y sus mezclas. Una cantidad adecuada del agente isotonzante, cuando se incluye, habitualmente se encuentra de aproximadamente 0,01 % en peso a aproximadamente 15 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,3 % en peso a aproximadamente 4 % en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 0,5 % en peso a

10 aproximadamente 3 % en peso, del peso total de la composición.

Las composiciones E¹ a E⁸ se resumen en la tabla a continuación, que contiene realizaciones según la invención tal como se define en las reivindicaciones.

	E ¹	E ²	E ³	E ⁴
tapentadol	≤ 50 mg/ml	≤ 50 mg/ml	≤ 30 mg/ml	≤ 30 mg/ml
tampón	Opcional	0,001-4,0 % en peso	0,05-2,5 % en peso	0,05-2,5 % en peso
conservante	0-5,0 % en peso	0-3,0 % en peso	0-1,0 % en peso	-
componente para mejorar el sabor	Opcional	edulcorante y/o saborizante	≤ 1,0 % en peso de edulcorante y ≤ 1,0 % en peso de agente aromatizante	2,0 ± 1,5 mg/ml edulcorante y 2,0 ± 1,5 mg/ml de saborizante
agua	≥ 5 % en peso	≥ 50 % en peso	85-99,5 % en peso	90-99,9 % en peso
	E ⁵	E ⁶	E ⁷	E ⁸
tapentadol	≤ 20 mg/ml	≤ 25 mg/ml	20 ± 5 mg/ml	1-10 mg/ml
tampón	0,05-2,5 % en peso	0,05-1,0 % en peso de ácido cítrico o su monohidrato	2,0 ± 0,6 mg/ml de ácido cítrico o su monohidrato	2,0 ± 0,6 mg/ml de ácido cítrico o su monohidrato
conservante	0,01-0,5 % en peso	0-0,5 % en peso de benzoato de sodio	-	2,5 ± 0,5 mg/ml de benzoato de sodio
componente para mejorar el sabor	2,0 ± 1,5 mg/ml edulcorante y 2,0 ± 1,5 mg/ml de saborizante	2,0 ± 1,5 mg/ml de sucralosa y 2,0 ± 1,5 mg/ml de saborizante	2,0 ± 1,0 mg/ml de sucralosa y 2,0 ± 1,0 mg/ml sabor a frambuesa	2,0 ± 1,0 mg/ml de sucralosa y 2,0 ± 1,0 mg/ml sabor a frambuesa
agua	90-99,9 % en peso	90-99,9 % en peso	98 ± 1,5 % en peso	98 ± 1,5 % en peso

15

Las composiciones F¹ a F⁸ se resumen en la tabla a continuación, que contiene realizaciones según la invención como se define en las reivindicaciones.

	F ¹	F ²	F ³	F ⁴
tapentadol	4,7 ± 4,2 mg/ml	4,7 ± 2,1 mg/ml	4,7 ± 4,2 mg/ml	4,7 ± 2,1 mg/ml
tampón (pH 3,5-4,5)	1,7 ± 1,5 mg/ml de ácido cítrico o su monohidrato	1,7 ± 0,8 mg/ml de ácido cítrico o su monohidrato	1,7 ± 1,5 mg/ml de ácido cítrico o su monohidrato	1,7 ± 0,8 mg/ml de ácido cítrico o su monohidrato
conservante	2,4 ± 2,0 mg/ml	2,4 ± 1,0 mg/ml	2,4 ± 2,0 mg/ml de benzoato de sodio	2,4 ± 1,0 mg/ml de benzoato de sodio
componente para mejorar el sabor	2,0 ± 1,7 mg/ml de edulcorante y 2,0 ± 1,7 mg/ml de agente saborizante	2,0 ± 0,8 mg/ml de edulcorante y 2,0 ± 0,8 mg/ml de saborizante	2,0 ± 1,7 mg/ml de sucralosa y 2,0 ± 1,7 mg/ml de saborizante	2,0 ± 0,8 mg/ml de sucralosa y 2,0 ± 0,8 mg/ml de agente aromatizante
agua	90-99,9 % en peso	90-99,9 % en peso	90-99,9 % en peso	90-99,9 % en peso
	F ⁵	F ⁶	F ⁷	F ⁸
tapentadol	23,3 ± 18,0 mg/ml	23,3 ± 9,0 mg/ml	23,3 ± 18,0 mg/ml	23,3 ± 9,0 mg/ml

