

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 072**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/137** (2006.01)

**A61K 47/10** (2007.01)

**A61K 47/36** (2006.01)

**A61K 47/38** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.07.2012 PCT/IB2012/053683**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.01.2013 WO13011477**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2012 E 12751609 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2018 EP 2753302**

54 Título: **Composición farmacéutica de tapentadol**

30 Prioridad:

**20.07.2011 IN 2063MU2011**

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

**09.05.2019**

73 Titular/es:

**TORRENT PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)  
"Torrent House" Near Dinesh Hall Off Ashram  
Road Ahmedabad 380 009  
Gujarat, IN**

72 Inventor/es:

**NADKARNI, SUNIL, SADANAND;  
ABRAHAM, JAYA;  
KHATRI, KAPIL y  
MITTAL, VIPUL**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 712 072 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 de tapentadol

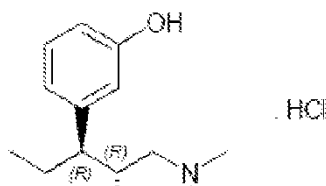
5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tapentadol para su uso en el tratamiento del dolor, aplicándose la composición a la mucosa nasal.

10 Antecedentes de la invención

El tapentadol es 3-[(1R,2R)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol. Una forma particularmente preferida es la sal de hidrocioruro, monohidrocioruro de 3-[(1R,2R)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol. El tapentadol es un fármaco altamente soluble y su solubilidad depende del pH. Se considera como fármaco de clase - I BCS.

15



20

El tapentadol es un analgésico de acción central que tiene actividad tanto de agonista de receptores  $\mu$ -opioides como de inhibición de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina) con una inhibición de la recaptación de serotonina mínima. Este modo de acción doble convierte al tapentadol en particularmente útil en el tratamiento de tanto dolor nociceptivo como dolor neuropático. La evidencia en ensayos clínicos en dolor no de cáncer, dolor relacionado con el cáncer y dolor neuropático agudo y crónico respalda un efecto de economizador de opioides que reduce algunos de los efectos adversos relacionados con los opioides típicos. Específicamente, la reducción en los efectos adversos gastrointestinales que surgen con el tratamiento para el tapentadol en comparación con el agonista de receptores  $\mu$ -opioides puro equianalgésico da como resultado una tolerabilidad y un cumplimiento de la terapia mejorados.

25

La patente estadounidense 6248737 da a conocer el tapentadol y su sal de hidrocioruro. El tapentadol está disponible comercialmente con el nombre comercial NUCYNTA® como comprimido oral de 50 mg, 75mg y 100 mg, indicado para el alivio de dolor agudo de moderado a grave.

30

Cuando el tapentadol se administra por vía oral, experimenta un metabolismo de primer paso extenso, que conduce a conseguir una baja biodisponibilidad (32%). Aproximadamente el 97% del compuesto original se metaboliza. Ninguno de los metabolitos contribuye a la actividad analgésica. La solubilidad en lípidos del tapentadol es de aproximadamente 2,8, que es comparativamente baja. Al ser un analgésico opioide, el tapentadol es útil para el tratamiento del dolor grave, tal como dolor posoperatorio, dolor de cáncer, etc. En tales casos, las náuseas y los vómitos son un problema asociado frecuentemente y por tanto se observa un escaso cumplimiento por parte del paciente con la administración oral. Además, para el tratamiento del dolor penetrante, las formulaciones orales son inadecuadas, ya que necesita al menos 45 minutos para su absorción tras la administración, lo cual no es adecuado en el tratamiento de dolor penetrante, ya que este retardo en la absorción es normalmente más largo que el episodio de dolor penetrante. La concentración sérica máxima de tapentadol normalmente se observa aproximadamente 1,25 horas tras la dosificación oral. El sabor amargo del tapentadol no es agradable para el paciente, lo que eventualmente conduce a un no cumplimiento de la terapia farmacológica.

35

40

Generalmente, se conoce que los opioides muestran una alta variabilidad intersujeto (Clinical pharmacology and therapeutics; 2007; 81; 429-444). Los motivos exactos para tal variabilidad no se han caracterizado aun completamente, pero el polimorfismo genético de receptores opioides, un efecto de especie, un efecto metabólico o un fenómeno relacionado con el placebo pueden ser motivos posibles. Se ha observado que la vía de administración también tiene un gran impacto sobre la variabilidad intersujeto. Se ha observado que la variación de la absorción tras la vía intranasal puede ser mayor que la vía intramuscular o sc (Acta Anaesthesiol Scand 2002; 46; 759-770). Como otros opioides, el tapentadol también tiene una alta variabilidad intersujeto, cuando se administra por vía oral, tal como se facilita en *Tapentadol clinical study report synopsis R331333-PAI-30003 (KF 5503/32)*. Un alto aclaramiento del tapentadol puede ser uno de los motivos de esta alta variabilidad intersujeto.

50

55

Por tanto, existe la necesidad de una forma de dosificación alternativa de tapentadol que supere los problemas anteriores, tales como un sabor amargo, efectos adversos, etc. y además proporcione un rápido inicio de acción con reducción de la variabilidad intersujeto y un cumplimiento por parte del paciente mejorado.

60

El documento WO2005020906 da a conocer una composición opioide intranasal para la gestión del dolor con una biodisponibilidad mejorada y un cumplimiento por parte del paciente mejorado.

El documento US2006110333 da a conocer una composición para la absorción nasal de opioide que comprende carbonato de calcio y/o fosfato de calcio que tiene un tamaño de partícula de hasta 500  $\mu\text{m}$ , con un riesgo menor de desarrollar efectos secundarios en comparación con la vía oral.

El documento US5629011 da a conocer una composición para nasal administración que comprende un metabolito polar de analgésico opioide que consiste en glucurónidos y sulfatos etéreos de analgésicos opioides. El documento US201000227921 da a conocer que el tapentadol está asociado con una alta variabilidad interpaciente y, por tanto, puede carecerse de una respuesta del paciente uniforme. Por tanto, para superar los problemas, se preparan aminoácidos y profármacos de carbamato de péptido de tapentadol.

El documento US2010063148 da a conocer la administración intravenosa de tapentadol.

La técnica anterior no proporciona una forma de dosificación adecuada de tapentadol que enmascare el sabor amargo, siendo de ese modo más apetecible para los pacientes, mientras que al mismo tiempo proporcione un rápido inicio de acción.

Los inventores de las presentes invenciones han descubierto una formulación intranasal de tapentadol, que sorprendentemente supera muchos problemas asociados con una formulación oral, que proporciona una biodisponibilidad comparativa con respecto a la formulación oral y también reduce la variabilidad intersujeto.

Objetos de la invención

Es un objeto de la presente invención superar los inconvenientes de las técnicas anteriores.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) y al menos un portador nasal.

Es aún otro objeto de la presente invención proporcionar un producto farmacéutico que comprenda una composición nasal y un dispositivo dispensador, estando el dispositivo adaptado para administrar la composición a la mucosa nasal.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar un proceso para la preparación de una composición que comprende la etapa de mezclar tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) con al menos un portador nasal.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) y al menos un portador nasal, para su uso en el tratamiento del dolor, aplicándose la composición a la mucosa nasal.

Es otro aspecto de la presente invención proporcionar una composición nasal que comprende tapentadol o su sal farmacéuticamente aceptable y al menos un portador nasal, en combinación con instrucciones para su uso mediante administración nasal.

Es otro aspecto de la presente invención proporcionar una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s), siendo la variabilidad intersujeto en  $T_{\text{max}}$  menos del 50%, preferiblemente menos del 40%, más preferiblemente menos del 30%, lo más preferiblemente menos del 20%, cuando se administra a un mamífero.

