

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 407**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 47/14 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.03.2012 PCT/EP2012/000906**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.09.2012 WO12119729**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2012 E 12710026 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 2680834**

54 Título: **Composición farmacéutica acuosa semisólida que contiene tapentadol**

30 Prioridad:

04.03.2011 US 201161449329 P
03.05.2011 EP 11003603

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.02.2018

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:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 654 407 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

Composición farmacéutica acuosa semisólida que contiene tapentadol

- 5 La invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa semisólida que contiene tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, donde el pH de la fase acuosa de la composición es al menos 5,5.

10 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 et al., *Drugs of the future*, 2006, 12, 1053-1061). Formas de dosificación orales solidas de tapentadol son conocidas del estado de la técnica, por ejemplo de la WO 02/67651, WO 03/035053, WO 2006/002886, WO 2007/128412, WO 2007/128413, WO 2008/110323, WO 2009/092601, WO 2009/067703 y US2010-272815. La WO 2008/110323 describe una composición para la administración parenteral de 20 g de clorhidrato de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol en 1 l de agua para inyección que ha sido isotonzada por adicción de NaCl.

- 15 Sin embargo, las formas de dosificación orales que contienen tapentadol no son satisfactorias en todos los aspectos y existe una demanda de formulaciones farmacéuticas que sean ventajosas comparadas con las formas de dosificación orales sólidas conocidas.

20 Por ejemplo, el dolor puede estar causado por un efecto tópico que no requiere tratamiento sistémico. En este caso, los efectos secundarios sistémicos pueden evitarse cuando se aplica el tapentadol vía tópica y/o local. Típicamente, el fármaco se puede aplicar directamente a la fuente del dolor en dosis altas, manteniendo así la carga en todo el organismo al mínimo. Por consiguiente, existe una demanda de formulaciones farmacéuticas que contienen tapentadol para la administración tópica y/o local.

25 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 sólidas y es importante estabilizar y preservar adecuadamente las formulaciones líquidas acuosas, como disoluciones, suspensiones y emulsiones. En estos productos pueden tener lugar reacciones acido-base, catálisis ácidas o básicas, oxidación y reducción. Estas reacciones pueden surgir de 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 una precipitación.

- 30 Los medicamentos sensibles a la oxidación o las vitaminas, aceites esenciales y la mayoría de grasas y aceites pueden oxidarse por autooxidación. Tales reacciones pueden ser iniciadas por calor, luz, peróxidos u otros compuestos lábiles o metales pesados, como cobre o hierro.

35 El efecto de trazas metálicas puede minimizarse mediante el uso de agentes quelantes, como EDTA. Los antioxidantes pueden retrasar o demorar la oxidación por la rápida reacción con los radicales libres cuando éstos se han formado (quenching). Antioxidantes comunes son propil, octil y dodecil ésteres 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 los tocoferoles o vitamina E.

40 Además de la estabilización de las preparaciones farmacéuticas contra la degradación química y física, las preparaciones líquidas y semisólidas, en particular las preparaciones de dosis múltiples, habitualmente deben protegerse frente a la contaminación microbiana. Al contrario que las preparaciones sólidas, las disoluciones acuosas, jarabes, emulsiones y suspensiones con frecuencia suponen un medio de crecimiento excelente de 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 dosis múltiple. El crecimiento de los microorganismos se produce cuando hay una cantidad suficiente de agua en la formulación. Los sistemas bifásicos de tipo O/W son especialmente propensos a constituir un ambiente ideal para los microorganismos.

- 50 Preparaciones oftálmicas o inyectables se esterilizan típicamente en autoclave o por filtración. Sin embargo, muchos de ellas requieren la presencia de un conservante antimicrobiano para mantener condiciones asépticas durante su vida útil indicada, específicamente en las preparaciones de dosis múltiples.

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 véase por ejemplo Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

5 Muchas formulaciones líquidas y semisólidas, en particular formulaciones de dosis múltiples y/o formulaciones O/W, contienen parabenos como conservantes, por ejemplo metilparabeno (p-hidroxibenzoato de metilo) y propilparabeno (4-hidroxibenzoato de propilo). Por ejemplo, en la República Federal de Alemania se comercializan formulaciones semisólidas que contienen analgésicos como ibuprofeno y parabenos bajo las marcas: Dolgit®, Ibutop® y Elacur®.

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

10 Otras formulaciones farmacéuticas comerciales contienen ácido sórbico o su sal potásica (por ejemplo Mobilat®) o cloruro de benzalconio como conservantes. Recientemente se han publicado efectos secundarios que resultan en daños en la mucosa provocados por el cloruro de benzalconio y el sorbato de potasio (véase C.Y. Ho et al., Am J Rhinol. 2008, 22(2), 125-9). En lo que se refiere a reacciones de hipersensibilidad de los conservantes en terapias oftálmicas tópicas, los amonios cuaternarios (cloruro de benzalconio) están comúnmente asociados a reacciones tóxicas irritantes, mientras que los órgano-mercúricos (thimerosal) y los alcoholes (clorobutanol) están fuertemente asociados a respuestas alérgicas, respectivamente (véase J. Hong et al., Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2009, 9(5), 447-53). Los parabenos están implicados en numerosos casos de sensibilidad por contacto asociados a la exposición cutánea (véase M.G. Soni et al., 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 et al., Food Chem Toxicol. 2005, 43(7), 985-015).

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

25 Un objeto de la invención es proporcionar formulaciones farmacéuticas de tapentadol que tengan ventajas sobre las formulaciones farmacéuticas del estado de la técnica. Las formulaciones farmacéuticas no deberían tener los efectos secundarios debidos a los conservantes citados que se observan típicamente en las formulaciones farmacéuticas que contienen conservantes, tales como reacciones alérgicas, y deberían ser adecuadas para la administración tópica y/o local de tapentadol.

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

30 Sorprendentemente se ha encontrado que el tapentadol como tal tiene propiedades conservantes y así, cuando se formulan composiciones relativamente sensibles, en particular composiciones líquidas acuosas o semisólidas, los conservantes pueden ser completamente obviados o al menos su presencia es necesaria en cantidades relativamente pequeñas con el fin de alcanzar la vida útil indicada.

35 La figura 1 muestra las curvas de viscosidad de las composiciones de la invención I-1 y I-2 medidas a 25°C con un viscosímetro de rotación.

Un primer aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa semisólida que contiene tapentadol.

El término "composición farmacéutica" incluye toda preparación o formulación que haya sido hecha para ser administrada a seres humanos o animales.

40 En el contexto de la invención, 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, en particular 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.

45 En una realización preferida, el contenido de tapentadol está en el intervalo del 0,01 al 50% en peso, de manera preferente de 0,05 a 45% en peso, de forma más preferente de 0,1 a 40% en peso, de forma aún más preferente de 0,5 a 35% en peso, de forma totalmente preferente de 1,0 a 30% en peso y en particular de 5 a 25% en peso, referido al peso total de la composición.

ES 2 654 407 T3

- En otra realización preferida, el contenido de tapentadol está dentro del intervalo del 0,0001 a 5,0% en peso, de manera preferente de 0,0005 a 4,5% en peso, de forma más preferente de 0,001 a 4,0% en peso, de forma aún más preferente de 0,005 a 3,5% en peso, de forma totalmente preferente de 0,01 a 3,0% en peso y en particular de 0,05 a 2,5% en peso, referido al peso total de la composición.
- 5 En una realización preferida, el contenido de tapentadol está dentro del intervalo de 0,01 a 3,0% en peso, de manera preferente de 0,05 a 2,8% en peso, de forma más preferente de 0,1 a 2,6% en peso, de forma aún más preferente de 0,2 a 2,4% en peso, de forma totalmente preferente 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.
- 10 Preferentemente, el contenido de tapentadol es igual o inferior al 5% en peso, referido al peso total de la composición.
- En una realización preferida, el contenido de tapentadol está dentro del intervalo de $0,4\pm 0,35\%$ en peso, de manera preferente de $0,4\pm 0,3\%$ en peso, de forma más preferente de $0,4\pm 0,2\%$ en peso, de forma aún más preferente de $0,4\pm 0,15\%$ en peso, de forma totalmente preferente de $0,4\pm 0,1\%$ en peso y en particular de $0,4\pm 0,05\%$ en peso, referido al peso total de la composición.
- 15 En otra realización preferida, el contenido de tapentadol está dentro del intervalo de $0,6\pm 0,5\%$ en peso, de manera preferente de $0,6\pm 0,4\%$ en peso, de forma más preferente de $0,6\pm 0,3\%$ en peso, de forma aún más preferente de $0,6\pm 0,2\%$ en peso, de forma totalmente preferente de $0,6\pm 0,1\%$ en peso y en particular de $0,6\pm 0,05\%$ en peso, referido al peso total de la composición.
- 20 En otra realización preferida adicional, el contenido de tapentadol está dentro del intervalo de $0,8\pm 0,6\%$ en peso, de manera preferente de $0,8\pm 0,5\%$ en peso, de forma más preferente de $0,8\pm 0,4\%$ en peso, de forma aún más preferente de $0,8\pm 0,3\%$ en peso, de forma totalmente preferente de $0,8\pm 0,2\%$ en peso y en particular de $0,8\pm 0,1\%$ en peso, referido al peso total de la composición.
- 25 En otra realización preferida adicional, el contenido de tapentadol está dentro del intervalo de $1,0\pm 0,9\%$ en peso, de manera preferente de $1,0\pm 0,7\%$ en peso, de forma más preferente de $1,0\pm 0,5\%$ en peso, de forma aún más preferente de $1,0\pm 0,3\%$ en peso, de forma totalmente preferente de $1,0\pm 0,2\%$ en peso y en particular de $1,0\pm 0,1\%$ en peso, referido al peso total de la composición.
- 30 En una realización preferida adicional, el contenido de tapentadol está dentro del intervalo de $1,2\pm 1,0\%$ en peso, de manera preferente de $1,2\pm 0,8\%$ en peso, de forma más preferente de $1,2\pm 0,6\%$ en peso, de forma aún más preferente de $1,2\pm 0,4\%$ en peso, de forma totalmente preferente de $1,2\pm 0,2\%$ en peso y en particular de $1,2\pm 0,1\%$ en peso, referido al peso total de la composición.
- 35 En una realización preferida, el contenido de tapentadol es de al menos el 0,05, al menos del 0,10 o al menos 0,15% en peso, de manera preferente al menos del 0,20, al menos del 0,25 o al menos 0,30% en peso, de forma más preferente al menos del 0,35, al menos del 0,40 o al menos 0,45% en peso de forma aún más preferente al menos del 0,50, al menos del 0,55 o al menos 0,60% en peso, de forma totalmente preferente al menos del 0,65, al menos del 0,70 o al menos 0,75% en peso, y en particular de al menos del 0,80, al menos del 0,85 o al menos 0,90% en peso, referido al peso total de la composición.
- 40 Preferiblemente, el tapentadol está distribuido de forma homogénea en la composición según la invención. El contenido de tapentadol de dos segmentos de la composición cada uno con un volumen de 0,1 ml, difieren el uno del otro preferentemente no más del $\pm 10\%$, de manera preferente no más del $\pm 7,5\%$, de forma aún más preferente no más del $\pm 5,0\%$, de forma totalmente preferente no más del $\pm 2,5\%$, y en particular no más del $\pm 1,0\%$.
- 45 Preferentemente, la composición según la invención está caracterizada por una distribución comparativamente homogénea de la densidad. Preferentemente, las densidades de dos segmentos de la composición farmacéutica con un volumen de 0,1 ml cada uno, difieren el uno del otro no más del $\pm 10\%$, de manera preferente no más del $\pm 7,5\%$, de forma aún más preferente no más del $\pm 5,0\%$, de forma totalmente preferente no más del $\pm 2,5\%$, y en particular no más del $\pm 1,0\%$.
- 50 La composición de acuerdo con la invención es acuosa. En el contexto de la especificación, el término "acuoso" significa que su contenido en agua es preferiblemente superior al contenido de agua típico de composiciones sólidas farmacéuticas que absorben la humedad atmosférica debido a las propiedades higroscópicas más o menos pronunciadas de sus constituyentes.
- Preferentemente, el contenido de agua de la composición es de como mínimo un 0,5% en peso, de manera preferente como mínimo 1,0% en peso, de forma más preferente como mínimo 2,0% en peso, de forma aún