tampón (pH 3,5-4,5)	2,0 ± 1,7 mg/ml de ácido cítrico o su monohidrato; y 0,5 ± 0,3 mg/ml de hidróxido alcalino	2,0 ± 0,8 mg/ml de ácido cítrico o su monohidrato; y 0,5 ± 0,2 mg/ml de hidróxido alcalino	2,0 ± 1,7 mg/ml de ácido cítrico o su monohidrato; y 0,5 ± 0,3 mg/ml de hidróxido alcalino	2,0 ± 0,8 mg/ml de ácido cítrico o su monohidrato; y 0,5 ± 0,2 mg/ml de hidróxido alcalino
conservante	---	---	---	---
componente para mejorar el sabor	2,5 ± 2,0 mg/ml de edulcorante y 2,0 ± 1,7 mg/ml de agente saborizante	2,5 ± 1,0 mg/ml de edulcorante y 2,0 ± 0,8 mg/ml de saborizante	2,5 ± 2,0 mg/ml de sucralosa y 2,0 ± 1,7 mg/ml de saborizante	2,5 ± 1,0 mg/ml de sucralosa y 2,0 ± 0,8 mg/ml de saborizante
agua	90-99,9 % en peso	90-99,9 % en peso	90-99,9 % en peso	90-99,9 % en peso

Un aspecto adicional de la invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que comprende la composición farmacéutica según la invención. Todas las realizaciones preferidas que se describen anteriormente en relación con la composición según la invención también se aplican a la forma de dosificación según la invención.

5

Preferiblemente, la forma de dosificación se selecciona del grupo que consiste en soluciones orales, geles orales, suspensiones, emulsiones, cápsulas llenas de líquido o gel, pastillas llenas de líquido, dispositivos de dosificación de líquidos medidos, atomizadores, nebulizadores, aerosoles y cápsulas comestibles de liberación de líquidos.

10 En comparación con las formas de dosificación sólidas, las formas de dosificación líquidas tienen varias ventajas. Se pueden dosificar exactamente, por ejemplo, de acuerdo con el peso corporal de los pacientes, lo que puede ser particularmente importante en pacientes pediátricos. Además, se pueden administrar por medio de sondas, por ejemplo, cuando el paciente es joven o tiene problemas para tragar.

15 Además, las formas de dosificación líquidas tienden a tener una liberación más rápida, es decir, la concentración del principio activo en el suero o plasma aumenta más rápido que después de la administración de una forma de dosificación sólida (inicio rápido), incluso si la forma de dosificación sólida se califica como forma de dosificación de liberación inmediata (IR). Dicho inicio rápido es particularmente deseable en el tratamiento del dolor, ya que el alivio del dolor debe conseguirse lo más rápido posible.

20

Preferiblemente, la forma de dosificación según la invención está adaptada para la administración una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, cinco veces al día, seis veces al día o incluso con mayor frecuencia.

25 En una realización preferida, la forma de dosificación según la invención está adaptada para la administración a pacientes pediátricos. Para el propósito de la memoria descriptiva, los pacientes pediátricos preferiblemente incluyen bebés, niños y adolescentes. Preferiblemente, el límite de edad superior de dichos pacientes es de 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21 años.