Es otro aspecto de la presente invención proporcionar una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s), siendo la variabilidad intersujeto en  $C_{\text{max}}$  menos del 50%, preferiblemente menos del 40%, más preferiblemente menos del 30%, lo más preferiblemente menos del 20%, cuando se administra a un mamífero.

Es otro aspecto de la presente invención proporcionar una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s), siendo la variabilidad intersujeto en AUC menos del 50%, preferiblemente menos del 40%, más preferiblemente menos del 30%, lo más preferiblemente menos del 25%, cuando se administra a un mamífero.

Es otro aspecto de la presente invención proporcionar una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) formulada como líquido, estando caracterizado  $T_{\text{max}}$  por tener una variabilidad intersujeto de menos del 50%, preferiblemente menos del 40%, más preferiblemente menos del 30%, lo más preferiblemente menos del 20%, cuando se administra a un mamífero.

Es otro aspecto de la presente invención proporcionar una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) formulada como líquido, estando caracterizada C<sub>max</sub> por tener una variabilidad intersujeto de menos del 50%, preferiblemente menos del 40%, más preferiblemente menos del 30%, lo más preferiblemente menos del 20%, cuando se administra a un mamífero.

Es otro aspecto de la presente invención proporcionar una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) formulada como líquido, estando caracterizada AUC por tener una variabilidad intersujeto de menos del 50%, preferiblemente menos del 40%, más preferiblemente menos del 30%, lo más preferiblemente menos del 25%, cuando se administra a un mamífero.

Es otro aspecto de la presente invención proporcionar una composición nasal que comprende tapentadol o su sal farmacéuticamente aceptable y al menos un portador nasal, alcanzándose C<sub>max</sub> en menos de 45 minutos cuando se administra a un mamífero.

Es otro aspecto de la presente invención proporcionar una composición nasal que comprende tapentadol o su sal farmacéuticamente aceptable y al menos un portador nasal, siendo el pH de la composición nasal de desde 3,0 hasta 9,0, preferiblemente desde 3,0 hasta 8,0, más preferiblemente de 3,0-7,0 y lo más preferiblemente de 4,0 - 6,0.

Es otro aspecto de la presente invención proporcionar una composición nasal que comprende tapentadol o su sal farmacéuticamente aceptable y al menos un portador nasal, teniendo una dosis unitaria de la composición un volumen de desde 25 µl hasta 150 µl, preferiblemente de 100 µl a 130 µl.

Es aún otro aspecto de la presente invención proporcionar un producto farmacéutico que comprende una composición nasal y un dispositivo dispensador, estando adaptado el dispositivo para administrar la composición a la mucosa nasal.

Es otro aspecto de la presente invención proporcionar un proceso para la preparación de una composición que comprende la etapa de mezclar tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) con al menos un portador nasal.

Fig. 1: Perfil farmacocinético comparativo de formulaciones nasales frente a formulación oral en conejos

#### Descripción detallada de la invención

El término "tapentadol" tal como se usa en el presente documento está definido para significar al menos una forma de tapentadol elegida de base de tapentadol, los enantiómeros ópticamente activos de manera individual de tapentadol, mezclas racémicas de los mismos, metabolitos activos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o un polimorfo de los mismos. Cualquiera de dichas formas puede ser cristalina o amorfa. Las sales farmacéuticamente aceptables de tapentadol según la invención son sales de adición de ácido, seleccionándose el ácido de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido embónico, ácido (2S,3S)-dibenzoiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido sebácico, ácido 1-hidroxinaftoico, ácido fosfórico, ácido L-(+)-tartárico, ácido lisínico, ácido L-lisínico, ácido D-(+)-málico, ácido 4-metilbencenosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido L-(+)-láctico, ácido S-(+)-mandélico, ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido glucónico, ácido L-(+)-ascórbico, ácido ascórbico, ácido palmítico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido hexanoico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido gentísico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido nítrico, ácido orótico, ácido mícico, ácido algínico y ácido acesulfámico, ácido nicotínico, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido hipúrico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido malónico, ácido málico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido cítrico, ácido láctico. Preferiblemente se usa sal de adición de ácido clorhídrico de tapentadol para la presente invención y cualquier realización de la misma.

El término "composición líquida" tal como se usa en el presente documento se define como una disolución, suspensión o dispersión.

El término "inhibidor del crecimiento cristalino" tal como se usa en el presente documento se define como un agente que facilita la formación de una composición nasal homogénea de tapentadol.

El término "variabilidad intersujeto" tal como se usa en el presente documento se define como la variabilidad en la respuesta que se produce entre sujetos en un experimento o en una población de pacientes o en un grupo de personas, a las que se les administra un fármaco o una composición. La variabilidad intersujeto se representa en forma de coeficiente de variación.

El término "mamífero" tal como se usa en el presente documento se define como un ser humano o un animal, tal como monos, primates, perros, gatos, caballos, vacas, conejo y similares.

El uso de los términos “un” y “una” y “el/la” y referencias similares en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) deben interpretarse como que cubren tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga claramente mediante el contexto.

El experto en la técnica conoce ampliamente que además de muchos factores, la solubilidad en lípidos desempeña un papel crucial en la absorción de un fármaco a través de la mucosa nasal. Los fármacos con una alta lipofili-  
 5 tienen una mayor tendencia a ser absorbidos a través de mucosa nasal en comparación con una absorción casi despreciable de los fármacos de baja lipofili-  
 10 dad. Se ha sometido a prueba que las formulaciones intranasales de fármacos de baja lipofili-  
 dad, tal como la morfina, proporcionan menos biodisponibilidad en comparación con la administración intravenosa, cuando se administra en forma de disolución. Por tanto, se requiere que se administren con un agente tal como quitosano, que proporciona un tiempo mayor para el transporte del fármaco a través de la membrana nasal, antes de aclararse la formulación mediante el mecanismo de aclaramiento mucociliar.

15 Sorprendentemente, se ha encontrado que la composición nasal de tapentadol puede prepararse según la presente invención teniendo una buena absorción y biodisponibilidad en comparación con la composición oral a pesar de su baja solubilidad en lípidos.

La composición nasal de tapentadol de la presente invención proporciona un rápido inicio de acción en comparación con la vía oral. La  $C_{max}$  puede alcanzarse en un periodo de tiempo más corto en comparación con la vía oral.

El tapentadol es un fármaco de alto aclaramiento ( $Cl = 1468 \pm 122$  ml/min) y por consiguiente presenta una baja biodisponibilidad oral (Eur. J. Drug Met and Pharmacokinetics; 2007; 32; 163-169). Este alto aclaramiento da como  
 25 resultado una variabilidad interpaciente amplia en concentraciones plasmáticas de fármaco (la desviación estándar relativa en  $C_{max}$  es del 46%) Sorprendentemente, se encuentra que la variabilidad intersujeto es menor con la formulación intranasal de tapentadol en comparación con la formulación oral.

La administración terapéutica de tapentadol requiere una alta dosis de fármaco para la administración nasal. Es difícil formular una composición nasal de tapentadol ya que cada dosis individual tiene que tener una limitación de volumen (la limitación de volumen máximo es de 150 µl/orificio nasal) de modo que la entrega de dosis objetivo pueda conseguirse sin provocar irritación. La limitación de volumen es un factor importante a la hora de considerar la administración nasal; si el volumen supera la limitación de volumen máximo, la formulación drenará por la faringe o puede salir por los orificios nasales; a la inversa, si la formulación es significativamente menor que la limitación de volumen máximo, se requerirá una alta concentración de tapentadol para conseguir la dosis objetivo, lo que conducirá eventualmente a una alta osmolalidad y provoca irritación en la cavidad nasal. La presente invención proporciona una composición nasal, en la que una dosis unitaria de la composición tiene un volumen de desde 25 µl hasta 150 µl, preferiblemente de 100 µl a 130 µl.