más preferente como mínimo 3,0% en peso, de forma totalmente preferente como mínimo 4,0% en peso y en particular como mínimo 5,0% en peso, referido al peso total de la composición

5 En una realización preferida, el contenido de agua de la composición está dentro del intervalo de 35±30% en peso, de manera preferente de 35±25% en peso, de forma más preferente de 35±20% en peso, de forma aún más preferente de 35±15% en peso, de forma totalmente preferente de 35±10% en peso y en particular de 35±5% en peso, referido al peso total de la composición.

10 En otra realización preferida, el contenido de agua de la composición está dentro del intervalo de 45±30% en peso, de manera preferente de 45±25% en peso, de forma más preferente de 45±20% en peso, de forma aún más preferente de 45±15% en peso, de forma totalmente preferente de 45±10% en peso y en particular de 45±5% en peso, referido al peso total de la composición.

En otra realización preferida adicional, el contenido de agua de la composición está dentro del intervalo de 55±30% en peso, de manera preferente de 55±25% en peso, de forma más preferente de 55±20% en peso, de forma aún más preferente de 55±15% en peso, de forma totalmente preferente de 55±10% en peso y en particular de 55±5% en peso, referido al peso total de la composición.

15 En otra realización preferida adicional, el contenido de agua de la composición está dentro del intervalo de 65±30% en peso, de manera preferente de 65±25% en peso, de forma más preferente de 65±20% en peso, de forma aún más preferente de 65±15% en peso, de forma totalmente preferente de 65±10% en peso y en particular de 65±5% en peso, referido al peso total de la composición.

20 La composición según la invención es semisólida a temperatura ambiente. El experto en la materia sabe cómo distinguir composiciones farmacéuticas semisólidas de composiciones farmacéuticas sólidas y de composiciones farmacéuticas líquidas. El término "semisólido" es bien aceptado en el campo. En el contexto de la especificación, el término "semisólido" tiene preferentemente el significado tal y como se utiliza en la Eur. Ph.

25 Preferentemente, la preparación semisólida se vuelve líquida a una temperatura de como máximo 100°C, de manera más preferente como máximo 95°C, de forma aún más preferente como máximo 90°C, de forma especialmente preferente como máximo 85°C, de forma totalmente preferente como máximo 80°C y en particular como máximo 75°C.

30 Según la Eur. Ph., las preparaciones semisólidas pueden ser divididas sistemáticamente en pomadas (pomadas hidrofóbicas, pomadas hidrofílicas y pomadas de absorción), cremas (hidrofóbicas e hidrofílicas), geles (hidrofóbicos e hidrofílicos), pastas, cataplasmas y emplastos.

35 Las pomadas son preparaciones semisólidas basadas en lípidos que no contienen necesariamente una fase acuosa y de apariencia homogénea. En términos simples, se caracterizan como preparaciones de fase única, aunque pueden estar dispersas partículas líquidas y/o sólidas en ellas. Formulaciones base típicas para pomadas hidrofóbicas contienen parafina dura, parafina blanda, aceites vegetales, grasas animales, aceites hidrogenados, materiales sintéticos oleosos, glicéridos parcialmente sintéticos y/o ceras. Las pomadas hidrofóbicas pueden absorber solamente pequeñas cantidades de agua. Las pomadas hidrofílicas y las pomadas de absorción contienen además emulsionantes, que incrementan su potencia para absorber el agua. Las pomadas hidrofílicas están basadas en formulaciones solubles en agua. A menudo contienen un polietilenglicol.

40 Las cremas son sistemas bifásicos o multi-fase que contienen una fase acuosa y una fase lipídica. A menudo tienen una apariencia opaca, a diferencia de las pomadas translúcidas. Las cremas contienen al menos un tensioactivo (emulsionante) cuya hidrofiliidad determina si la crema es hidrofóbica (por ejemplo tipo w/o), hidrofílica (por ejemplo tipo o/w) o anfifílica. Las características de las fases de una crema a menudo son complejas. Por ejemplo, las cremas pueden contener más fases además de la fase acuosa y lipídica, por ejemplo una fase acuosa y dos fases lipídicas. O pueden contener adicionalmente partículas sólidas o la fase lipídica puede ser por sí misma sólida. Por ello, las cremas no son clasificadas usualmente como emulsiones. Sin embargo, pueden ser citadas como emulsoides.

50 Los geles son sistemas semisólidos donde un líquido es solidificado por un agente gelificante, que forma una red tridimensional reticulada dentro del líquido. El líquido puede ser acuoso (gel hidrofóbico, oleogel) o de base lipídica (gel hidrofílico, hidrogel). Los geles típicamente no tienen un flujo en el estado listo para el uso.

Las cremas y las pomadas pueden contener además agentes espesantes y la clasificación no es en todos y cada uno de los casos inequívoca. Por ejemplo, hay sistemas semisólidos que pueden clasificarse como cremas o/w o hidrogeles, y así pueden ser citadas como geles de emulsión.

- 5 Las pastas son preparaciones basadas en lípidos que contienen una alta cantidad de partículas sólidas dispersadas en los mismos. Usualmente contienen solamente una pequeña cantidad de agua. Las preparaciones de este tipo que contienen una alta cantidad de agua son conocidas usualmente como cataplasmas.

En el lenguaje corriente, las preparaciones multi-fase acuosas libres que son suspensiones de partículas sólidas en disolventes hidrófilos o emulsiones también se conocen como lociones.

- 10 Preferiblemente, la composición según la invención se selecciona del grupo consistente en pomadas, cremas, magmas, geles, emulsiones, suspensiones, lociones, linimentos, pastas, cataplasmas, geles de suspensión y geles de emulsión.

En una realización preferida, la composición según la invención es una preparación emulsoide, tal como una crema o una loción.

- 15 La preparación emulsoide puede ser hidrofílica, hidrofóbica o anfifílica.

Para los propósitos de la especificación, el término "preparación hidrofílica emulsoide" se refiere a cualquier preparación emulsoide donde la fase acuosa representa la fase externa, incluyendo preparaciones bifásicas de tipo w/o y preparaciones multi-fase de tipo w/o/w.

- 20 Para los propósitos de la especificación, el término "preparación hidrofóbica emulsoide" se refiere a cualquier preparación bifásica emulsoide donde la fase lipídica representa la fase externa, incluyendo preparaciones bifásicas de tipo w/o.

Preferiblemente, la preparación emulsoide es hidrofílica. En particular, la preparación emulsoide es de tipo o/w (aceite-en-agua) o de tipo w/o/w (preparación emulsoide w/o en agua).

- 25 En otra realización preferida, la composición según la invención es una preparación suspensoide, preferiblemente seleccionada del grupo formado por suspensiones de liberación sostenida, geles y magmas, y lociones.

En una realización preferida, la composición acuosa según la invención es una formulación de fase única. En otra realización preferida, la composición según la invención es una formulación de dos fases o multi-fase.

Preferiblemente, la composición contiene al menos una fase acuosa y al menos una fase lipídica.

- 30 En una realización preferida, la fase acuosa y la fase lipídica forman un sistema bicoherente.

En otra realización preferida, la fase acuosa y la fase lipídica forman un sistema emulsoide o un sistema suspendido, donde pueden estar presentes de manera independiente entre sí como fase dispersa y/o fase coherente.

- 35 En caso que el sistema emulsoide contenga una fase sólida, pueden estar presentes dos o tres fases coherentes. Por ejemplo, la fase lipídica puede estar dispersa en una fase acuosa y contener una segunda fase acuosa dispersa en ella (tipo w/o/w).

Preferiblemente, el sistema emulsoide contiene al menos una fase acuosa coherente.

La composición farmacéutica acuosa semisólida según la invención contiene tapentadol.

- 40 Preferiblemente, el tapentadol está disperso en la composición. En particular, el tapentadol está disuelto en una fase acuosa que puede representar la fase única de la composición o puede ser parte de un sistema multi-fase.

La fase acuosa de 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 la menos 6,25, de forma

ES 2 654 407 T3

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 una realización preferida, el pH de la fase acuosa de la composición es al menos 5,6, de forma aún más preferente de al menos 5,7, de forma totalmente preferente de al menos 5,8 y en particular de al menos 5,9.

- 5 Preferentemente, el pH está dentro del intervalo de preferente de 5,5 a 6,3.

En una realización preferida, el pH está dentro del intervalo de $5,7 \pm 0,2$, de forma preferente de $5,7 \pm 0,15$ y en particular $5,7 \pm 0,1$.

En una realización preferida, el pH está dentro del intervalo $6,0 \pm 0,5$, de forma preferente $6,0 \pm 0,4$, de forma aún más preferente $6,0 \pm 0,3$, de forma totalmente preferente $6,0 \pm 0,2$ y en particular de $6,0 \pm 0,1$.