30 A este respecto, las sorprendentes propiedades conservantes del tapentadol son aún más beneficiosas, ya que las autoridades de aprobación de medicamentos han establecido estándares más estrictos en cuanto a la presencia de conservantes en los medicamentos para pacientes pediátricos. Además, como el tapentadol es adecuado para tratar el dolor en pacientes que padecen enfermedades graves, por ejemplo, para tratar el dolor por cáncer, dichos pacientes, incluidos los pacientes pediátricos, generalmente se tratan simultáneamente con otros medicamentos, por ejemplo, quimioterapéuticos, que tienen efectos secundarios graves. En estas circunstancias, es aún más deseable no exponer a dichos pacientes pediátricos a conservantes, si es evitable.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a la composición farmacéutica según la invención como se describe anteriormente o la forma de dosificación farmacéutica según la invención como se describe anteriormente para su uso en el tratamiento del dolor.

40

Otro aspecto adicional de la invención se refiere al uso de tapentadol para la fabricación de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención como se describe anteriormente o de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención como se describe anteriormente para el tratamiento del dolor.

45

Preferiblemente, el dolor se selecciona del grupo que consiste en dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor por migraña y dolor por cáncer.

Además se describe el uso de tapentadol o una de sus sales fisiológicamente aceptables como conservante.

5

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

Ejemplo 1:

10

Determinación de la concentración efectiva antimicrobiana de clorhidrato de tapentadol

Se ha revelado en estudios iniciales que el clorhidrato de tapentadol a una concentración de 10 mg/ml de base libre exhibe una alta actividad antimicrobiana y una alta actividad contra levaduras. La actividad contra mohos (*Aspergillus niger*) es menor pero aún está dentro de los límites de los requisitos de la Farmacopea Europea. La actividad del clorhidrato de tapentadol contra *Aspergillus niger* se ha evaluado a concentraciones de fármaco más bajas y a pH 4,0 y 5,0 en formulaciones que contienen ácido cítrico como sistema tamponante y ácido clorhídrico e hidróxido de sodio para ajustar el pH.

15

Resultados:

A pH 5 hay una mejor actividad antimicrobiana del clorhidrato de tapentadol que a pH 4 después de 14 y 28 días (ver Tabla 1).

25 Tabla 1 Reducción logarítmica de *Aspergillus niger* 14 y 28 días después de la inoculación

Ej.	eq. de tapentadol (mg/ml)	pH	control positivo, log	14 días	28 días
1-1	2	4	5,2	+ 0,1	0,1
1-2	2	5		0,2	0,4
1-3	4	4		0,3	0,4
1-4	4	5		1,2	1,7
1-5	6	4		0,8	1,2
1-6	6	5		1,3	1,8
1-7	8	4		1,2	1,6
1-8	8	5		1,5	2,3
1-9	10	4		1,5	1,9
1-10	10	5		1,5	2,4

Los requisitos de la Farmacopea Europea para soluciones orales (reducción logarítmica de 1 después de 14 y ningún aumento después de 28 días con respecto al moho *A. niger*) se cumplen a pH 4 para concentraciones de tapentadol iguales o superiores a 8 mg/ml y a pH 5 para concentraciones iguales o superiores a 4 mg/ml.

30

Conclusión:

A pH 4 se necesita una concentración mínima de 8 mg/ml de tapentadol para cumplir con los requisitos de la Farmacopea Europea con respecto a *Aspergillus niger*. Hay un límite de concentración de 4-8 mg/ml para la efectividad antimicrobiana del tapentadol dependiendo del pH.

35

Ejemplo 2:

Prueba de robustez antimicrobiana de solución oral de 20 mg/ml de tapentadol

La solución de 20 mg/ml de tapentadol ha sido sometida a una prueba de robustez antimicrobiana. Como la sustancia farmacológica clorhidrato de tapentadol actúa como conservante, la actividad antimicrobiana de la formulación se determinó al 100 % y 90 % de la sustancia farmacológica a tres niveles de pH diferentes (objetivo, límite superior e inferior: 3,5, 4, 4,5). Las siguientes composiciones de la formulación se usaron para la prueba de robustez antimicrobiana (Tabla 2):

45

Tabla 2 Composición de las formulaciones (concentraciones en mg/ml)