Se observa que un aumento en la concentración del tapentadol en la disolución conduce a la formación de cristales, cuando se almacena durante una duración prolongada (durante más de 3 días). Esto hace que la formulación no sea homogénea y por tanto no sea adecuada para la administración nasal. Este crecimiento cristalino puede conducir además a un efecto terapéutico alterado del fármaco. La presente invención supera este problema proporcionando una composición, en la que no se observa tal crecimiento cristalino en la composición que comprende una alta concentración de fármaco, cuando se almacena durante una duración prolongada.

La presente invención es para proporcionar una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) y al menos un portador nasal.

La presente invención es para proporcionar una composición nasal que comprende hidrocloreto de tapentadol y al menos un portador nasal.

Un portador nasal según la presente invención puede seleccionarse del grupo que consiste en agente de tamponamiento, agente de isotonicidad, conservante, potenciador de la permeación, estabilizador, solubilizador, agente quelante, antioxidante, agente mucoadhesivo, agente modificador de la viscosidad, humectantes, edulcorante, agente enmascarador del sabor, disolventes, codisolventes, agente de gelificación *in situ*, tensioactivo, polímero, agente espesante, lubricante, agente de carga, colorante, aceite, fosfolípidos y agente aromatizante.

Otra realización de la presente invención proporciona una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) y al menos un portador nasal, estando formulada la composición como una composición líquida.

Otra realización de la presente invención proporciona una composición nasal que comprende hidrocloreto de tapentadol y al menos un portador nasal, estando formulada la composición como una composición líquida.

Otra realización de la presente invención proporciona una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) y al menos un portador nasal, estando formulada la composición como una composición líquida, y estando la composición líquida en forma de disolución acuosa.

- 5 Otra realización de la presente invención proporciona una composición nasal que comprende hidrocloreto de tapentadol y al menos un portador nasal, estando formulada la composición como una composición líquida, y estando la composición líquida en forma de disolución acuosa.

- 10 Otra realización de la presente invención proporciona una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) y al menos un portador nasal seleccionado del grupo que consiste en agente de tamponamiento, agente de isotonicidad, conservante, potenciador de la permeación, estabilizador, agente quelante, antioxidante, agente mucoadhesivo, agente modificador de la viscosidad, humectantes, edulcorante, agente enmascarador del sabor, disolventes, codisolventes, agente espesante, solubilizador, agente aromatizante y tensioactivo, estando formulada la composición como una composición líquida.

- 15 Otra realización de la presente invención proporciona una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) y al menos un portador nasal formulada como una composición líquida, y formando dicha composición un gel *in situ* tras la administración nasal.

- 20 Otra realización de la presente invención proporciona una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) y al menos un portador nasal seleccionado del grupo que consiste en agente de gelificación *in situ*, agente mucoadhesivo, polímero, humectante, agente de tamponamiento, estabilizador, tensioactivo, conservante, agente espesante, disolventes, codisolventes, potenciador de la permeación, agente quelante, agente modificador de la viscosidad, edulcorante, agente enmascarador del sabor, solubilizador, agente aromatizante y agente de isotonicidad, formulada como una composición líquida, y formando dicha composición un gel *in situ* tras la administración nasal.

- 25 Otra realización de la presente invención proporciona una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) y al menos un portador nasal, estando formulada la composición como una composición en gel.

- 30 Otra realización de la presente invención proporciona una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s), polímero y al menos un portador nasal seleccionado del grupo que consiste en agente mucoadhesivo, agente modificador de la viscosidad, humectante, agente quelante, agente de tamponamiento, disolventes, codisolventes, potenciador de la permeación, edulcorante, agente de enmascaramiento del sabor, solubilizador, agente aromatizante, tensioactivo, conservante y estabilizador, estando formulada la composición como composición en gel.

- 35 Otra realización de la presente invención proporciona una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) y al menos un portador nasal, estando formulada la composición como composición en polvo.

- 40 Otra realización de la presente invención proporciona una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) y al menos un portador nasal seleccionado del grupo que consiste en agente mucoadhesivo, lubricante, conservante, potenciador de la permeación, edulcorante, agente de enmascaramiento del sabor, agente aromatizante, agente de carga y colorante, estando formulada la composición como composición en polvo.

- 45 Otra realización de la presente invención proporciona una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) y al menos un portador nasal, estando formulada la composición como composición en micro/nanoemulsión.

- 50 Otra realización de la presente invención proporciona una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s), aceite y al menos un portador nasal seleccionado del grupo que consiste en disolvente polar, codisolvente, tensioactivo, agente mucoadhesivo, agente de tamponamiento, agente de isotonicidad, potenciador de la permeación, agente quelante, agente modificador de la viscosidad, agente enmascarador del sabor, solubilizador, conservante, agente aromatizante, estabilizador y edulcorante, estando formulada la composición como composición en micro/nanoemulsión.

- 55 Otra realización de la presente invención proporciona una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) y al menos un portador nasal, estando formulada la composición como una composición liposomal.

- 60 Otra realización de la presente invención proporciona una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s), fosfolípidos y opcionalmente al menos un portador nasal seleccionado del grupo que consiste en antioxidante, agente quelante, agente de tamponamiento, conservante, agente

mucoadhesivo, agente de enmascaramiento del sabor, agente modificador de la viscosidad, agente de isotonicidad, agente aromatizante y edulcorante, estando formulada la composición como una composición liposomal.

La presente invención es para proporcionar una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) y al menos un portador nasal, y siendo el pH de la composición nasal de desde 3,0 hasta 9,0, preferiblemente desde 3,0 hasta 8,0, más preferiblemente de 3,0-7,0 y lo más preferiblemente de 4,0-6,0.

Otra realización de la presente invención proporciona una composición nasal que comprende hidrocloreuro de tapentadol y al menos un portador nasal formulada como una composición líquida, y siendo el pH de dicha composición de desde 3,0 hasta 9,0, preferiblemente desde 3,0 hasta 8,0, más preferiblemente de 3,0-7,0 y lo más preferiblemente de 4,0-6,0.

Otra realización de presente invención proporciona una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) y al menos un inhibidor del crecimiento cristalino.

Otra realización de presente invención proporciona una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) y al menos un agente modificador de la viscosidad, siendo la viscosidad de dicha formulación igual a o menor de 100 cps, preferiblemente igual a o menor de 50 cps, lo más preferiblemente igual a o menor de 30 cps.

Otra realización de la presente invención proporciona una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) y un conservante. Preferiblemente, el conservante es cloruro de benzalconio. La invención también proporciona una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s), cloruro de benzalconio y cloruro de sodio.

Otra realización de la presente invención proporciona una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s), un conservante, al menos un portador nasal y un edulcorante. Preferiblemente, el conservante es cloruro de benzalconio. Preferiblemente, el edulcorante es sucralosa o neotamo. Preferiblemente, el portador nasal es hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa sódica o una mezcla de las mismas. La invención también proporciona una composición nasal que comprende hidrocloreuro de tapentadol, cloruro de benzalconio, cloruro de sodio y sucralosa o neotamo. La composición puede comprender además un humectante (por ejemplo sorbitol), y/o un portador nasal adicional seleccionado de un polímero, un agente mucoadhesivo y un agente modificador de la viscosidad. La composición puede comprender además un tensioactivo tal como copolímero de polioxietileno-polioxipropileno. La invención proporciona además una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s), hidroxipropilmetilcelulosa de sorbitol, sucralosa, copolímero de polioxietileno-polioxipropileno y cloruro de benzalconio.

Otra realización de la presente invención proporciona una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s), un conservante y un humectante. Preferiblemente, el conservante es cloruro de benzalconio. Preferiblemente, el humectante es sorbitol o polietilenglicol. La composición puede comprender un portador nasal adicional seleccionado de un agente de gelificación *in situ*, un agente espesante y un agente mucoadhesivo, tal como pectina genu y/o alginato de sodio. La invención también proporciona una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s), pectina genu, alginato de sodio, sorbitol y cloruro de benzalconio.