- 10 En una realización preferida, el pH está dentro del intervalo de $6,5 \pm 1,0$, de manera preferente $6,5 \pm 0,9$, de forma más preferente $6,5 \pm 0,8$, de forma aún más preferente $6,5 \pm 0,7$, de forma especialmente preferente $6,5 \pm 0,6$ o $6,5 \pm 0,5$, de forma totalmente preferente $6,5 \pm 0,4$ o $6,5 \pm 0,3$, y en particular $6,5 \pm 0,2$ o $6,5 \pm 0,1$.

- 15 En una realización preferida, el pH está dentro del intervalo de $7,0 \pm 1,4$ o $7,0 \pm 1,3$, de manera preferente $7,0 \pm 1,2$ o $7,0 \pm 1,1$, de forma más preferente $7,0 \pm 1,0$ o $7,0 \pm 0,9$, de forma aún más preferente $7,0 \pm 0,8$ o $7,0 \pm 0,7$, de forma especialmente preferente $7,0 \pm 0,6$ o $7,0 \pm 0,5$, de forma totalmente preferente $7,0 \pm 0,4$ o $7,0 \pm 0,3$, y en particular $7,0 \pm 0,2$ o $7,0 \pm 0,1$.

- 20 En una realización preferida, el pH está dentro del intervalo de $7,5 \pm 1,4$ o $7,5 \pm 1,3$, de manera preferente $7,5 \pm 1,2$ o $7,5 \pm 1,1$, de forma más preferente $7,5 \pm 1,0$ o $7,5 \pm 0,9$, de forma aún más preferente $7,5 \pm 0,8$ o $7,5 \pm 0,7$, de forma especialmente preferente $7,5 \pm 0,6$ o $7,5 \pm 0,5$, de forma totalmente preferente $7,5 \pm 0,4$ o $7,5 \pm 0,3$, y en particular $7,5 \pm 0,2$ o $7,5 \pm 0,1$.

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

- 25 En una realización preferida, el pH está dentro del intervalo de $8,5 \pm 1,4$ o $8,5 \pm 1,3$ de manera preferente $8,5 \pm 1,2$ o $8,5 \pm 1,1$, de forma más preferente $8,5 \pm 1,0$ o $8,5 \pm 0,9$, de forma aún más preferente $8,5 \pm 0,8$ o $8,5 \pm 0,7$, de forma especialmente preferente $8,5 \pm 0,6$ o $8,5 \pm 0,5$, de forma totalmente preferente $8,5 \pm 0,4$ o $8,5 \pm 0,3$, y en particular $8,5 \pm 0,2$ o $8,5 \pm 0,1$.

- 30 Sorprendentemente, se ha demostrado que el tapentadol tiene un efecto antimicrobiano dependiendo del pH. Por tanto, el pH de la fase acuosa de la composición según la invención preferentemente se ajusta a un valor dentro del intervalo fisiológicamente aceptable en el que se maximiza el efecto antimicrobiano del tapentadol.

En una realización preferida, la concentración de tapentadol es igual o inferior a 20 mg/ml, referida al volumen total de todas las fases acuosas dentro de la composición.

- 35 En una realización preferida, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de $17,5 \pm 6$ mg/ml, de manera preferente $17,5 \pm 5$ mg/ml, de forma más preferente $17,5 \pm 4$ mg/ml, de forma aún más preferente $17,5 \pm 3$ mg/ml, de forma totalmente preferente $17,5 \pm 2$ mg/ml, y en particular $17,5 \pm 1$ mg/ml, referida al volumen total de todas las fases acuosas dentro de la composición.

- 40 En otra realización preferida, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 15 ± 6 mg/ml, de manera preferente 15 ± 5 mg/ml, de forma más preferente 15 ± 4 mg/ml, de forma aún más preferente 15 ± 3 mg/ml, de forma totalmente preferente 15 ± 2 mg/ml, y en particular 15 ± 1 mg/ml, referida al volumen total de todas las fases acuosas dentro de la composición.

- 45 En otra realización preferida adicional, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de $12,5 \pm 6$ mg/ml, de manera preferente $12,5 \pm 5$ mg/ml, de forma más preferente $12,5 \pm 4$ mg/ml, de forma aún más preferente $12,5 \pm 3$ mg/ml, de forma totalmente preferente $12,5 \pm 2$ mg/ml, y en particular $12,5 \pm 1$ mg/ml, referida al volumen total de todas las fases acuosas dentro de la composición.

En otra realización preferida adicional, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 10 ± 6 mg/ml, de manera preferente 10 ± 5 mg/ml, de forma más preferente 10 ± 4 mg/ml, de forma aún más preferente 10 ± 3 mg/ml, de

- forma totalmente preferente 10 ± 2 mg/ml, y en particular 10 ± 1 mg/ml, referida al volumen total de todas las fases acuosas dentro de la composición.
- 5 En otra realización preferida adicional, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de $7,5 \pm 6$ mg/ml, de manera preferente $7,5 \pm 5$ mg/ml, de forma más preferente $7,5 \pm 4$ mg/ml, de forma aún más $7,5 \pm 3$ mg/ml, de forma totalmente preferente $7,5 \pm 2$ mg/ml, y en particular $7,5 \pm 1$ mg/ml, referida al volumen total de todas las fases acuosas dentro de la composición.
- 10 En una realización preferida adicional, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 4 ± 3 mg/ml, de manera preferente $4 \pm 2,5$ mg/ml, de forma más preferente 4 ± 2 mg/ml, de forma aún más $4 \pm 1,5$ mg/ml, de forma totalmente preferente $0,6 \pm 1$ mg/ml, y en particular $0,6 \pm 0,05$ mg/ml, referida al volumen total de todas las fases acuosas dentro de la composición.
- En otra realización preferida, la concentración de tapentadol es igual a superior a 20 mg/ml, referida al volumen total de todas las fases acuosas dentro de la composición.
- 15 En una realización preferida, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de $22,5 \pm 6$ mg/ml, de manera preferente $22,5 \pm 5$ mg/ml, de forma más preferente $22,5 \pm 4$ mg/ml, de forma aún más $22,5 \pm 3$ mg/ml, de forma totalmente preferente $22,5 \pm 2$ mg/ml, y en particular $22,5 \pm 1$ mg/ml, referida al volumen total de todas las fases acuosas dentro de la composición.
- 20 En otra realización preferida, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 25 ± 6 mg/ml, de manera preferente 25 ± 5 mg/ml, de forma más preferente 25 ± 4 mg/ml, de forma aún más 25 ± 3 mg/ml, de forma totalmente preferente 25 ± 2 mg/ml, y en particular 25 ± 1 mg/ml, referida al volumen total de todas las fases acuosas dentro de la composición.
- En otra realización preferida, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de $27,5 \pm 6$ mg/ml, de manera preferente $27,5 \pm 5$ mg/ml, de forma más preferente $27,5 \pm 4$ mg/ml, de forma aún más $27,5 \pm 3$ mg/ml, de forma totalmente preferente $27,5 \pm 2$ mg/ml, y en particular $27,5 \pm 1$ mg/ml, referida al volumen total de todas las fases acuosas dentro de la composición.
- 25 En otra realización preferida adicional, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 30 ± 6 mg/ml, de manera preferente 30 ± 5 mg/ml, de forma más preferente 30 ± 4 mg/ml, de forma aún más 30 ± 3 mg/ml, de forma totalmente preferente 30 ± 2 mg/ml, y en particular 30 ± 1 mg/ml, referida al volumen total de todas las fases acuosas dentro de la composición.
- 30 En otra realización preferida adicional, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de $32,5 \pm 6$ mg/ml, de manera preferente $32,5 \pm 5$ mg/ml, de forma más preferente $32,5 \pm 4$ mg/ml, de forma aún más $32,5 \pm 3$ mg/ml, de forma totalmente preferente $32,5 \pm 2$ mg/ml, y en particular $32,5 \pm 1$ mg/ml, referida al volumen total de todas las fases acuosas dentro de la composición.
- 35 En otra realización preferida adicional, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 35 ± 6 mg/ml, de manera preferente 35 ± 5 mg/ml, de forma más preferente 35 ± 4 mg/ml, de forma aún más 35 ± 3 mg/ml, de forma totalmente preferente 35 ± 2 mg/ml, y en particular 35 ± 1 mg/ml, referida al volumen total de todas las fases acuosas dentro de la composición.
- 40 En una realización preferente, la composición no contiene ningún conservante. En el contexto de la invención, "conservante" se refiere preferentemente a toda sustancia que es añadida usualmente a las composiciones farmacéuticas con el fin de protegerlas 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.
- 45 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 prefiere la ausencia total de conservantes en la composición cuando el contenido de tapentadol es suficientemente elevado, de manera que, debido a su propiedad conservante, la vida útil o la estabilidad en-uso deseadas pueden alcanzarse por la sola presencia del fármaco. Preferiblemente, bajo estas circunstancias, la concentración de tapentadol es al menos 10 mg/ml, al menos 12,5 mg/ml, al menos 15 mg/ml o al menos 17,5 mg/ml, referido al volumen total de la fase acuosa.

5

Para los propósitos de la especificación, se distingue preferentemente entre 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 multi-dosis que ha sido utilizada por primera vez. Típicamente, la vida útil de una preparación multi-dosis es mucho mayor que su estabilidad en-uso.

10

En otra realización preferida, la composición contiene además un conservante, el cual se selecciona preferentemente del grupo consistente en 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

15

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

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

20

Preferiblemente, el conservante está contenido en una cantidad tal que, en ausencia de tapentadol, no sería suficiente para conservar la composición farmacéutica según la Ph.Eur.

25

Preferentemente, el contenido de conservante es como máximo un 5,0% en peso, de manera preferente como máximo 4,0% en peso, de forma más preferente como máximo 3,0% en peso, de forma aún más preferente como máximo 2,0% en peso, de forma totalmente preferente como máximo 1,0% en peso y en particular como máximo 0,5% o como máximo 0,2% en peso, referido al peso total de la fase acuosa.

Se ha demostrado que el efecto antimicrobiano del tapentadol, su efecto conservante, es función 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 experimentación rutinaria.

30

En una realización preferida, la concentración de conservante, preferiblemente ácido benzoico a su sal sódica, está dentro del intervalo de $1,0 \pm 0,6$ mg/ml, de manera preferente $1,0 \pm 0,5$ mg/ml, de forma más preferente $1,0 \pm 0,4$ mg/ml, de forma aún más preferente $1,0 \pm 0,3$ mg/ml, de forma totalmente preferente $1,0 \pm 0,2$ mg/ml, y en particular $1,0 \pm 0,1$ mg/ml, referido al volumen total de la fase acuosa.