	100 % de sustancia farmacológica			90 % de sustancia farmacológica		
Ejemplo	2-1	2-2	2-3	2-4	2-5	2-6
HCl de tapentadol	23,3	23,3	23,3	20,97	20,97	20,97
ácido cítrico monohidrato	2	2	2	2	2	2
sucralosa	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
sabor a frambuesa	2	2	2	2	2	2
NaOH y pH	4	3,5	4,5	4	3,5	4,5
agua purificada c.s.	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml

Los resultados de las pruebas revelaron que la solución oral de 20 mg/ml de tapentadol tiene un alto efecto antibacteriano y un alto efecto sobre la inhibición del crecimiento de *C. albicans* a los tres niveles de pH analizados, incluso a concentraciones más bajas del 90 %. El efecto sobre *A. niger* es menor, pero para ambas concentraciones cumple los requisitos de la Farmacopea Europea y la USP, que muestra el espectro general del clorhidrato de tapentadol como conservante.

10 Ejemplo 3:

Prueba de robustez antimicrobiana de solución oral de 4 mg/ml de tapentadol (concentración más baja de benzoato de sodio)

15 La solución de 4 mg/ml de tapentadol también se sometió a una prueba de robustez antimicrobiana. En esta concentración, el efecto antimicrobiano del fármaco clorhidrato de tapentadol no es suficientemente pronunciado. Por lo tanto, el benzoato de sodio se ha utilizado como conservante en la formulación. La actividad antimicrobiana de la formulación se determinó con el 100 % a un pH objetivo de 4 y con el 80 % de benzoato de sodio a los límites de pH de 3,5 y 4,5.

20

Las siguientes composiciones de la formulación se usaron para la prueba de robustez antimicrobiana (Tabla 3).

Tabla 3 Composición de las formulaciones (concentraciones en mg/ml)

Ejemplo	3-1	3-2	3-3
tapentadol	4,66	4,66	4,66
benzoato de sodio	1,77	1,42	1,42
ácido cítrico monohidrato	1,31	1,31	1,31
sucralosa	2	2	2
sabor a frambuesa	2	2	2
NaOH y pH	4,0	3,5	4,5
agua purificada c.s.	1 ml	1 ml	1 ml

25

Los resultados de las pruebas revelaron que la solución oral de tapentadol de 4 mg/ml que incluye 1,77 mg/ml de benzoato de sodio a pH objetivo no cumplía con los requisitos de la USP y la Farmacopea Europea puesto que se ha observado un aumento de *Ps. aeruginosa* desde el día 14 hasta el día 28.

30 Ambas formulaciones que contenían el 80 % de conservante en los límites de pH cumplieron, sin embargo, la reducción logarítmica obtenida de 3,3 para *E. coli* que es límite.

Ejemplo 4

35 *Pruebas de robustez antimicrobiana de 4 mg/ml de solución oral de tapentadol (mayor concentración de benzoato de sodio)*

En base a los resultados obtenidos, la prueba se repitió utilizando una formulación que contiene una concentración de conservante más alta de 2,36 mg/ml en lugar de 1,77 mg/ml de benzoato de sodio.

40

El estudio anterior del ejemplo 3 se repitió usando una formulación de 4 mg/ml de tapentadol y 2,36 mg/ml de benzoato de sodio (correspondiente a 2 mg/ml de ácido benzoico). La actividad antimicrobiana de la formulación se determinó con el 100 % a un pH objetivo de 4 y con el 80 % de benzoato de sodio a los límites de pH de 3,5 y 4,5.

Las siguientes composiciones de la formulación se usaron para la prueba de robustez antimicrobiana (Tabla 4).

Tabla 4 Composición de las formulaciones (concentraciones en mg/ml)

Ejemplo	4-1	4-2	4-3
tapentadol	4,66	4,66	4,66
benzoato de sodio	2,36	1,89	1,89
ácido cítrico monohidrato	1,7	1,7	1,7
sucralosa	2	2	2
sabor a frambuesa	2	2	2
NaOH y pH	4,0	3,5	4,5
agua purificada c.s.	1 ml	1 ml	1 ml

5

Los resultados de las pruebas revelaron que todos los requisitos de la USP y la Farmacopea Europea se cumplen a un pH objetivo de 4 y el 100 % de benzoato de sodio, así como para las otras dos formulaciones (límites de pH al 80 % de benzoato de sodio). Por lo tanto, se puede concluir que 2,36 mg/ml de benzoato de sodio (correspondiente a 2 mg/ml de ácido benzoico) es suficiente para proporcionar eficacia antimicrobiana para una solución oral de clorhidrato de tapentadol de 4 mg/ml.