Otra realización de la presente invención proporciona una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s), un conservante, un humectante y un disolvente. La composición también puede comprender un edulcorante, tal como sucralosa o neotamo. Preferiblemente, el conservante es cloruro de benzalconio. Preferiblemente, el humectante es sorbitol o polietilenglicol. Preferiblemente, el disolvente es propilenglicol. La composición puede comprender un portador nasal adicional seleccionado de un antioxidante y un estabilizador, tal como butilato de hidroxitolueno. La invención también proporciona una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s), polietilenglicol, propilenglicol, butilato de hidroxitolueno y sucralosa.

Otra realización de la presente invención proporciona una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s), al menos un portador nasal y un inhibidor del crecimiento cristalino. Preferiblemente, el inhibidor del crecimiento cristalino es copolímero de polioxietileno-polioxipropileno. Preferiblemente, el portador nasal es hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa sódica o una mezcla de las mismas.

La composición nasal que comprende tapentadol, o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s), según la presente invención, proporciona biodisponibilidad en comparación con la composición oral de tapentadol. Al ser un fármaco con baja lipofiliadad, se espera que el tapentadol tenga una mala absorción a través de la membrana mucosa y por tanto una baja biodisponibilidad. Sorprendentemente, se ha encontrado que una composición nasal según la presente invención proporciona una biodisponibilidad equivalente a su composición oral.

La invención también proporciona un producto farmacéutico que comprende una composición nasal tal como se describe en el presente documento y un dispositivo dispensador, estando adaptado el dispositivo para administrar la composición a la mucosa nasal. Por ejemplo, el dispositivo puede comprender una bomba nasal de modo que el producto está en forma de una pulverización nasal. Alternativamente, el dispositivo puede comprender otro aplicado nasal adecuado. El producto farmacéutico puede comprender además instrucciones de uso, por ejemplo, en forma de un folleto o una etiqueta.

Otra realización de la presente invención proporciona una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) para el tratamiento del dolor y en particular dolor agudo. La composición nasal es según una cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento.

También se proporciona el uso de una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) en el tratamiento de dolor agudo. La composición nasal es según una cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento.

Se proporciona adicionalmente un método de tratamiento del dolor, y particularmente dolor agudo, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s). La composición nasal es según una cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento.

El dolor agudo según la presente invención se selecciona de, pero no se limita a, dolor de cáncer penetrante, dolor dental o dolor asociado con los estados médicos que incluyen cirugías ambulatorias, apendicectomía, colecistectomía, fijación por clavos, fijación por placas, fijación de un hueso fracturado, vendaje para quemaduras, vendaje para yeyunostomía y vendaje para heridas.

Otra realización de la presente invención proporciona un proceso para la preparación de una composición nasal que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) y al menos un portador nasal. El proceso comprende la etapa de mezclar tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) con al menos un portador nasal.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición nasal que comprende del 1 al 50% p/p de tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s), Preferiblemente, del 5 al 50% de tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s), más preferiblemente del 5 al 40% de tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s), lo más preferiblemente del 5 al 30% de tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s).

En otra realización, la presente invención proporciona una composición nasal que comprende tapentadol, alcanzando dicha composición la C<sub>max</sub> en un periodo que oscila entre 5 y 45 minutos, preferiblemente entre 7 y 30 minutos, más preferiblemente entre 7 y 20 minutos cuando se administra a un mamífero.

La composición nasal según la presente invención proporciona menos variabilidad intersujeto en comparación con la formulación oral, cuando se administra a un mamífero. La variabilidad intersujeto en T<sub>max</sub>, AUC y C<sub>max</sub> es preferiblemente menos de aproximadamente el 50%, preferiblemente menos del 40%, más preferiblemente menos del 30%, lo más preferiblemente menos del 25%. La variabilidad intersujeto en T<sub>max</sub> y C<sub>max</sub> es preferiblemente menor del 20%.

### **Composición líquida**

La composición nasal de la presente invención puede formularse como una composición líquida que puede ser de disolución acuosa o no acuosa, preferiblemente disolución acuosa. El pH de la composición líquida nasal está dentro de un intervalo de 3,0 a 9,0, preferiblemente desde 3,0 hasta 8,0, más preferiblemente desde 3,0 hasta 7,0 y lo más preferiblemente de 4,0-6,0. La composición nasal también comprende al menos un portador nasal.

El portador nasal usado en la composición líquida se selecciona de agente de tamponamiento, agente de isotonicidad, conservante, potenciador de la permeación, estabilizador, solubilizador, agente quelante, antioxidante, agente mucoadhesivo, agentes modificadores de la viscosidad, humectantes, edulcorantes, agentes enmascaradores del sabor, disolventes, codisolventes, agente espesante, agente aromatizante o tensioactivo. Dicha composición de la presente invención también incluye diluyentes. Un diluyente adecuado incluye diluyentes acuosos o no acuosos o una combinación de los mismos.

### **Composición en gel**

La composición nasal de la presente invención puede formularse como composición en gel de tapentadol para la administración nasal para aumentar el tiempo de residencia del fármaco en la mucosa nasal para producir la absorción completa del fármaco.

Un portador nasal usado en la composición en gel se selecciona de agente mucoadhesivo, agente modificador de la viscosidad, agente aromatizante, potenciador de la permeación, edulcorante, agente de enmascaramiento del sabor, solubilizador, humectante, agente quelante, agente de tamponamiento, disolventes, codisolventes, tensioactivo, conservante, estabilizador y polímero. El pH de la composición en gel nasal está dentro de un intervalo de 3,0 a 9,0, preferiblemente desde 3,0 hasta 8,0, más preferiblemente desde 3,0 hasta 7,0 y lo más preferiblemente de 4,0-6,0.

#### Composición en gel *in situ*

La formulación nasal de la presente invención puede formularse como composición líquida que forma un gel tras la administración nasal, puede ser hidrogel o organogel, preferiblemente hidrogel, que aumenta el tiempo de residencia de fármaco para proporcionar una mejor absorción del fármaco a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, por tanto puede reducir la frecuencia de dosificación. Esta composición estará en forma de disolución en condiciones ambientales, que formará un gel en contacto con la mucosa nasal. La composición consiste en tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) solubilizado/a(s) en un medio acuoso/no acuoso que contiene agente(s) mucoadhesivo(s). La composición puede contener humectantes para tener un efecto calmante sobre la mucosa.

El pH de la composición en gel *in situ* nasal está en el intervalo de 3,0 a 9,0, preferiblemente desde 3,0 hasta 8,0, más preferiblemente desde 3,0 hasta 7,0 y lo más preferiblemente de 4,0-6,0. La composición preferida se aplica por vía nasal como composición citoadhesiva o mucoadhesiva que tendrá o bien propiedades bioadhesivas termosensibles o sensibles a sistemas de gelación ionotrópica, de gelación desencadenada por agua/liotrópicos o al pH o cualquier combinación de las mismas.

Un portador nasal usado en la composición en gel *in situ* se selecciona de agente de gelificación *in situ*, agente mucoadhesivo, humectantes, agente espesantes, potenciador de la permeación, agente quelante, agente aromatizante, agente modificador de la viscosidad, edulcorante, agente enmascarador del sabor, solubilizador, conservante, agente quelante, estabilizador, tensioactivo, disolventes, codisolventes y agente de tamponamiento.

#### Composición en polvo

La composición nasal de la presente invención puede formularse como una composición en polvo que tiene una capacidad de absorción de fármaco a través de la mucosa nasal mejorada. Más específicamente, la presente invención se refiere a una composición en polvo para la administración nasal que presenta una concentración en sangre máxima alta usando tapentadol que tiene un tamaño de partícula específico. La composición puede contener solo tapentadol o junto con un portador nasal.