35

En otra realización preferida, la concentración de conservante, preferiblemente ácido benzoico o su sal sódica, está dentro del intervalo de $1,5 \pm 0,6$ mg/ml, de manera preferente $1,5 \pm 0,5$ mg/ml, de forma más preferente $1,5 \pm 0,4$ mg/ml, de forma aún más preferente $1,5 \pm 0,3$ mg/ml, de forma totalmente preferente $1,5 \pm 0,2$ mg/ml, y en particular $1,5 \pm 0,1$ mg/ml, referido al volumen total de la fase acuosa.

En otra realización preferida adicional, la concentración de conservante, preferiblemente ácido benzoico o su sal sódica, está dentro del intervalo de $2,0 \pm 0,6$ mg/ml, de manera preferente $2,0 \pm 0,5$ mg/ml, de forma más preferente $2,0 \pm 0,4$ mg/ml, de forma aún más preferente $2,0 \pm 0,3$ mg/ml, de forma totalmente preferente $2,0 \pm 0,2$ mg/ml, y en particular $2,0 \pm 0,1$ mg/ml, referido al volumen total de la fase acuosa.

40

En otra realización preferida adicional, la concentración del conservante, preferiblemente ácido benzoico o su sal sódica, está dentro del intervalo de $2,5 \pm 0,6$ mg/ml, de manera preferente $2,5 \pm 0,5$ mg/ml, de forma más preferente $2,5 \pm 0,4$ mg/ml, de forma aún más preferente $2,5 \pm 0,3$ mg/ml, de forma totalmente preferente $2,5 \pm 0,2$ mg/ml, y en particular $2,5 \pm 0,1$ mg/ml, referido al volumen total de la fase acuosa.

45

Se prefiere la presencia adicional de conservantes en la composición cuando el contenido de tapentadol es demasiado bajo, de manera que debido a su propiedad conservante la vida útil o estabilidad en-uso deseados no pueden alcanzarse por la sola presencia del medicamento. Como se ha mencionado anteriormente, la

50

- propiedad conservante del tapentadol es función del pH y así, a un valor de pH, la adición de otro conservante puede ser necesaria, mientras que a otro valor de pH éste puede ser completamente omitido. Preferentemente, bajo 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, referida al volumen total de la composición.
- 5
- En una realización preferida, la proporción relativa en peso entre el tapentadol y el conservante está dentro del intervalo de 10:1 a 0,25:1, de manera más preferida de 9:1 a 0,33:1, de manera aún más preferida de 8:1 a 0,5:1, de manera incluso aún más preferida de 7:1 a 0,66:1, de manera mucho más preferida de 6:1 a 0,75:1 y en particular de 5:1 a 1:1. Preferentemente, la proporción relativa en peso entre el tapentadol y el conservante está dentro del intervalo de 5:1 a 1:1, de manera más preferida de 4,5:1 a 1:1, de manera aún más preferida de 4:1 a 1:1, de manera incluso aún más preferida de 3,5:1 a 1:1, de manera mucho más preferida de 3,1:1 a 1:1 y en particular de 2,5:1 a 1:1.
- 10
- Preferiblemente, la suma de la concentración de tapentadol y la concentración de conservante es inferior a 30 mg/ml, referida al volumen total de la fase acuosa.
- 15
- En una realización preferida, la suma de la concentración de tapentadol y la concentración del conservante está dentro del intervalo de 20 ± 15 mg/ml, de manera preferente $20 \pm 17,5$ mg/ml, de forma más preferente 20 ± 15 mg/ml, de forma aún más preferente 20 ± 10 mg/ml, de forma totalmente preferente $20 \pm 7,5$ mg/ml, y en particular 20 ± 5 mg/ml, referido al volumen total de la fase acuosa.
- 20
- En otra realización preferida, la suma de la concentración de tapentadol y la concentración del conservante está dentro del intervalo de $15 \pm 12,5$ mg/ml, de manera preferente 15 ± 10 mg/ml, de forma más preferente $15 \pm 7,5$ mg/ml, de forma aún más preferente 15 ± 5 mg/ml, de forma totalmente preferente 15 ± 3 mg/ml, y en particular 10 ± 1 mg/ml, referido al volumen total de la fase acuosa.
- 25
- En otra realización preferida adicional, la suma de la concentración de tapentadol y la concentración del conservante está dentro del intervalo de 10 ± 8 mg/ml, de manera preferente 10 ± 6 mg/ml, de forma más preferente 10 ± 4 mg/ml, de forma aún más preferente 10 ± 3 mg/ml, de forma totalmente preferente 10 ± 2 mg/ml, y en particular 10 ± 1 mg/ml, referido al volumen total de la fase acuosa.
- 30
- 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%, de manera mucho más preferida 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 la Ph. Eur. se cumplen, si (a) las concentraciones de las bacterias viables se redujeron a no más de 0,1% de las concentraciones iniciales al decimocuarto día, y (b) la concentración de cada microorganismo de ensayo se mantiene en o por debajo de estos niveles designados durante el resto del período de prueba de 28 días. Estos criterios se definen más específicamente en la sección experimental. Preferiblemente, después de 2 días una log reducción de 2 es alcanzada, después de 7 días una log reducción de 3 es alcanzada y después no puede ser observado un incremento.
- 35
- 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, la resistencia antimicrobiana es lograda contra *E. coli*, *S. aureus*, *Ps. Aeruginosa*, *S. spp.*, *C. albicans*, and/or *A. niger*, preferentemente satisfaciendo el requerimiento de log reducción de 1 preferiblemente 3 después de 14 y no incremento después de 28 días. En una realización preferida, la resistencia antimicrobiana es lograda contra bacterias 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.
- 40
- Preferiblemente, la composición según la invención tiene una vida útil bajo condiciones de almacenamiento acelerado de al menos de 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, de manera mucho más preferida de al menos 5 meses y en particular 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 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ / 75% RH.
- 45
- Preferiblemente, la composición según la invención tiene una vida útil de almacenamiento bajo condiciones ambientales de al menos 6 meses, de manera más preferente de al menos 12 meses, de manera aún más
- 50

preferida de al menos 15 meses, de manera aún más preferida de al menos 18 meses, de manera mucho más preferida de al menos 21 meses y en particular al menos 24 meses.

- 5 Preferiblemente, la composición según la invención es una preparación dosificada múltiple 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, de manera mucho más preferida de al menos 5 semanas y en particular al menos 6 semanas.

Preferiblemente, la composición según la invención contiene además al menos un lípido.

En una realización preferida, la composición contiene un lípido.

En otra realización preferida, la composición contiene una mezcla de al menos dos lípidos.

- 10 En una realización preferida, el lípido se selecciona del grupo consistente en

- ácidos grasos saturados de 8 a 18 átomos de carbono, tales como ácido mirístico y ácido esteárico;
- ácidos grasos insaturados de 8 a 18 átomos de carbono y sus ésteres, tales como ácido oleico y oleato de etilo;
- 15 – mezclas de ácidos grasos saturados e insaturados de 8 a 18 átomos de carbono, tales como aceite de haba de soja y aceite de cacahuete; aceites hidrogenados tales como aceite de ricino hidrogenado; y grasas animales; y
- glicéridos de ácidos grasos, incluyendo monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos, y mezclas de los mismos, preferiblemente de ácidos grasos de 6 a 12 átomos de carbono, de manera más preferible de ácidos grasos de 6 a 10 átomos de carbono, tales como mezclas de triglicéridos caprílico/cáprico, de manera mucho más
- 20 preferible triglicéridos de cadena media de acuerdo con la Ph. Eur. o USP, por ejemplo conocidos y disponibles comercialmente bajo los nombres comerciales “Captex®” y Miglyol®;
- propilenglicol ésteres de ácido graso tales como monocaprilato de propilenglicol (conocido y disponible comercialmente bajo el nombre comercial “Capryol®”);
- ceras, incluyendo cera de lana, cera carnauba, cera de abeja y mezclas de hidrocarburos saturados C18 a C32, tales como parafina dura y parafina blanda (por ejemplo vaselina)

Preferiblemente, el lípido es un éster de ácido graso de 8 a 18 átomos de carbono de un monoalcohol (por ejemplo alquilalcoholes C1 a C12), un diéster de ácido graso de 8 a 18 átomos de carbono de un dialcohol (por ejemplo etilenglicol o propilenglicol) o un triéster de ácido graso de 8 a 18 átomos de carbono de un trialcohol (por ejemplo glicerol).

- 30 Son especialmente preferentes triglicéridos de cadena media según la Ph. Eur. o la USP, tales como las mencionadas mezclas de triglicéridos caprílico/cáprico.

- 35 Preferentemente, el contenido de lípido en la composición está dentro del intervalo del 0,1% al 90% en peso, de manera preferente de 1% al 80% en peso, de forma más preferente de 5% al 70% en peso, de forma aún más preferente de 10% al 50% en peso, de forma aún más preferente de 15% al 45% en peso, de forma totalmente preferente de 20% al 40% en peso, referido al contenido de todos los lípidos presentes en la composición.

En una realización preferida, el lípido es semisólido o sólido a temperatura ambiente, es decir el lípido es una cera o una grasa dura.

- 40 Preferiblemente, el lípido semisólido o sólido tiene un punto de fusión como máximo de 100°C, de manera preferente de como máximo 95°C, de forma más preferente de como máximo 90°C, y de forma aún más preferente de como máximo 85°C, de forma especialmente preferente de como máximo 80°C y de forma totalmente preferente de como máximo 75°C.

En otra realización preferida, el lípido es líquido a temperatura ambiente, es decir el lípido es un aceite.

- 45 Preferentemente, el aceite tiene una densidad dentro del intervalo de $0,94 \pm 0,07 \text{ g/cm}^3$, de manera preferente $0,94 \pm 0,06 \text{ g/cm}^3$, de forma más preferente de $0,94 \pm 0,05 \text{ g/cm}^3$, de forma aún más preferente de $0,94 \pm 0,04 \text{ g/cm}^3$, de forma especialmente preferente $0,94 \pm 0,03 \text{ g/cm}^3$, de forma totalmente preferente $0,94 \pm 0,02 \text{ g/cm}^3$, y en particular $0,94 \pm 0,01 \text{ g/cm}^3$.

Preferentemente, el aceite puro tiene una viscosidad a 20°C medida de acuerdo con la Ph.Eur. 2.2.8 dentro del intervalo de 30±9 mPas, de manera preferente 30±8 mPas, de forma más preferente de 30±7 mPas, de forma aún más preferente de 30±6 mPas, de forma especialmente preferente 30±5 mPas, de forma totalmente preferente 30±4 mPas, y en particular 30±3 mPas.