10

Ejemplo 5:

Estudio de estabilidad en uso con solución oral de 20 mg/ml de tapentadol

15

Para la solución oral de tapentadol destinada a usarse como una forma de dosificación múltiple, se realizó un estudio de estabilidad en uso con el foco en la estabilidad microbiana. Por lo tanto, durante un período de 4 semanas aproximadamente se extrajo 1 ml de producto 2 veces cada día hábil en un ambiente no controlado que simula las condiciones del hogar para los pacientes. La prueba se realizó en una cantidad total de 10 botellas. La solución se extrajo de manera representativa (dosificando la pipeta) y las botellas se almacenaron a temperatura ambiente después de cada extracción. Después del período de 4 semanas, se realizó un recuento microbiano en la solución residual de todas las botellas analizadas.

20

No se observó crecimiento microbiano en todas las botellas que muestran las buenas propiedades antimicrobianas en general del clorhidrato de tapentadol en una solución oral de 20 mg/ml. Se podría demostrar que la formulación muestra un efecto antimicrobiano suficiente procedente de la sustancia farmacológica incorporada.

25

Ejemplo 6:

Detección de la estabilidad química de 10 mg/ml de solución oral de tapentadol

30

Las propiedades químicas de una formulación preliminar que contiene clorhidrato de tapentadol en la concentración de 10 mg/ml se han evaluado a diferentes temperaturas durante un período de almacenamiento de 6 meses. Como conservantes se usó benzoato de sodio en el enfoque de una formulación, mientras que se usaron los parabenos de metilo y propilo en un enfoque de formulación separada.

35

Resultados:

Después de 1, 3 y 6 meses a temperatura ambiente (25 °C) y alta temperatura (50 °C), se evaluó la solución de 10 mg/ml con respecto al ensayo de parámetros del PFA tapentadol, los productos de degradación, así como el ensayo de los conservantes. El ensayo del PFA permanece estable dentro de los 6 meses de duración de almacenamiento. Para la formulación de parabeno, se observó un producto de degradación después de 3 meses con un nivel aumentado a temperatura más alta.

40

Conclusión:

La formulación que contiene benzoato de sodio mostró menos productos de degradación en comparación con la formulación de parabenos. Por lo tanto, se utilizó benzoato de sodio como conservante seleccionado para un desarrollo posterior.

50

Ejemplo 7:

Estabilidad química de 4 y 20 mg/ml de solución oral de tapentadol

Para investigar la estabilidad química de las soluciones orales de tapentadol en diferentes concentraciones (4 y 20 mg/ml), se realizaron estudios de estabilidad durante 3 meses evaluando los siguientes parámetros de apariencia, ensayo de tapentadol, degradación, conservante del ensayo (solo para 4 mg/ml de formulación) y pH a 25 °C/60 % de HR, 40 °C/75 % de HR y 50 °C. Además, para la solución de 4 mg/ml se realizaron estudios de ciclos de 2 semanas (de -15 °C a 30 °C, así como de 5 °C a 40 °C).

10 *Resultados:*

No son obvias tendencias de estabilidad para ambas formulaciones (4 y 20 mg/ml) de solución oral de tapentadol independiente del sabor utilizado (sabor a frambuesa o enmascarante) después de 3 meses de tiempo de almacenamiento, lo que demuestra la buena estabilidad del PFA clorhidrato de tapentadol en solución.