El portador nasal usado en la composición en polvo se selecciona de agente mucoadhesivo, lubricantes, potenciador de la permeación, agente aromatizante, edulcorante, agente de enmascaramiento del sabor, diluyentes o agente de cargas y/o conservante.

Según la presente invención, el tamaño medio de partícula del fármaco formulado en forma en polvo es de menos de 300 micras, preferiblemente menos de 200 micras, lo más preferiblemente en el intervalo de 0,5 a 150 micras.

#### Composición en micro/nanoemulsión

La composición nasal de la presente invención puede formularse como composición en micro/nanoemulsión de tapentadol para la administración nasal que tiene una capacidad de absorción de fármaco a través de la mucosa nasal mejorada. La emulsión comprende una fase acuosa, una fase oleosa y tensioactivo para estabilizar la emulsión. La fase oleosa comprende ésteres de ácido grasos y el tensioactivo es principalmente hidrófilo.

La composición en micro/nanoemulsión no está limitada a ningún pH particular. Sin embargo, generalmente para la administración nasal se prefería un pH ligeramente ácido. Se prefieren los intervalos de pH de entre aproximadamente 3,0 y 9,0. Más preferiblemente, el pH oscila entre 3,0 y 8,0, lo más preferiblemente entre 3,0 y 7,0 y lo más preferiblemente entre 4,0-6,0.

El portador nasal usado en la composición en micro/nanoemulsión se selecciona de disolventes, tensioactivo, agente mucoadhesivo, agente de isotonicidad, potenciador de la permeación, agente quelante, agente aromatizante, agente modificador de la viscosidad, agente enmascarador del sabor, solubilizador, agente de tamponamiento, edulcorante y aceite.

#### Composición liposomal

La composición nasal de la presente invención puede formularse como composición liposomal de tapentadol para la administración nasal incluye fosfolípidos, la composición puede contener otros excipientes para potenciar la vida útil en almacenamiento de la composición liposomal.

La composición liposomal no está limitada a ningún pH particular. Sin embargo, para la administración nasal se preferirá generalmente un pH ligeramente ácido. Se prefieren los intervalos de pH de desde aproximadamente 3,0 hasta 9,0. Más preferiblemente el pH oscila entre 3,0 y 8,0, lo más preferiblemente entre 3,0 y 7,0 y lo más preferiblemente entre 4,0-6,0.

El portador nasal usado en la composición liposomal se selecciona de antioxidantes, agente de tamponamiento, agente quelantes, conservante, agente modificador de la viscosidad, agente de isotonicidad, agente aromatizante, edulcorante y fosfolípidos.

En algunas realizaciones de la presente invención, la composición contiene un(os) diluyente(s). Los ejemplos de diluyente acuoso incluyen, pero no se limitan a, solución salina, agua, dextrosa o combinaciones de las mismas. Los diluyentes no acuosos incluyen, pero no se limitan a, alcoholes, particularmente polihidroalcoholes tales como propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y aceites vegetales y minerales. Estos diluyentes acuosos y/o no acuosos pueden añadirse en diversas concentraciones y combinaciones para formar disoluciones, suspensiones, emulsiones de aceite en agua o emulsiones de agua en aceite.

En algunas realizaciones de la presente invención, la composición comprende disolvente(s) que puede(n) ser acuoso(s) o no acuoso(s), polar(es) o no polar(es). Los ejemplos de disolvente incluyen, pero no se limitan a, agua purificada, agua para inyección, alcoholes alifáticos, alcoholes polihidroxilados, butanol, glicoles, tales como propilenglicol, o alcoholes de cadena media, aminas, o ácidos, solución salina, poliglicoles, lauril-B-iminodipropionato de sodio (Monateric™ 1188M), alquilpoliglucósidos (Atlox AL-2575), fosfato de decet-4 (Monafax™ 1214), éster de benzoato no volátil (Prifer™ 6813), glicerina y similares o mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones de la presente invención, la composición contiene un conservante que se elige en cantidades que conservan la composición, pero no provocan una irritación de la mucosa nasal. Los conservantes adecuados para su uso en algunas realizaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, benzoato de sodio, metil-, etil-, propil- o butilparabeno, alcohol bencílico, alcohol feniletílico, cloruro de bencetonio, clorobutanol, sorbato de potasio o una combinación de los mismos. Un conservante preferido es cloruro de benzalconio.

En algunas realizaciones de la presente invención, la composición está libre de conservantes. Tal como se usa en el presente documento, libre de conservantes incluye una composición que no contiene ningún conservante.

En algunas realizaciones de la presente invención, la composición contiene un agente de tamponamiento, se elige en cantidades que preferiblemente no irritan la mucosa nasal. El agente de tamponamiento incluye un agente que ajuste los cambios de pH. Los agentes de tamponamiento preferidos para su uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, sales de citrato, acetato, o fosfato. Los agentes de tamponamiento más preferidos se seleccionan de citrato de sodio, acetato de sodio, fosfato de sodio y/o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones de la presente invención, la composición contiene un(os) agente(s) de gelificación *in situ*. Los ejemplos de agente(s) de gelificación *in situ* incluyen, pero no se limitan a, copolímero de polioxietileno-polioxipropileno (poloxámero, Pluronic), copolímero de dibloque PEO-PLLA, copolímero de tribloque PEG-PLGA-PEG, matriz de membrana (Matrigel), látex de acetofalato de celulosa, pectinas, alginato de sodio, polímeros poliacrílicos como carbopoles, goma gellan y similares, o bien solos o bien en cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones de la presente invención, la composición contiene un(os) agente(s) espesante(s). Los ejemplos de agente espesante incluyen, pero no se limitan a, CMC, HPMC, alginato de sodio, colágeno, gelatina, y ácido hialurónico, polímeros poliacrílicos como Carbopol, goma gellan (Gelrite), y xiloglucano solos o en combinación.

En algunas realizaciones de la presente invención, la composición contiene aceite. Los ejemplos de aceite incluyen, pero no se limitan a, aceite de hígado de bacalao, aceite de lanolina, aceite de visón, aceite reloj anaranjado y aceite de hígado de tiburón, aceite de almendra, aceite de huesos de albaricoque, aceite de aguacate, aceite de ricino, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de onagra, aceite de jojoba, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja y aceite de germen de trigo, oleoilglicéridos de macrogol-6 (Labrafil® M 1944 CS), linoleoilglicéridos de macrogol-6 (Labrafil® M 2125 CS), lauroilglicéridos de macrogol-6 (Labrafil® M 2130 CS), dicaprilcaprato de propilenglicol (Labrafac™), triglicéridos de cadena media (Lipophile WL 1349), dicaprilcaprato de propilenglicol (Labrafac™ PG), glicéridos caprílicos/cápricos de polioxietileno (6) (Acconon CC-6), ésteres de poliglicerol de ácido oleico (Caprol MPGO), monocaprilato de glicerilo (Capmul MCM) y algunos aceites de silicona, solos o en combinación.

En algunas realizaciones de la presente invención, la composición contiene un tensioactivo. Los ejemplos de tensioactivo incluyen, pero no se limitan a, ésteres de ácido graso de polioxietileno-sorbitano (Tween), polietileno-polipropilenglicoles, estearatos de polioxietileno, alquil éteres de polioxietileno, por ejemplo, monolauril éter de polioxietileno, éteres de alquilfenilpolioxietileno (Triton-X), copolímero de polioxietileno-polioxipropileno (poloxámero, Pluronic), y dodecilsulfato de sodio (SDS), solos o en combinación. Cuando se emplean uno o más tensioactivos, la

cantidad de tensioactivo presente en las composiciones de la invención variará dependiendo del tensioactivo particular elegido, el modo de administración particular (por ejemplo gota o pulverización) y el efecto deseado.