- 5 En una realización especialmente preferida, la composición contiene un aceite y una cera. Por ejemplo, la composición puede contener una mezcla de un triglicérido líquido y parafina blanda.

Preferentemente, la relación relativa en peso entre el aceite y la cera está dentro del intervalo 30:1 a 1:30, de manera preferente 20:1 a 1:20, de forma más preferente 10:1 a 1:15, de forma aún más preferente 5:1 a 1:10, de forma totalmente preferente de 1:1 a 1:7,5 y en particular de 1:2 a 1:5.

- 10 Preferentemente, la composición según la invención contiene además un tensioactivo.

El tensioactivo puede actuar como emulsionante, humectante, solubilizante y/o detergente.

En una realización preferida, el tensioactivo actúa como emulsionante O/W. En otra realización preferida, el tensioactivo actúa como emulsionante W/O.

- 15 En una realización preferida, la composición contiene un único tensioactivo. En otra realización preferida, la composición contiene una mezcla de dos o más tensioactivos.

Preferiblemente, los tensioactivos presentes en la composición tienen un valor de HLB medio ponderado de al menos 10, en particular un valor HLB entre 11 y 14.

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

- 20 En una forma de realización preferente, el tensioactivo es iónico, en particular aniónico. Agentes tensioactivos iónicos aniónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, laurilsulfato de sodio (dodecilsulfato de sodio), cetilsulfato de estearilo sódico, dioctilsulfosuccinato de sodio (docusato de sodio) y las correspondientes sales de potasio o calcio de los mismos.

- 25 En otra realización preferida, el tensioactivo es catiónico. Tensioactivos iónicos catiónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, compuestos de amonio cuaternario, tales como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetiltrimetil-amonio, cloruro de cetiltrimetil-amonio, 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxano, cloruro de dimetildioctadecil-amonio y bromuro de dimetildioctadecil-amonio; y sales hidroháluro de aminas, tales como diclohidrato de octenidina.

En otra realización preferida adicional, el tensioactivo es anfótero. Tensioactivos anfóteros adecuados incluyen el grupo de los fosfolípidos, por ejemplo lecitina.

- 30 En otra realización preferente adicional, el tensioactivo es no iónico. Agentes tensioactivos no iónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a,

- 35 – polioxietilensorbitano ésteres de ácido graso, por ejemplo ésteres mono y tri-laurílico, palmitílico, estearílico y oleílico tales como del tipo conocido bajo el nombre "polisorbato" y disponible comercialmente bajo el nombre comercial "Tween®" incluyendo los tensioactivos tween 20 [monolaurato de polioxietilen(20)sorbitano], Tween 40 [monopalmitato de polioxietilen(20)-sorbitano], Tween 60 [monoestearato de polioxietilen(20)sorbitano], Tween 65 [triestearato de polioxietilen(20)sorbitano], Tween 80 [monooleato de polioxietilen(20)sorbitano], Tween 85 [trioleato de polioxietilen(20)sorbitano], Tween 21 [monolaurato de polioxietilen(4)sorbitano], Tween 81 [monooleato de polioxietilen(5)sorbitano];
- 40 – polioxietilen glicerol ésteres de ácido graso, por ejemplo ésteres mono, y tri-laurílico, palmitílico, estearílico y oleílico tales como del tipo conocido y disponible comercialmente bajo el nombre comercial "Tagat®";
- polioxietilen ésteres de ácido graso, donde el ácido graso preferiblemente tiene de aproximadamente 8 a aproximadamente 18 átomos de carbono, tales como estearato de diglicol, estearato de glicol, diestearato de glicol y mezclas de ésteres de polioxietileno de ácido 12-hidroxiesteárico, tales como el tipo conocido y disponible comercialmente bajo el nombre comercial "Solutol®";
- 45 – polioxietileno ésteres de alfa-tocoferilsuccinato, por ejemplo PEG-1000-succinato de D-alfa-tocoferilo (TPGS);
- glicéridos poliglicolizados tales como los tipos conocidos y disponibles comercialmente bajo los nombres comerciales "Gelucire®", y "Labrasol®";

- productos de reacción de un aceite de ricino natural o hidrogenado y óxido de etileno, tales como diversos tensioactivos líquidos conocidos y disponibles comercialmente bajo el nombre comercial "Cremophor®";
 - gliceril ésteres de ácido graso, por ejemplo ésteres mono y tri-laurílico, palmítico, estearílico y oleílico, incluyendo estearato de diglicol, monoestearato de glicerol, monopalmitato de glicerol y trioleato de glicerol;
- 5 - alcoholes grasos o esteroides, como alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol cetilestearílico y colesterol.

En una forma de realización particularmente preferida, la composición farmacéutica según la invención comprende un tensioactivo o una mezcla de diferentes tensioactivos que se pueden obtener por esterificación de ácidos grasos saturados o insaturados de 12 a 18 átomos de carbono que llevan opcionalmente un grupo hidroxilo, con glicerol y, opcionalmente, un polietilenglicol, donde el polietilenglicol comprende preferentemente 10 a 40 unidades de óxido de etileno (-CH₂CH₂-O-).

Tensioactivos especialmente preferidos contenidos en la composición según la invención son tensioactivos no iónicos con un balance hidrofílico-lipofílico (HLB) de al menos 10, en particular tensioactivos no iónicos con un valor HLB de al menos 12, más concretamente tensioactivos no iónicos con un valor HLB dentro de 14 y 16. Ejemplos de este tipo de tensioactivos son los tensioactivos "Tween® 80", "Solutol® HS 15" y "Tagat® S2".

15 En otra forma de realización preferida, la composición farmacéutica según la invención contiene al menos un tensioactivo con un valor HLB de al menos 10 (tensioactivo hidrofílico) y al menos un tensioactivo con un valor HLB inferior a 10 (tensioactivo lipofílico). Por ejemplo, la composición puede contener macrogol-20-hidroxiestearato de glicerol 40 (por ejemplo Tagat® S2) y/o alcohol cetílico como componente de tensioactivo hidrofílico y monoestearato de glicerol como componente de tensioactivo lipofílico.

20 Preferentemente, el tensioactivo hidrofílico se selecciona de

- el grupo consistente en hidroxiestereato de macrogol, gliceril-hidroxiestereato de macrogol y glicerillaurato de macrogol, donde el grupo macrogol comprende preferiblemente de 15 a 45 unidades de óxido de etileno, y/o
- el grupo consistente en alcohol cetílico, alcohol estearílico y alcohol cetilestearílico.

25 Preferiblemente, el tensioactivo lipofílico se selecciona del grupo consistente en monoestearato de glicerol, monopalmitato de glicerol y trioleato de glicerol.

Preferiblemente, la relación relativa en peso entre el tensioactivo que tiene un valor HLB de al menos 10 (tensioactivo hidrofílico) y el agente tensioactivo que tiene un valor HLB inferior a 10 (tensioactivo lipofílico) es mayor que o igual a 1.

30 Preferiblemente, la relación en peso relativo entre el tensioactivo con un valor de HLB de al menos 10 (tensioactivo hidrofílico) y el tensioactivo con un valor de HLB inferior a 10 (tensioactivo lipofílico) está dentro del intervalo de 20:1 a 1:15, de manera preferente 15:1 a 1:10, de forma más preferente 12:1 a 1:8, de forma aún más preferente 10:1 a 1:6, de forma especialmente preferente 7:1 a 1:5, de forma totalmente preferente 5:1 a 1:2 y en particular 4:1 a 1:1.

35 En una realización preferida, el contenido de tensioactivo es al menos el 0,1% en peso, de manera preferente al menos de 1% en peso, de forma preferente de al menos 2% en peso, o al menos 3% en peso, de forma aún más preferente de al menos 5% en peso, o al menos 7% en peso, de forma totalmente preferente de al menos 10% en peso, o al menos 12% en peso, y en particular de al menos 14% en peso, o al menos 15% en peso, referido al peso total de la composición.

40 En una realización preferida, el contenido de tensioactivo oscila preferiblemente de 0,1% a 95% en peso, de manera preferente de 1% a 80% en peso, de forma preferente de 2,5% a 70% en peso, de forma aún más preferente de 5% a 50% en peso, de forma totalmente preferente de 7,5% a 30% en peso, y en particular de 10% a 25% en peso, referido al peso total de la composición.

45 En una realización preferida, la relación de peso relativo entre el tensioactivo y el lípido está dentro del intervalo de 20:1 a 1:20, de manera preferente de 10:1 a 1:10, de forma preferente 7,5:1 a 1:5, de forma aún más preferente 6:1 a 1:2, de forma totalmente preferente 5:1 a 1:1 y en particular 3,5:1 a 1,5:1.

La composición según la invención puede contener además un disolvente hidrófilo.

El disolvente hidrófilo puede seleccionarse del grupo consistente en propilenglicol, etanol, poli(etilenglicol) o PEG, carbonato de propileno, dietilenglicol monoetil éter, poloxámero, glicofurol, glicerol y mezclas de los mismos.

5 La composición según la invención puede estar tamponada, es decir contiene uno o más tampones o sistemas tampón (es decir, pares conjugados ácido-base) respectivamente. Los sistemas tampón preferidos son derivados 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 tartárico, o ácidos inorgánicos tales como ácido fosfórico, o bases orgánicas tales como trometamol. Sistemas tampón derivados de ácido cítrico, ácido fosfórico o trometamol son particularmente preferentes. 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.

15 El experto en la materia es plenamente consciente de que los ácidos multipróticos pueden formar más de un único sistema tampón. Por ejemplo, el ácido cítrico es un ácido triprótico, de manera que forma los pares ácido-base conjugados ácido cítrico - dihidroocitrato, dihidroocitrato-hidroocitrato e hidroocitrato-citrato. En otras palabras, tanto el ácido cítrico como el dihidroocitrato como el hidroocitrato 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" se refiere 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/ dihidroocitrato sódico puede establecerse bien añadiendo ácido cítrico y una cantidad adecuada de hidróxido sódico o bien ácido cítrico e dihidroocitrato sódico como tal.

Las composiciones líquidas y semisólidas pueden caracterizarse por su viscosidad y su comportamiento de flujo y clasificarse como sigue a continuación.

25 Fluidos newtonianos, presentan características ideales de flujo, es decir la relación entre la tensión de corte y la velocidad de corte es lineal y su viscosidad no depende así de la velocidad de corte. Los líquidos puros exhiben usualmente características de fluidos newtonianos.