15 *Ejemplo 8:**Efecto antimicrobiano de tapentadol a pH 3 y pH 8*

20 Se preparó una solución de tapentadol con una concentración de 15 mg/ml de tapentadol (base libre). El valor de pH se ajustó al valor objetivo de 3 u 8 usando ácido cítrico y solución de NaOH 1 N, respectivamente. No se añadió ningún sistema tamponante adicional. Para garantizar que la solución de placebo no muestre ningún efecto antimicrobiano en sí, se preparó una solución de placebo a pH 8, con foco en el mismo valor de pH, aunque se usó una cantidad diferente de solución de NaOH 1 N para el ajuste del pH.

25 Las formulaciones se prepararon, se llenaron en botellas de vidrio y se esterizaron en un autoclave durante 30 minutos a 121 °C y 2 bar (200 kPa). Las botellas de vidrio esterilizadas se enriquecieron con *Staphylococcus aureus* (*Staph. aureus*), *Pseudomonas aeruginosa* (*Ps. aeruginosa*), *Aspergillus niger* (*Asp. niger*) y *Candida albicans* para la prueba "Eficacia de la conservación antimicrobiana" sobre la base de Farmacopea Europea 6.6, monografía 5.1.3.

30 Los criterios de aceptación de la prueba de la Farmacopea Europea para preparaciones parenterales se dan en la Tabla (SA = sin aumento, SR = sin recuperación). Los criterios A expresan la eficacia recomendada a alcanzar; en casos justificados donde los criterios A no pueden alcanzarse, por ejemplo, por razones de un mayor riesgo de reacción adversa, deben cumplirse los criterios B. Para reducir la cantidad de experimentos para esta primera configuración de experimentos con valores de pH, los puntos de prueba a las 6 y 24 horas se reemplazaron por un punto de prueba a los 30 minutos (tabla 5).

Tabla 5 Criterios de aceptación para preparaciones parenterales para "Eficacia de la conservación antimicrobiana" (Farmacopea Europea)

40

Reducción log						
	Criterio de prueba	6 h	24 h	7 d	14 d	28 d
Bacterias	A	2	3	-	-	SR
	B	-	1	3	-	SA
Hongos	A	-	-	2	-	SA
	B	-	-	-	1	SA

Los resultados para la prueba microbiana de las soluciones se dan para cada bacteria/hongo en las Tablas 6 a 9.

Tabla 6 Crecimiento microbiano de *Staph. Aureus*

45

Recuento microbiano	Placebo a pH 8	Tapentadol a pH 8	Tapentadol a pH 3
Cantidad máxima de bacterias/hongos	$7,4 \times 10^5$	$1,7 \times 10^6$	$1,6 \times 10^6$
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 probado	$< \times 10^2$	$< \times 10^2$
28 días	no probado	$< \times 10^2$	$< \times 10^1$
Criterio de prueba A	ha fallado	ha pasado	ha pasado
Criterio de prueba B	ha fallado	ha pasado	ha pasado

Tabla 7 Crecimiento microbiano de *Ps. Aeruginosa*

Recuento microbiano	Placebo a pH 8	Tapentadol a pH 8	Tapentadol a pH 3
Cantidad máxima de bacterias/hongos	$1,4 \times 10^6$	$1,7 \times 10^6$	$1,6 \times 10^6$
30 min	$1,6 \times 10^6$	$< x 10^4$	$4,5 \times 10^5$
7 días	$8,8 \times 10^6$	$< x 10^2$	2×10^3
14 días	no probado	$< x 10^2$	$< x 10^2$
28 días	no probado	$< x 10^2$	$< x 10^2$
Criterio de prueba A	ha fallado	ha pasado	ha pasado
Criterio de prueba B	ha fallado	ha pasado	ha pasado

Tabla 8 Crecimiento microbiano de *Asp. Niger*

5

Recuento microbiano	Placebo a pH 8	Tapentadol a pH 8	Tapentadol a pH 3
Cantidad máxima de bacterias/hongos	$4,2 \times 10^5$	$5,4 \times 10^5$	$3,9 \times 10^5$
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 probado	$0,3 \times 10^2$	$4,1 \times 10^5$
28 días	no probado	$1,8 \times 10^1$	$4,5 \times 10^5$
Criterio de prueba A	no superado	superado	no superado
Criterio de prueba B	no superado	superado	no superado