5 En algunas realizaciones de la presente invención, la composición contiene un(os) codisolvente(s). El ejemplo de codisolvente incluye, pero no se limita a, alcohol bencílico, butanol, glicoles, alcoholes de cadena C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>, aminas, ácidos, solución salina y poliglicoles.

10 En algunas realizaciones de la presente invención, la composición contiene un(os) agente(s) mucoadhesivo(s). Los ejemplos de agente mucoadhesivo incluyen, pero no se limitan a, tales como polímeros poliacrílicos como carbopoles, policarbófilo, carboximetilcelulosa, MCC, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, poloxámeros, pectina, gomas xantana, alginatos, gelatina solos o en cualquier combinación de los mismos.

15 En algunas realizaciones de la presente invención, la composición contiene agente(s) de isotonicidad. Los ejemplos de agente de isotonicidad incluyen, pero no se limitan a, cloruro de sodio (NaCl), cloruro de potasio, azúcares y alcoholes de azúcar tales como glucosa, dextrosa, sacarosa, manitol, glicerol y cualquier componente del grupo de aminoácidos, solos o en cualquier combinación de los mismos.

20 En algunas realizaciones de la presente invención, la composición contiene un(os) potenciador(es) de la permeación. Los ejemplos de potenciador de la permeación incluyen, pero no se limitan a, ácido graso, glicérido de cadena media, tensioactivo, detergente esteroideo, acilcarnitina, alcanoilcolina, succinonato de d-alfa-tocoferilo de polietilenglicol 1000 (vitamina E TPGS), hidroxistearato de macrogol (15) (Solutol HS 15), aminoácido N-acetilado, ésteres, sales y derivados de los mismos solos o en cualquier combinación de los mismos.

25 En algunas realizaciones de la presente invención, la composición contiene un(os) agente(s) modificador(es) de la viscosidad. Los ejemplos de agente modificador de la viscosidad incluyen, pero no se limitan a, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, carragenanos, polímeros poliacrílicos como carbopol, polietilenglicol, o polivinilpirrolidona reticulada, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, colágeno, gelatina y ácido hialurónico, solos o en cualquier combinación de los mismos.

30 En algunas realizaciones de la presente invención, la composición contiene un(os) polímero(s). Los ejemplos de polímeros incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, y carboximetilcelulosa sódica, celulosa cristalina, α-celulosa, PVP, carboximetilcelulosa sódica reticulada, almidón reticulado, gelatina, caseína, goma tragacanto, goma xantana, quitina, carbopol, poloxámero (Pluronic), copolímero de dibloque PEO-PLLA, copolímero de tribloque PEG-PLGA-PEG, matriz de membrana (Matrigel), látex de acetato de celulosa, pectinas, alginato de sodio, goma gellan solos o en cualquier combinación de los mismos.

35 En algunas realizaciones de la presente invención, la composición contiene un(os) estabilizador(es). Los ejemplos de estabilizadores incluyen, pero no se limitan a, aminoácidos tales como lisina, fenilalanina, leucina y similares, azúcares incluyendo rafinosa, inulina y similares, alfa-tocoferol, ácido ascórbico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, monotioglicerol, ácido propiónico, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, metabisulfito de potasio, sulfito de sodio, ácido tartárico y vitamina E.

40 En algunas realizaciones de la presente invención, la composición contiene un(os) agente(s) quelante(s). Los ejemplos de agente quelante incluyen, pero no se limitan a, EDTA, ácidos policarboxílicos y sales de los mismos, tal como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido málico y similares; polifosfatos y sales de los mismos, tal como polifosfatos con n=2 o más; copolímeros de polímeros carboxílicos tales como copolímero de PVM/MA (Gantrez); copolímeros de polímeros de fosfato y sales de los mismos, solos o en cualquier combinación de los mismos.

45 En algunas realizaciones de la presente invención, la composición contiene un(os) humectante(s), preferiblemente humectante(s) acuoso(s). Los ejemplos de humectantes acuosos incluyen, pero no se limitan a, PEG, glicerol, sorbitol, sacarosa, manitol, xilitol, maltitol, polioles poliméricos como polidextrosa, o extractos naturales como Quillaia, ácido láctico o urea, solos o en cualquier combinación de los mismos.

50 En algunas realizaciones de la presente invención, la composición contiene un edulcorante. El edulcorante se selecciona del grupo que comprende aspartamo, sacarina sódica, acesulfamo potásico, azúcar invertido secado, dextrosa, glucosa, fructosa, galactosa, levulosa, maltosa, neotamo, sucralosa, neotamo y mezclas de los mismos. Un edulcorante preferido es sucralosa. Otro edulcorante preferido es neotamo.

55 En algunas realizaciones de la presente invención, la composición contiene un antioxidante. Los ejemplos de antioxidante(s) incluyen, pero no se limitan a, alfa-tocoferol, ácido ascórbico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, monotioglicerol, ácido propiónico, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, metabisulfito de potasio, sulfito de sodio, ácido tartárico o vitamina E, solos o en cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones de la presente invención, la composición contiene un agente de enmascaramiento del sabor. Los ejemplos de agente(s) de enmascaramiento del sabor incluyen, pero no se limitan a, sucralosa, polímero de metacrilato de dimetilaminoetilo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, gelatina, carboximetilcelulosa

5 sódica, aspartamo, sacarina sódica, acesulfamo potásico, neotamo, metilcelulosa, polietilenglicol solos o en cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones de la presente invención, la composición nasal contiene un lubricante. Los ejemplos de lubricante(s) incluyen, pero no se limitan a, estearato de aluminio, estearato de sodio, estearilfumarato de sodio,

10 polietilenglicol solos o en cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones de la presente invención, la composición nasal contiene un agente de carga. Los ejemplos de agente(s) de carga incluyen, pero no se limitan a, manitol, sorbitol, lactosa, maltosa, dextrosa, sacarosa, maltodextrina, almidón de maíz, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina,

15 hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica solos o en cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones de la presente invención, la composición contiene un colorante. Los ejemplos de colorante(s) incluyen, pero no se limitan a, rojo n.º 2, D&C AZUL N.º 1,2,6, D&C AMARILLO N.º 10, 5,6, D&C AMARILLO N.º 6 LAKE, FD&C amarillo n.º 5 solos o en cualquier combinación de los mismos.

20

En algunas realizaciones de la presente invención, la composición contiene un fosfolípido. Los ejemplos de fosfolípido(s) incluyen, pero no se limitan a, fosfatidilcolina (PC), fosfatidilglicerol (PG), fosfatidilinositol (PI), ácido fosfatídico (PA), fosfatidilserina (PS), o mezclas, estearilamina (SA), colesterol, dilaurilfosfatidilcolina (DLPC), dimiristolfosfatidilcolina (DMPC), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dilaurilfosfatidilglicerol (DLPG), dimiristolfosfatidilglicerol (DMPG), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), dioleoilfosfatidilglicerol (DOPG), dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE), sulfato de colesterol y similares, solos o en cualquier combinación de los

25 mismos.

En algunas realizaciones de la presente invención, la composición contiene un agente aromatizante. Los ejemplos de agente aromatizante(s) incluyen, pero no se limitan a, aroma de anís, aroma de manzana, aroma de albaricque, aroma de plátano, aroma de cáscara amarga, aroma de menta fresca, aroma de cítrico, aroma de naranja, aroma de mentol, aroma de menta, aroma de menta piperita solos o en cualquier combinación de los mismos.

30

En algunas realizaciones de la presente invención, la composición contiene un solubilizador. Los ejemplos de solubilizador incluyen, pero no se limitan a, succinato de d-alfa tocoferilo de polietilenglicol 1000 (vitamina E TPGS), hidroxiestearato de macrogol (15) (Solutol HS 15), copolímero de polioxietileno-polioxipropileno (poloxámero, Pluronic), copolímero de dibloque de PEO-PLLA, copolímero de tribloque de PEG-PLGA-PEG, ciclodextrinas, hidroxipropil-betadex, derivados de aceite de ricino de polioxietileno, povidona, sulfobutil éter-b-ciclodextrina, tricaprilina, trioleína, monoestearato de glicerilo, ésteres de sorbitano (ésteres de ácido graso de sorbitano), ésteres de ácido graso de polioxietileno solos o en combinación de los mismos.