Sin embargo, la mayoría de las composiciones semisólidas, muestran una relación no lineal entre la tensión de corte y la velocidad de corte. Son conocidos como fluidos no newtonianos o fluidos estructuralmente viscosos. Según sus diferentes correlaciones entre la tensión de corte y la velocidad de corte, pueden clasificarse como pseudoplásticos, fluidos dilatantes, plástico de Bingham o plástico de Casson.

30 Los fluidos pseudoplásticos presentan una viscosidad decreciente cuando la velocidad de corte aplicada se incrementa. Ejemplos son cremas que contienen partículas sólidas anisométricas.

Los fluidos dilatantes presentan un incremento en la viscosidad cuando la velocidad de corte aplicada se incrementa. Ejemplos de este tipo son pastas con un alto contenido de material sólido.

35 Los fluidos plásticos no son capaces de fluir a tensiones de corte bajas. Sin embargo, después de alcanzar un cierto valor de tensión de corte, el denominado esfuerzo cortante, pueden mostrar un comportamiento ideal de plasticidad (fluido plástico de Bingham) o un comportamiento no ideal de plasticidad (fluido plástico de Casson). Ejemplos son geles donde la estructura polimérica formada por el agente gelificante tiene que ser rota por una cierta cantidad de tensión de corte antes de que puede producirse un flujo. Una vez que la estructura ha sido rota y la tensión de corte se incrementa más, el fluido puede por ejemplo comportarse como un líquido y presentar características newtonianas. Una vez que la tensión de corte se elimina, el fluido usualmente recupera sus características de flujo plásticas, sin embargo más a menudo, con un tiempo de demora (fluido tixotrópico).

45 Los fluidos pueden mostrar también una combinación de las características de flujo mencionadas anteriormente. Por ejemplo, un fluido puede exhibir un comportamiento de fluido newtoniano a tensiones corte bajas y un comportamiento de fluido pseudoplástico a tensiones de corte altas.

La viscosidad y el comportamiento de flujo de un líquido o de la composición semisólida pueden determinarse experimentalmente mediante un viscosímetro de rotación.

50 Preferiblemente, la composición según la invención tiene una viscosidad de como máximo 10^{12} mPa . s, de manera preferente como máximo de 10^{10} mPa . s, de forma preferente como máximo de 10^9 mPa . s, de forma aún más preferente como máximo de 10^8 mPa . s, de forma totalmente preferente como máximo de 10^7 mPa .

ES 2 654 407 T3

s, y en particular de 10^6 mPa . s. En una realización preferida, la viscosidad esta dentro del intervalo de 1 a 100 Pa s, de forma más preferente de 5 a 20 Pa s, cuando se mide según la Eur. Ph.

En una realización preferida, la composición según la invención presenta características de fluido newtoniano.

En otra realización preferida, la composición presenta características de fluido no newtoniano.

- 5 Preferiblemente, la composición semisólida se selecciona del grupo de fluidos pseudoplásticos, fluidos dilatantes y fluidos plásticos.

En una realización preferida, la composición semisólida exhibe las características de fluidez de un fluido dilatante.

- 10 En otra realización preferida, la composición semisólida presenta las características de fluidez de un fluido plástico. El fluido plástico puede ser un fluido plástico de Bingham o un fluido plástico de Casson.

Preferentemente, el fluido plástico presenta también propiedades viscoelásticas.

En otra realización preferida adicional, la composición semisólida presenta características de fluidez de un fluido pseudoplástico.

- 15 Preferiblemente, la curva de viscosidad del fluido pseudoplástico se parece a la de un fluido newtoniano a bajas tensiones de corte y/o a tensiones de corte altas.

Preferiblemente, a bajas tensiones de corte de cómo máximo 50 Pa y 25°C, la viscosidad no varía como máximo un 40%, de manera preferente como máximo 30%, de forma aún más preferente como máximo 20%, de forma totalmente preferente como máximo 10%.

- 20 Preferiblemente, a bajas tensiones de corte de cómo máximo 100 Pa y 25°C, la viscosidad no varía como máximo un 40%, de manera preferente como máximo 30%, de forma aún más preferente como máximo 20%, de forma totalmente preferente como máximo 10%.

- 25 Preferiblemente, a una velocidad de corte de 40 s^{-1} y 25°C, la composición presenta una viscosidad dentro del intervalo de 1 mPa . s a 1.10^{12} mPa . s, de manera preferente dentro del intervalo de 2 mPa . s a 1.10^{11} mPa . s, de forma preferente dentro del intervalo de 5 mPa . s a 1.10^{10} mPa . s, de forma aún más preferente dentro del intervalo de 10 mPa . s a 1.10^9 mPa . s, de forma totalmente preferente dentro del intervalo de 50 mPa . s a 1.10^6 mPa . s, y en particular dentro del intervalo de 10^2 mPa . s a 1.10^4 mPa . s.

- 30 Preferiblemente, a una velocidad de corte de 80 s^{-1} y 25°C, la composición presenta una viscosidad dentro del intervalo de 1 mPa . s a 1.10^{12} mPa . s, de manera preferente dentro del intervalo de 2 mPa . s a 1.10^{11} mPa . s, de forma preferente dentro del intervalo de 5 mPa . s a 1.10^{10} mPa . s, de forma aún más preferente dentro del intervalo de 10 mPa . s a 1.10^9 mPa . s, de forma totalmente preferente dentro del intervalo de 50 mPa . s a 1.10^6 mPa . s, y en particular dentro del intervalo de 10^2 mPa . s a 1.10^4 mPa . s.

- 35 Preferiblemente, a una velocidad de corte de 120 s^{-1} y 25°C, la composición presenta una viscosidad dentro del intervalo de 1 mPa . s a 1.10^{12} mPa . s, de manera preferente dentro del intervalo de 2 mPa . s a 1.10^{11} mPa . s, de forma preferente dentro del intervalo de 5 mPa . s a 1.10^{10} mPa . s, de forma aún más preferente dentro del intervalo de 10 mPa . s a 1.10^9 mPa . s, de forma totalmente preferente dentro del intervalo de 50 mPa . s a 1.10^6 mPa . s, y en particular dentro del intervalo de 10^2 mPa . s a 1.10^4 mPa . s.

- 40 Preferiblemente, a una velocidad de corte de 160 s^{-1} y 25°C, la composición presenta una viscosidad dentro del intervalo de 1 mPa . s a 1.10^{12} mPa . s, de manera preferente dentro del intervalo de 2 mPa . s a 1.10^{11} mPa . s, de forma preferente dentro del intervalo de 5 mPa . s a 1.10^{10} mPa . s, de forma aún más preferente dentro del intervalo de 10 mPa . s a 1.10^9 mPa . s, de forma totalmente preferente dentro del intervalo de 50 mPa . s a 1.10^6 mPa . s, y en particular dentro del intervalo de 10^2 mPa . s a 1.10^4 mPa . s.

- 45 En una realización preferida, a una velocidad de corte de 40 s^{-1} y 25°C, la composición presenta una viscosidad de al menos 4.850 mPa . s, de manera preferente de al menos 4.900 mPa . s, de forma preferente de al menos 4.950 mPa . s, de forma aún más preferente de al menos 5.000 mPa . s, de forma totalmente preferente de al menos 5.100 mPa . s, y en particular de al menos 5.200 mPa . s.

ES 2 654 407 T3

En una realización preferida, a una velocidad de corte de 80 s^{-1} y 25°C , la composición presenta una viscosidad de al menos $2.250 \text{ mPa} \cdot \text{s}$, de manera preferente de al menos $2.300 \text{ mPa} \cdot \text{s}$, de forma preferente de al menos $2.350 \text{ mPa} \cdot \text{s}$, de forma aún más preferente de al menos $2.400 \text{ mPa} \cdot \text{s}$, de forma totalmente preferente de al menos $2.450 \text{ mPa} \cdot \text{s}$, y en particular de al menos $2.500 \text{ mPa} \cdot \text{s}$.

5 En una realización preferida, a una velocidad de corte de 120 s^{-1} y 25°C , la composición presenta una viscosidad de al menos $1.600 \text{ mPa} \cdot \text{s}$, de manera preferente de al menos $1.650 \text{ mPa} \cdot \text{s}$, de forma preferente de al menos $1.700 \text{ mPa} \cdot \text{s}$, de forma aún más preferente de al menos $1.750 \text{ mPa} \cdot \text{s}$, de forma totalmente preferente de al menos $1.800 \text{ mPa} \cdot \text{s}$, y en particular de al menos $1.850 \text{ mPa} \cdot \text{s}$.

10 En una realización preferida, a una velocidad de corte de 160 s^{-1} y 25°C , la composición presenta una viscosidad de al menos $1.300 \text{ mPa} \cdot \text{s}$, de manera preferente de al menos $1.350 \text{ mPa} \cdot \text{s}$, de forma más preferente de al menos $1.400 \text{ mPa} \cdot \text{s}$, de forma aún más preferente de al menos $1.450 \text{ mPa} \cdot \text{s}$, de forma totalmente preferente de al menos $1.500 \text{ mPa} \cdot \text{s}$.

La composición según la invención puede ser transparente, translúcida u opaca.

15 En una realización preferida, la composición es translúcida, con una transmisión de luz visible de al menos 10%, de manera preferente de al menos 20%, de forma más preferente de al menos 30%, de forma aún más preferente de al menos 50%, de forma especialmente preferente de al menos 70%, de forma totalmente preferente de al menos 80%, y en particular de al menos 90%.

20 En una realización preferida, la composición es translúcida, con una transmisión de luz visible de al menos 90%, de manera preferente de al menos 80%, de forma más preferente de al menos 70%, de forma aún más preferente de al menos 50%, de forma especialmente preferente de al menos 30%, de forma totalmente preferente de al menos 20%, y en particular de al menos 10%.

Las composiciones pueden incluir uno o más excipientes adicionales seleccionados del grupo consistente en agentes espesantes, gelificantes, antioxidantes, fragancias, agentes quelantes y mejoradores de la penetración.