Tabla 9 Crecimiento microbiano de *Candida albicans*

Recuento microbiano	Placebo a pH 8	Tapentadol a pH 8	Tapentadol a pH 3
Cantidad máxima de bacterias/hongos	2×10^5	$1,7 \times 10^5$	$2,4 \times 10^5$
30 min	$2,5 \times 10^5$	$< x 10^4$	2×10^5
7 días	$3,4 \times 10^6$	$< x 10^2$	$1,3 \times 10^3$
14 días	no probado	$< x 10^2$	$1,8 \times 10^3$
28 días	no probado	$< x 10^2$	$2,5 \times 10^3$
Criterio de prueba A	no superado	superado	no superado
Criterio de prueba B	no superado	superado	no superado

- 10 En ausencia de conservantes adicionales, la solución de tapentadol a pH 3 no se conserva suficientemente de acuerdo con la Farmacopea Europea (criterio A y B) para *Asp. niger* y *Cand. albicans*, mientras que la solución de tapentadol a pH 8 pasó el criterio A y B para todas las bacterias y hongos probados. La solución de placebo a pH 8 no muestra ningún efecto conservante de la solución en sí, por lo que el efecto antimicrobiano de la formulación que contiene HCl de tapentadol es una consecuencia de la cantidad añadida de HCl de tapentadol. Teniendo en cuenta estos resultados, podría mostrarse una clara dependencia del valor de pH sobre el efecto conservante de la solución de HCl de tapentadol.

- La solución de HCl de tapentadol con un valor de pH más alto de 8 tiene un efecto antimicrobiano mejorado en comparación con la solución a pH 3, por lo que se encontró una clara dependencia del valor de pH de la solución en el efecto conservante del tapentadol.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica acuosa para su uso en el tratamiento del dolor, en la que la composición contiene base libre de tapentadol o una de sus sales de clorhidrato y se administra por vía oral, en la que dicha composición no contiene ningún conservante.
2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que
 - (i) contiene adicionalmente un tampón; y/o
 - (ii) tiene un valor de pH dentro del intervalo de 3,0 a 6,5.
3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que la concentración de tapentadol es igual o inferior a 50 mg/ml, basado en el volumen total de la composición.
4. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que exhibe una vida útil en condiciones de almacenamiento acelerado de al menos 3 meses.
5. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se selecciona del grupo que consiste en jarabes, gotas, soluciones, dispersiones, suspensiones y emulsiones.
6. Una composición farmacéutica acuosa que contiene base libre de tapentadol o una de sus sales de clorhidrato y está adaptada para administración oral, en la que dicha composición contiene adicionalmente un conservante que es ácido benzoico o su sal de sodio, en la que la concentración del conservante está dentro del intervalo de $2,5 \pm 0,6$ mg/ml, basado en el volumen total de la composición.
7. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, que
 - (i) contiene adicionalmente un tampón; y/o
 - (ii) tiene un valor de pH dentro del intervalo de 3,0 a 6,5.
8. La composición de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en la que la concentración de tapentadol es igual o inferior a 50 mg/ml, basado en el volumen total de la composición.
9. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, que exhibe una vida útil en condiciones de almacenamiento acelerado de al menos 3 meses.
10. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, que se selecciona del grupo que consiste en jarabes, gotas, soluciones, dispersiones, suspensiones y emulsiones.
11. Una forma de dosificación farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor, en la que la forma de dosificación comprende la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10.
12. La forma de dosificación para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, que se selecciona del grupo que consiste en soluciones orales, geles orales, suspensiones, emulsiones y cápsulas rellenas de líquido o gel.
13. La forma de dosificación para su uso de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, que está adaptada para la administración a pacientes pediátricos.
14. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o la forma de dosificación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en la que el dolor se selecciona del grupo que consiste en dolor agudo y dolor crónico.