35 40

En algunas realizaciones de la presente invención, la composición contiene inhibidor del crecimiento cristalino. Los ejemplos de inhibidor del crecimiento cristalino incluyen, pero no se limitan a, polisorbato 80, polisorbato 20 o hidroxiesterato de macrogol-15, lo más preferiblemente copolímero de polioxietileno-polioxipropileno o en combinación de los mismos.

45

La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse a través de una pulverización nasal o cualquier aplicados nasal adecuado. La composición nasal puede estar en un envase de múltiples dosis o un envase de una dosis unitaria, preferiblemente en un envase de múltiples dosis.

50

Esta memoria descriptiva también hace uso de las siguientes abreviaturas:

|      |                                  |
|------|----------------------------------|
| CMC  | carboximetilcelulosa             |
| HPMC | hidroxipropilmetilcelulosa       |
| MCC  | celulosa microcristalina         |
| PVP  | polivinilpirrolidona             |
| PEO  | poli(óxido de etileno)           |
| PLLA | poli-L-lactida                   |
| PEG  | polietilenglicol                 |
| PLGA | poli(ácido láctico-co-glicólico) |
| EDTA | ácido etilendiaminotetraacético  |

La invención se ilustrará adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, sin embargo, sin restringir su alcance a estas realizaciones.

55

### Ejemplo 1

| N.º de serie | Componentes                | Intervalo de concentración (p/p) |
|--------------|----------------------------|----------------------------------|
| 1            | Hidrocloruro de tapentadol | 5-50%                            |
| 2            | Cloruro de sodio           | 0,5-2%                           |
| 3            | Cloruro de benzalconio     | 0,01-1%                          |
| 4            | Agua purificada            | q.s.                             |

Procedimiento:

1. Se disuelve cloruro de sodio en agua purificada.
2. La cantidad pesada de hidrocloruro de tapentadol se añade a la disolución obtenida en la etapa 1, seguido por la adición de cloruro de benzalconio.
3. Completar el volumen con agua purificada.

### Ejemplo 2

| N.º de serie | Componentes                | Intervalo de concentración(p/p) |
|--------------|----------------------------|---------------------------------|
| 1            | Hidrocloruro de tapentadol | 5-50%                           |
| 2            | Cloruro de sodio           | 0,5-2%                          |
| 3            | Benzalconio                | 0,01-1%                         |
| 4            | Sucralosa                  | 0,1-5%                          |
| 5            | Agua purificada            | q.s                             |

Procedimiento:

1. Se disuelven cloruro de sodio y sucralosa en agua purificada.
2. La cantidad pesada de hidrocloruro de tapentadol se disuelve en la disolución obtenida en la etapa 1, seguido de cloruro de benzalconio.
3. Completar el volumen con agua purificada.

### Ejemplo 3

| N.º de serie | Componentes                | Intervalo de concentración(p/p) |
|--------------|----------------------------|---------------------------------|
| 1            | Hidrocloruro de tapentadol | 5-50%                           |
| 2            | Pectina Genu               | 0,2-2%                          |
| 3            | Alginato de sodio          | 0,2-2%                          |
| 4            | Sorbitol                   | 0,2-5%                          |
| 5            | Cloruro de benzalconio     | 0,01-1%                         |
| 6            | Agua purificada            | q.s                             |

Procedimiento:

1. Se disuelven pectina y alginato de sodio en una razón apropiada en agua purificada.
2. Se disuelven por separado cloruro de sodio, sorbitol y cloruro de benzalconio en agua purificada, entonces se añade y se disuelve la cantidad pesada de hidrocloruro de tapentadol.
3. Entonces se añade la disolución de fármaco en disolución de alginato de pectina.
4. Completar el volumen con agua purificada.

## Ejemplo 4

| N.º de serie | Componentes                | Intervalo de concentración(p/p) |
|--------------|----------------------------|---------------------------------|
| 1            | Tapentadol                 | 5-50%                           |
| 2            | Polietilenglicol 400 (PEG) | 5-25%                           |
| 3            | Propilenglicol             | 50-95%                          |
| 4            | Butilato de hidroxitolueno | 0,01-2%                         |
| 5            | Sucralosa                  | 0,1-5%                          |
| 6            | Cloruro de benzalconio     | 0,01-1%                         |

Procedimiento:

1. Se disuelve la cantidad pesada de tapentadol en PEG 400 y se diluye la disolución con propilenglicol.
2. Entonces se añaden sucralosa, cloruro de benzalconio y butilato de hidroxitolueno con agitación a la composición de la etapa 1.
3. Completar el volumen con propilenglicol.

## Ejemplo 5

| N.º de serie | Componentes                | Intervalo de concentración (p/p) |
|--------------|----------------------------|----------------------------------|
| 1            | Hidrocloruro de tapentadol | 5-50%                            |
| 2            | Sorbitol                   | 1-10%                            |
| 3            | Hidroxipropilmetilcelulosa | 0,05-5%                          |
| 4            | Sucralosa                  | 0,1-5%                           |
| 5            | Cloruro de benzalconio     | 0,01-1%                          |
| 6            | Agua purificada            | q.s                              |

Procedimiento:

1. Disolver sorbitol en agua purificada.
2. Disolver hidroxipropilmetilcelulosa en la disolución de la etapa 1.
3. Disolver sucralosa seguida de hidrocloruro de tapentadol en la disolución de la etapa 2.
4. Añadir cloruro de benzalconio a la disolución de la etapa 3.
5. Completar el volumen con agua purificada.

## Ejemplo 6

| N.º de serie | Componentes                               | Intervalo de concentración (p/v) |
|--------------|-------------------------------------------|----------------------------------|
| 1            | Hidrocloruro de tapentadol                | 25%                              |
| 2            | Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (6 cps) | 0,1%                             |
| 3            | Neotamo                                   | 0,5%                             |
| 4            | Cloruro de benzalconio (50%)              | 0,02%                            |
| 5            | Hierbabuena suprema                       | 0,1%                             |
| 6            | Agua purificada                           | q.s                              |

Procedimiento:

1. Se disolvió hidroxipropilmetilcelulosa en agua purificada para preparar una disolución.

2. Se añadió neotamo a la disolución de la etapa 1.

3. Se disolvió hidrocloreto de tapentadol en la disolución de la etapa 2.

4. Se añadió cloruro de benzalconio a la disolución de la etapa 3 seguido por la adición de hierbabuena suprema.

6. Se completó el volumen con agua purificada.

pH=5,23

#### Ejemplo 7

| N.º de serie | Componentes                      | Componentes |
|--------------|----------------------------------|-------------|
| 1            | Hidrocloreto de tapentadol       | 25%         |
| 2            | Carboximetilcelulosa sódica (MF) | 0,05%       |
| 3            | Neotamo                          | 0,5%        |
| 4            | Cloruro de benzalconio (50%)     | 0,02%       |
| 5            | Hierbabuena suprema              | 0,1%        |
| 6            | Agua purificada                  | q.s         |

Procedimiento:

Se siguió el procedimiento del ejemplo 6 sustituyendo la hidroxipropilmetilcelulosa por carboximetilcelulosa sódica para preparar la disolución.

pH=5,15

#### Ejemplo 8

| N.º de serie | Componentes                      | Intervalo de concentración (p/v) |
|--------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 1            | Hidrocloreto de tapentadol       | 25% p/v                          |
| 2            | Carboximetilcelulosa sódica (MF) | 0,15% p/v                        |
| 3            | Neotamo                          | 0,5% p/v                         |
| 4            | Cloruro de benzalconio (50%)     | 0,02% W/V                        |
| 5            | Hierbabuena suprema              | 0,1% p/v                         |
| 6            | Agua purificada                  | q.s                              |