25 Puede incluirse un agente espesante o de viscosidad para espesar en general la composición líquida. Mientras que en las composiciones de la presente invención puede incluirse cualquier agente espesante adecuado, un agente espesante preferente, en caso de ser utilizado, incluye uno o más de acacia, ácido algínico bentonita, carboximetilcelulosa de calcio o sodio, alcohol cetosteárico, metilcelulosa, etilcelulosa, glicerina, gelatina, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, goma garrofín, maltodextrina, pectina, ácido poliacrílico y sus derivados (carbómeros), alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, povidona, carbonato de propileno, alginato de propilenglicol, alginato de sodio, glicolato de almidón-sodio, almidón, dióxido de silicio altamente disperso, tragacanto, astragalus y goma xantana, y cualquier combinación de los mismos. Agentes espesantes especialmente preferentes son carbómeros, derivados de celulosa como carboximetilcelulosa de sodio y metilcelulosa, galactomananos como goma guar y goma garrofín, alginato de sodio y cualquier combinación de los mismos. El agente espesante, en caso de estar presente, constituye típicamente aproximadamente del 0,1% en peso al 20% en peso, preferentemente del 0,3% en peso a aproximadamente el 15% en peso y de forma más preferente de aproximadamente el 0,5% en peso al 4% en peso del peso total de la composición.

40 Ejemplos de componentes antioxidantes adecuados, si se usan, incluyen uno o más de los siguientes antioxidantes: sulfitos; ácido ascórbico; ascorbatos, tales como ascorbato sodico, ascorbato cálcico, o ascorbato potásico; palmitato de ascorbilo; ácido fumárico; ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o sus sales de sodio o calcio; tocoferol; galatos, como galato de propilo, galato de octilo, o galato de dodecilo; vitamina E; butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), y mezclas de los mismos. La adición del componente antioxidante puede ayudar a incrementar y garantizar la estabilidad de las composiciones y proporciona 45 composiciones estables incluso después de seis meses a 40°C . Una cantidad adecuada del componente antioxidante, en caso de estar presente, es aproximadamente del 0,01% en peso a aproximadamente el 3% en peso, preferentemente de aproximadamente el 0,05% en peso a aproximadamente el 2% en peso con respecto al peso total de la composición.

50 La composición según la invención puede además contener una fragancia. Fragancias adecuadas incluyen aceite de lavanda, aceite de rosas, aceite de limón y aceite de almendra.

Ejemplos de agentes quelantes adecuados, en caso de ser utilizados, incluyen ácido cítrico, ácido maleico y ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y sus sales de sodio o calcio.

- 5 La composición según la invención puede contener un mejorador de la penetración que incrementa la liberación transdérmica del fármaco. Mejoradores de la penetración adecuados incluyen ciclodextrinas, etanol, ácido oleico, lecitina, propilenglicol, propilenglicol ésteres de ácidos grasos (por ejemplo dipelargonato de propilenglicol), polietilenglicol, y terpenos como nerolidol, geraniol, carvacrol, eucaliptol, mentol, limoneno, linalol y cineol.
- Preferentemente, la composición farmacéutica es para el tratamiento del dolor agudo a crónico.
- En una realización preferida, el dolor está relacionado con heridas, quemaduras, úlceras o abscesos de la piel y/o membranas mucosas.
- 10 En otra realización preferida, el dolor está relacionado con enfermedades óseas, trastornos de las articulaciones y/o trastornos musculares.
- Preferiblemente, el dolor está relacionado con enfermedades reumáticas, trastornos artríticos, dolor articular, postoperatorio, cirugía dental, inflamación de la piel (dermatitis), lesiones de piel, cáncer de piel, llagas en la boca y/o lesiones deportivas.
- 15 En una realización preferida, la administración de la composición se realiza vía tópica y/o local. En este sentido, la administración vía tópica y/o vía local incluye toda administración de la composición en un lugar idéntico al lugar de dolor y/o al menos se encuentra cerca del mismo. En particular, la administración vía tópica y/o vía local tiene el objetivo de liberar el tapentadol directamente en el sitio de acción deseado, evitando así efectos secundarios sistémicos.
- 20 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.
- La composición puede ser aplicada vía tópica a la piel, córnea, tejido rectal, mucosa nasal, vagina, tejido bucal, membrana uretral y/o revestimiento externo del oído.
- 25 En otra realización preferida, la administración de la composición tiene el objetivo de inducir un modo de acción sistémico.
- Preferiblemente, la composición 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 más frecuencia.
- 30 En una realización preferida la composición según la invención está adaptada para la administración a pacientes pediátricos, geriátricos y/o embarazadas.
- Para los propósitos de la especificación, los pacientes pediátricos incluyen preferiblemente lactantes, niños y adolescentes. Preferiblemente, el límite superior de edad de los pacientes pediátricos es 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21.
- 35 Para los propósitos de la especificación, los pacientes geriátricos incluyen preferiblemente pacientes con un límite de edad inferior a 60, preferentemente 62, de forma más preferente 64, de forma aún más preferente 66, de forma especialmente preferente 68, y en particular 70.
- 40 A este respecto, las sorprendentes propiedades conservantes de tapentadol son aún más beneficiosas, ya que las autoridades de homologación de medicamentos han recomendado 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, incluyendo pacientes pediátricos, que generalmente se tratan simultáneamente con otros medicamentos, por ejemplo quimioterapéuticos, de efectos secundarios graves. Bajo estas circunstancias, es incluso aún más deseable para no exponer a estos pacientes pediátricos a conservantes, si es posible evitarlo.
- 45 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 los efectos secundarios sistémicos que soporta todo el organismo pueden evitarse. Mantener la concentración sistémica de un fármaco a un nivel bajo es especialmente crucial en el tratamiento de pacientes pediátricos, geriátricos y/o embarazadas.

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

En el contexto de la especificación, "dosificación múltiple" significa que la composición comprende más de una única unidad de dosificación.

5 Por ejemplo, cuando la composición es una crema dosificada múltiple, su volumen total es mayor que el volumen típicamente administrado de una sola vez. En su lugar, la crema está adaptada para ser dividida en múltiples unidades de dosificación para ser administradas durante un intervalo de tratamiento que comprende típicamente varios días. Por ejemplo, cuando la composición dosificada múltiple que está contenida en un recipiente de almacenamiento tiene un volumen total de 20 ml y la unidad de dosis prescrita es de 10
2 ml una vez al día, el primer día del intervalo de tratamiento el paciente aplica 2 ml de manera que 18 ml permanecen en el recipiente de almacenamiento, al segundo día del intervalo de tratamiento el paciente aplica otros 2 ml de manera que 16 ml permanecen en recipiente de almacenamiento, y así sucesivamente, hasta que el décimo día en el paciente ha aplicado la cantidad total.

15 En una forma de realización preferida, la composición acuosa semisólida según la invención está lista para el uso, es decir, no requiere etapas de tratamiento particulares, tales como dispersión en un disolvente antes de poder ser administrada al paciente.

El experto en la materia sabe que la composición acuosa semisólida según la invención puede ser alternativamente comercializada como un precursor en forma de polvo seco que se dispersa en una cantidad apropiada de agua antes de la primera utilización.

20 Un aspecto adicional de la invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que contiene la composición farmacéutica según la invención. Todas las realizaciones preferidas que han sido descritas anteriormente en relación con la composición según la invención pueden ser aplicadas también a la forma de dosificación según la invención.

25 Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de tapentadol para la fabricación de una composición farmacéutica según la invención tal y como se ha descrito anteriormente o la forma de dosificación farmacéutica según la invención tal y como se ha descrito anteriormente para el tratamiento del dolor.

En una realización preferida, la composición se hace fusionando sus ingredientes semisólidos y/o sólidos, opcionalmente en presencia de otros ingredientes, y mezclándolos con el resto de ingredientes para formar una mezcla homogénea.

30 En otra realización preferida, la composición se hace mediante la preparación de forma separada de
– la fase acuosa que contiene tapentadol, agua y preferiblemente un tensioactivo; y
– la fase lipídica que contiene el lípido, y opcionalmente otros ingredientes tales como tensioactivos, ceras y/o lubricantes;
y mezclando las dos fases después, preferiblemente a temperatura elevada a la que ambas fases son líquidas.

35 En otra realización preferida adicional, la composición se prepara triturando dos o más de los ingredientes.

En otra realización preferida adicional, la composición se prepara mediante un molino para pomadas.

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

En una realización particularmente preferida, en la composición según la invención,

- el contenido de tapentadol está dentro del intervalo de 0,01 a 50% en peso; y/o
- el contenido de agua es de al menos un 0,5% en peso; y/o
- contiene un tensioactivo con un valor HLB de al menos 10; y/o

45

- contiene un lípido, preferiblemente un triglicérido; y/o
- contiene una cera seleccionada de cera de lana, cera carnauba, cera de abeja, parafina dura, parafina blanda y vaselina;
- no contiene ningún conservante; y/o

- es un sistema bifásico o multifase que contiene al menos una fase acuosa y al menos una fase lipídica, y la fase acuosa es preferiblemente una fase coherente; y/o
 - es un fluido no newtoniano; y/o
 - presenta características de fluidez de un fluido pseudoplástico; y/o
- 5
- está adaptada para la administración vía tópica y/o local; y/o
 - está adaptada para la administración a pacientes pediátricos, pacientes geriátricos y/o embarazadas.
 - su preparación incluye la fusión de ingredientes semisólidos y/o sólidos.

Ejemplos

- 10 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:

Se formularon cremas según las siguientes composiciones.

15

Tabla 1:

Ingredientes [% en peso]	C-1	I-1	I-2
<i>Fase acuosa</i>			
Tapentadol HCl	0,0	0,6	1,25
Macrogol-20-monoestearato de glicerol (Tagat S2)	7,0	7,0	7,0
Agua purificada	50,0	49,4	48,75
<i>Fase lipídica</i>			
monoestearato de glicerol	4,0	4,0	4,0
alcohol cetílico	6,0	6,0	6,0
Miglyol® 812	7,5	7,5	7,5
Vaselina	25,5	25,5	25,5

En las cremas la fase acuosa representa la fase coherente (tipo o/w), de manera que la formulación es básicamente sensible a la contaminación microbiana. Las formulaciones fueron guardadas en un recipiente de vidrio de color ámbar.

- 20 Asumiendo que el clorhidrato de tapentadol esta solamente presente en la fase acuosa, su concentración en ella asciende a 12,0 mg/ml (10,3 mg/ml tapentadol) para la formulación de la invención I-1 y 25,0 mg/ml (21,46 mg/ml tapentadol) para la formulación de la invención I-2.

Las formulaciones fueron inoculadas con *Staphylococcus aureus* (*Staph. aureus*), *Pseudomonas aeruginosa* (*Ps. aeruginosa*), *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.