Procedimiento:

Se siguió el procedimiento del ejemplo 6 sustituyendo la hidroxipropilmetilcelulosa por carboximetilcelulosa sódica para preparar la disolución.

pH= 5,34

#### Ejemplo 9

| N.º de serie | Componente                                | Intervalo de concentración (p/v) |
|--------------|-------------------------------------------|----------------------------------|
| 1            | Hidrocloreto de tapentadol                | 38,5%                            |
| 2            | Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (6 cps) | 0,1%                             |
| 3            | Poloxámero 188                            | 0,6%                             |
| 4            | Neotamo                                   | 0,5%                             |
| 5            | Cloruro de benzalconio (50%)              | 0,02%                            |
| 6            | Hierbabuena suprema                       | 0,1%                             |

| N.º de serie | Componente          | Intervalo de concentración (p/v) |
|--------------|---------------------|----------------------------------|
| 7            | Agua para inyección | q.s.                             |

Procedimiento:

Se disolvió hidroxipropilmetilcelulosa en agua purificada. Se añadió poloxámero 188 a la disolución obtenida y se agitó para formar una disolución homogénea. En la disolución obtenida, se añadió neotamo. El hidrocloreto de tapentadol se disolvió en la disolución obtenida, seguido por la adición de cloruro de benzalconio y hierbabuena suprema. Se completó el volumen de la disolución con agua purificada.

pH =4,69

#### Ejemplo 10

| N.º de serie | Componente                                | Intervalo de concentración (p/v) |
|--------------|-------------------------------------------|----------------------------------|
| 1            | Hidrocloreto de tapentadol                | 25%                              |
| 2            | Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (6 cps) | 0,1%                             |
| 3            | Poloxámero 188                            | 0,6%                             |
| 4            | Neotamo                                   | 0,5%                             |
| 5            | Cloruro de benzalconio (50%)              | 0,02%                            |
| 6            | Hierbabuena suprema                       | 0,1%                             |
| 7            | Agua para inyección                       | q.s.                             |

Procedimiento:

Se siguió el procedimiento del ejemplo 9 usando un 25% de concentración de tapentadol.

pH =4,72

#### Ejemplo 11

Caracterización *in vivo*:

Se mantuvieron los animales (conejo NZW) en ayunas durante la noche. Al día siguiente, se les administró hidrocloreto de tapentadol (disolución de hidrocloreto de tapentadol y NaCl al 1%) por vía oral usando una sonda oral y una jeringa graduada a la dosis de 5 mg/kg (volumen de dosificación de 2 ml/kg de peso corporal y concentración 2,5 mg/ml). Para el estudio intranasal, se instilaron 25 µl de la formulación obtenida en los ejemplos 6, 7 y 8 en cada orificio nasal usando una bomba de dosis medidas VP-7 a la dosis de 5 mg/kg (cada 25 µl entregan 6,25 mg de hidrocloreto de tapentadol) administrando una dosis de 12,5 mg. Los resultados se resumen en la tabla 1 y la Fig. 1.

Tabla 1

|               |          | Oral (12,5 mg) |         | Ejemplo 6 |       | Ejemplo 7 |       | Ejemplo 8 |       |
|---------------|----------|----------------|---------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
| Parámetros PK | Unidades | Media          | SD      | Media     | SD    | Media     | SD    | Media     | SD    |
| Tmax          | H        | 1,63           | 1,60    | 0,13      | 0,00  | 0,13      | 0,00  | 0,16      | 0,06  |
| Cmax          | ng/ml    | 123,5 1        | 137,8 9 | 161,3 8   | 22,27 | 80,05     | 32,74 | 86,53     | 20,13 |
| AUClast       | h*ng/ml  | 160,7 3        | 133,1 6 | 164,4 4   | 35,08 | 95,36     | 38,37 | 98,75     | 40,32 |

#### Ejemplo 12

Distribución de tamaños de gota:

Se comprobó la distribución de tamaños de gota mediante la composición de pulverización según los ejemplos 9 y 10 con dos bombas nasales diferentes (100 µl y 130 µl) a una distancia de 3 cm y 6 cm usando el sistema Spraytec® con un actuador basado en la velocidad automatizado de innova systems y se calculó un sistema de software NSS spray view®. Se encontró que la distribución de tamaños de gota confirmaba el patrón de tamaño de gotas efectivo. Los resultados se resumen en la tabla 2.

Tabla 2

|       | Parámetro     | Ejemplo 10 (100 µl) |       | Ejemplo 9 (100 µl) |       | Ejemplo 9 (130 µl) |        |
|-------|---------------|---------------------|-------|--------------------|-------|--------------------|--------|
|       | Distancia     | 3 cm                | 6 cm  | 3 cm               | 6 cm  | 3 cm               | 6 cm   |
| Media | Dv(10) (µm)   | 15,3                | 19,1  | 18,3               | 23,3  | 18,18              | 25,12  |
|       | Dv(50) (µm)   | 36,7                | 41,2  | 44,9               | 54,0  | 55,06              | 58,437 |
|       | Dv(90) (µm)   | 98,0                | 108,6 | 153,5              | 161,5 | 163,53             | 168,47 |
|       | D(µm)         | 52,9                | 76,2  | 69,4               | 78,2  | 79,143             | 81,897 |
|       | %V < 10 µ (%) | 3,5                 | 2,7   | 2,2                | 1,8   | 2,832              | 1,3307 |

# REIVINDICACIONES

- 1.- Una composición que comprende tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) y al menos un portador nasal, para su uso en el tratamiento del dolor, aplicándose la composición a la mucosa nasal.
- 2.- La composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) es hidrocloreto de tapentadol.
- 3.- La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, estando formulada la composición como composición líquida, en gel, en gel *in situ*, en emulsión o liposomal.
- 4.- La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene un pH en el intervalo de 3,0 a 9,0, preferiblemente desde 3,0 hasta 8,0, más preferiblemente desde 3,0 hasta 7,0 y lo más preferiblemente de 4,0-6,0.
- 5.- La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el tapentadol o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) está presente a una concentración de desde el 5% hasta el 50% en peso.
- 6.- La composición para su uso según la reivindicación 1, en la que una dosis unitaria de la composición tiene un volumen de desde 25 µl hasta 150 µl, preferiblemente de 100 µl-130 µl.
- 7.- La composición para su uso según la reivindicación 6, en la que una dosis unitaria de la composición tiene una distribución de tamaños de gota Dv(90) preferiblemente de menos de 200 µm, más preferiblemente menos de 180 µm.
- 8.- La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, estando formulada la composición como composición líquida.
- 9.- La composición para su uso según la reivindicación 8, estando la composición líquida en forma de disolución acuosa.
- 10.- La composición para su uso según la reivindicación 1 a la reivindicación 9, en la que el portador nasal se selecciona del grupo que consiste en agente de tamponamiento, agente de isotonicidad, conservante, potenciador de la permeación, estabilizador, solubilizador, agente quelante, antioxidante, agente mucoadhesivo, agente modificador de la viscosidad, humectantes, edulcorante, agente enmascarador del sabor, disolventes, codisolventes, agente de gelificación *in situ*, tensioactivo, polímero, agente espesante, lubricante, agente de carga, colorante, aceite, fosfolípidos y agente aromatizante.
- 11.- La composición para su uso según la reivindicación 10, que comprende un portador nasal seleccionado del grupo que consiste en CMC y HPMC.
- 12.- Un producto farmacéutico que comprende una composición nasal según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un dispositivo dispensador, estando adaptado el dispositivo para administrar la composición a la mucosa nasal.

Fig 1