- 25 Los criterios de aceptación del ensayo para las preparaciones según la Ph. Eur. se indican en las tablas 2 y 3. 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 riesgo incrementado de reacciones adversas, debe satisfacerse el criterio B.
- 30

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

Criterio de ensayo		Reducción Log			
		2 d	7 d	14 d	28 d
Bacteria	A	2	3	-	NI
	B	-	-	3	NI
Hongo	A	-	-	2	NI
	B	-	-	1	NI

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

35 Tabla 3: Criterios de aceptación para preparaciones parenterales (Ensayo "Efficacy of antimicrobial preservation", Ph. Eur.)

Criterio de ensayo		Reducción Log				
		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)

Los ensayos "efficacy of antimicrobial preservation" revelaron que la crema placebo no mostró ningún efecto conservante de la formulación por sí misma. El efecto antimicrobiano de la formulación que contiene tapentadol HCl es por tanto una consecuencia del tapentadol. Además, se ha demostrado que la eficacia de conservación antimicrobiana depende de la cantidad de tapentadol; la formulación de la invención I-1 que contiene 10,3 mg de tapentadol por ml de fase acuosa fue preservada por tapentadol en cierta medida, pero *Staph. aureus* (crit. A and B) y *Aps. niger* (crit. A) no se redujeron lo suficiente durante el tiempo de ensayo según los parámetros del ensayo. La formulación de la invención I-2 (21,6 mg tapentadol por ml de la fase acuosa), sin embargo, fue suficientemente preservada por tapentadol incluso para todas bacterias/hongos ensayados.

Conclusión: Los experimentos usando diferentes concentraciones de tapentadol en la crema demuestran que la concentración a la que el efecto conservante del tapentadol comienza está entre 12 y 25 mg de tapentadol HCl en 100 ml fase acuosa. Por tanto, a una concentración adecuada el tapentadol puede ser utilizado como conservante para cremas.

Ejemplo 2:

Se determinaron las curvas de viscosidad de los ejemplos de la invención I-1 y I-2 como sigue:
 Los experimentos fueron realizados con un aparato Haake RotoVisco RV1 (sensor C60/1° junto con termocontrolador DC30, Haake) a 25,0±0,1°C. El material (1,0 ml) fue colocado entre el estátor y el rotor y la distancia de separación de la misma se ajustó a 0,052 mm. El material se templó a 25,0°C antes de iniciar el experimento. La curva de viscosidad fue determinada con el software RheoWin 3 y se tomaron los valores de viscosidad (n= 4) a diferentes tensiones de corte ($\Delta = 40 \text{ s}^{-1}$) para caracterizar las muestras de la invención.
 La curva de viscosidad se muestra en la figura 1 y los valores de viscosidad calculados en la siguiente tabla.

Tabla 4

velocidad de corte [1/s]	viscosidad [mPa · s]		Tensión de corte [Pa]		t [s]	
	I-1	I-2	I-1	I-2	I-1	I-2
40,000	4790,6	5457,8	191,59	218,26	161,80	122,39
80,000	2189,0	2722,7	175,11	217,80	197,81	158,39
120,00	1532,3	1917,9	183,87	230,14	233,81	194,39
160,00	1219,2	1533,4	195,07	245,34	269,79	230,38

En ambos casos la viscosidad disminuye según aumenta la tensión de corte, es decir ambos fluidos exhiben un comportamiento de flujo pseudoplástico.

Ejemplo 3:

Efecto antimicrobiano del tapentadol a pH 3 y pH 8

Se preparó una disolución de tapentadol con una concentración de 15 mg/ml de 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 muestra efecto antimicrobiano por sí misma, se preparó una disolución placebo de pH 8, con el foco en el mismo valor de pH, a pesar de que se utilizó una cantidad diferente de disolución 1N de NaOH para ajustar el pH.

Se prepararon las formulaciones, se traspasaron a botellas de vidrio y se esterizaron en autoclave durante 30 min a 121°C y 2 bar. Las botellas de vidrio esterilizadas se inocularon con *Staphylococcus aureus* (*Staph. aureus*), *Pseudomonas aeruginosa* (*Ps. aeruginosa*), *Aspergillus niger* (*Asp. niger*) y *Candida albicans* para la prueba de "Efficacy of antimicrobial preservation" sobre la base de la Ph. Eur. 6.6 monografía 5.1.3.

Los criterios de aceptación del ensayo de 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 puntos de ensayo a 30 minutos (tabla 5).

Tabla 5 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 se dan para cada bacteria/hongo en las Tablas 6 a 9.

Tabla 6 Crecimiento microbiano de Staph. Aureus

Recuento microbiano	Placebo pH 8	Tapentadol pH 8	Tapentadol pH 3
Cantidad inoculada de 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	$2,8 \times 10^5$	$< x 10^2$	$2,3 \times 10^3$
14 días	no ensayado	$< x 10^2$	$< x 10^2$
28 días	no ensayado	$< x 10^2$	$< x 10^1$
Criterio de ensayo A	fallido	aprobado	aprobado
Criterio de ensayo B	fallido	aprobado	aprobado

5

Tabla 7 Crecimiento microbiano de Ps. Aeruginosa

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

Tabla 8 Crecimiento microbiano de Asp. Niger

Recuento microbiano	Placebo pH 8	Tapentadol pH 8	Tapentadol pH 3
Cantidad inoculada de 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 9 Crecimiento microbiano de Candida albicans

Recuento microbiano	Placebo pH 8	Tapentadol pH 8	Tapentadol pH 3
Cantidad inoculada de bacteria/hongo	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 ensayado	$< x 10^2$	$1,8 \times 10^3$
28 días	no ensayado	$< x 10^2$	$2,5 \times 10^3$
Criterio de ensayo A	fallido	aprobado	aprobado
Criterio de ensayo B	fallido	aprobado	aprobado

10

En ausencia de conservantes adicionales, la solución de tapentadol a pH 3 no está suficientemente conservada según los criterios de Ph. Eur. (criterios A y 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.

15

La solución de tapentadol HCl con el mayor pH 8 tiene un efecto antimicrobiano mejorado comparado con la solución de pH 3, así se encontró una clara dependencia del pH de la solución sobre el efecto conservante del tapentadol.

20

Reivindicaciones

1. Composición farmacéutica acuosa semisólida que contiene tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, siendo el pH de la fase acuosa de la composición de al menos 5,5.
- 5 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, adaptada para la administración tópica y/o local.
3. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en el tratamiento de dolor crónico o agudo.
- 10 4. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, donde el dolor está relacionado con enfermedades reumáticas, trastornos artríticos, dolor articular, postoperatorio, cirugía dental, inflamación de la piel (dermatitis), lesiones de piel, cáncer de piel, llagas en la boca y/o lesiones deportivas.
5. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, seleccionada del grupo consistente en pomadas, cremas, magmas, geles, emulsiones, suspensiones, lociones, linimentos, pastas, cataplasmas, geles de suspensión y geles de emulsión.
- 15 6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es una formulación bifásica o multi-fase.
7. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el contenido de tapentadol es de al menos el 0,55% en peso, referido al peso total de la composición.
- 20 8. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que
 - (i) no contiene ningún conservante; o
 - (ii) contiene además un conservante en una cantidad que, en ausencia de tapentadol, no conservaría lo suficiente la composición farmacéutica según a la Ph. Eur.
9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, donde el contenido de conservante es como máximo del 5,0% en peso basado en el peso total de la composición.
- 25 10. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que contiene además un lípido y/o un tensioactivo.
11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, donde el lípido se selecciona del grupo consistente en monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos; y mezclas de los mismos.
12. Composición farmacéutica según la reivindicación 10 u 11, donde el tensioactivo tiene un valor HLB de al menos 12.
- 30 13. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene las características de fluidez de un fluido pseudoplástico.
14. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una vida útil bajo condiciones de almacenamiento acelerado de al menos 3 meses.

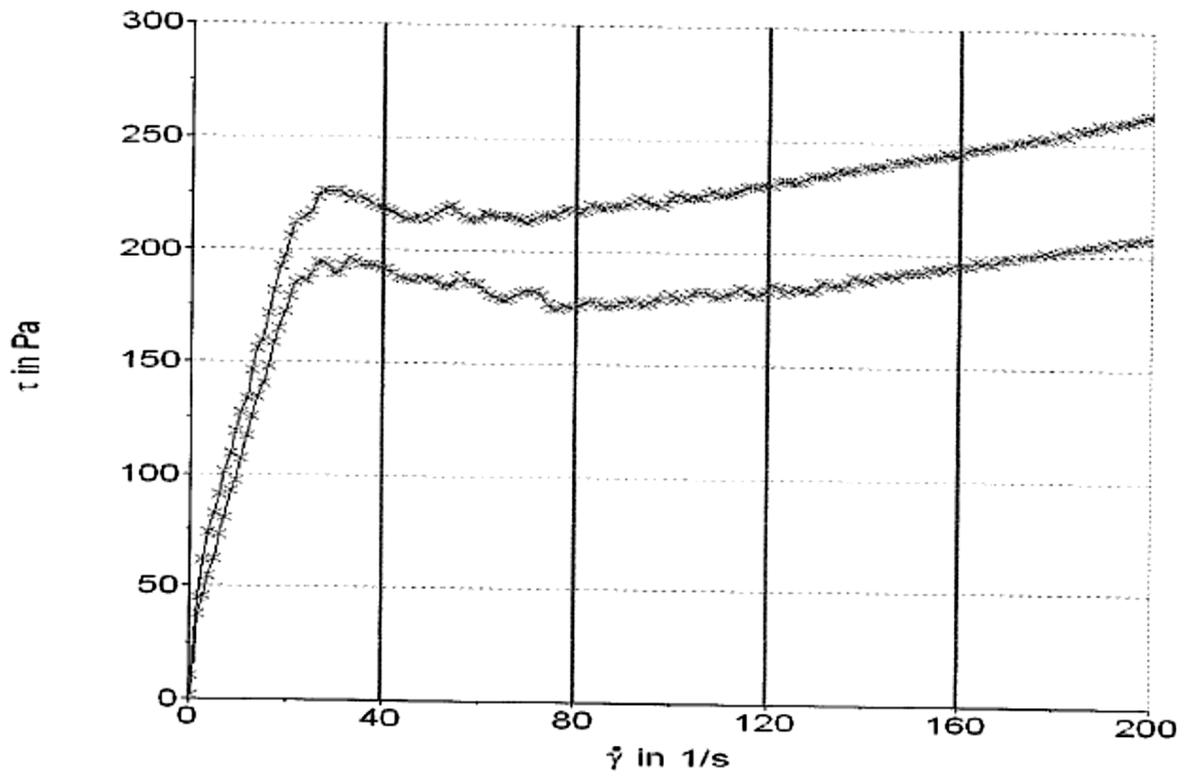


Figura 1