(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 796 370**

(51) Int. Cl.:

A61P 25/04 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2012** **E 17189271 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020** **EP 3287123**

(54) Título: **Formulación farmacéutica acuosa de tapentadol para administración por vía oral**

(30) Prioridad:

04.03.2011 US 201161449287 P
03.05.2011 EP 11003601

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.11.2020

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

REINHOLD, ULRICH;
SCHILLER, MARC;
WULSTEN, EVA CORNELIA;
INGHELBRECHT, SABINE KARINE KATRIEN;
EMBRECHTS, ROGER CAROLUS AUGUSTA y
FEIL, ULRICH

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 796 370 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulación farmacéutica acuosa de tapentadol para administración por vía oral

La invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa que contiene tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo y que está adaptada para administración por vía oral.

El tapentadol es un analgésico de acción central con un modo de acción dual como agonista del receptor opioide μ y como inhibidor de la recaptación de norepinefrina (cf. T.M. Tzschentke y col., Drugs of the future, 2006, 12, 1053-1061). Las formas de dosificación oral en estado sólido son conocidas de la técnica anterior, por ejemplo, de los documentos WO 02/067651, WO 03/035053, WO 2006/002886, WO 2007/128412, WO 2007/128413, WO 2008/110323, WO 2009/092601, WO 2009/067703, y US 2007-128412.

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

La estabilidad del principio activo en el producto final es una preocupación principal para el formulador. En general, las sustancias farmacológicas son menos estables en medios acuosos que las formas de dosificación sólida, y es importante estabilizar y conservar correctamente formulaciones acuosas líquidas tales como soluciones, suspensiones, y emulsiones. Las reacciones de ácido-base, las catálisis ácidas o básicas, la oxidación y la reducción pueden producirse en estos productos. Estas reacciones pueden surgir de interacciones de sustancias farmacológicas-ingredientes, de ingrediente-ingrediente o interacciones de recipiente-producto. Para los compuestos sensibles al pH, cualquiera de estas interacciones puede alterar el pH y puede provocar precipitación.

Las sustancias farmacológicas lábiles oxidativas o vitaminas, aceites esenciales, y casi todas las grasas y aceites pueden ser oxidados por autooxidación. Tales reacciones pueden ser iniciadas por calor, luz, peróxidos, u otros compuestos lábiles o metales pesados, tales como cobre o hierro.

El efecto de metales traza se puede minimizar mediante el uso de agentes quelantes, tales como EDTA. Los antioxidantes pueden retardar o retrasar la oxidación mediante la reacción rápida con los radicales libres a medida que se forman (inactivación). Los antioxidantes comunes incluyen propilo, octilo y dodecilésteres de ácido gálico, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), ácido ascórbico, ascorbato de sodio, monotioglicerol, metabisulfito de potasio o sodio, ácido propiónico, galato de propilo, bisulfito de sodio, sulfito de sodio, y los tocoferoles o vitamina E.

Además de la estabilización de preparaciones farmacéuticas contra la degradación química y física, las preparaciones líquidas y semisólidas, particularmente las preparaciones de dosificación múltiple, deben por lo general ser protegidas contra la contaminación microbiana. A diferencia de las preparaciones sólidas, las soluciones acuosas, jarabes, emulsiones, y suspensiones a menudo proporcionan excelentes medios de cultivo para microorganismos, tales como mohos, levaduras y bacterias (por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa, E. Coli, Salmonella spp., Staphylococcus aureus, Candida albicans, Aspergillus niger*). La contaminación por estos microorganismos se puede producir durante la fabricación o cuando una dosis es tomada de una formulación de dosificación múltiple. El crecimiento de los microorganismos se produce cuando está presente en la formulación una cantidad suficiente de agua.

Las preparaciones oftálmicas e inyectables normalmente se esterilizan en autoclave o por filtración. Sin embargo, muchas de ellas requieren la presencia de un conservante antimicrobiano para mantener condiciones asépticas durante toda su vida útil de almacenamiento indicada, específicamente para preparaciones de dosificación múltiple.

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

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

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

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

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

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

Un objetivo de la invención consiste en proporcionar formulaciones farmacéuticas de tapentadol que tienen ventajas sobre las formulaciones farmacéuticas de la técnica anterior. Las formulaciones farmacéuticas no deben tener los efectos secundarios debido a los conservantes anteriores que normalmente se observan con las formulaciones farmacéuticas que contienen conservantes, tales como reacciones alérgicas.

Este objeto ha sido alcanzado por la materia objetivo de las reivindicaciones de patente.

Se ha descubierto sorprendentemente que el tapentadol, como tal, presenta propiedades conservantes y, por tanto, cuando se formulan composiciones relativamente lábiles, particularmente composiciones líquidas o semisólidas acuosas, los conservantes pueden ser omitidos por completo o al menos necesitan estar presentes en cantidades relativamente bajas con el fin de conseguir la vida útil de almacenamiento indicada.

Un primer aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa que contiene tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo y que se está adaptada para administración por vía oral, donde la composición contiene adicionalmente un conservante, donde el contenido del conservante es como máximo un 90 % del contenido que sería necesario según la Farmacopea Europea con el fin de conservar suficientemente la composición farmacéutica en ausencia de tapentadol.

Para fines de la memoria descriptiva, el término "tapentadol" incluye la base libre ((1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol), así como cualquier sal fisiológicamente aceptable del mismo, particularmente el clorhidrato, clorhidrato de ((1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol hidrocloruro). Por tanto, a menos que se indique expresamente lo contrario, el término "tapentadol" no solo se refiere a la base libre sino también a cualquier sal fisiológicamente aceptable. Además, a menos que se indique expresamente lo contrario, todas las cantidades, contenidos y concentraciones son equivalentes en relación con la base libre de tapentadol.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Un experto en la materia sabe cómo medir la viscosidad de las composiciones farmacéuticas. Preferiblemente, la viscosidad se mide a temperatura ambiente.

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

Disolventes adecuados adicionales incluyen todas las sustancias fisiológicamente aceptables que son normalmente líquidas a temperaturas ambiental o ambiente. Preferiblemente, el disolvente adicional es soluble en agua o miscible en agua. Los disolventes adicionales pueden seleccionarse de entre el grupo que consiste en propilenglicol, etanol, poli(etilenglicol) o PEG, carbonato de propileno, éter monoetílico de dietilenglicol, poloxámero, glicofurol, glicerol, y mezclas de los mismos.

Otros disolventes incluyen tensoactivos (emulsionantes) y/o grasas.

En una realización preferida, la composición contiene un tensioactivo. 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, el tensioactivo tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de al menos 10. Más preferiblemente, el equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) es de al menos 12. Mucho más preferiblemente, el equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) varía entre 14 y 16.

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

En una realización preferida, el tensioactivo es iónico, en particular aniónico. Los tensioactivos iónicos aniónicos adecuados incluyen, entre otros, lauril sulfato de sodio (dodecil sulfato de sodio), cetilestearil sulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio (docusato de sodio) y las sales de potasio o calcio correspondientes de los mismos.

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

- ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán, por ejemplo ésteres mono- y tri-laurílico, palmítico, estearílico y oleílico, como el tipo conocido con el nombre de "polisorbato" y disponible comercialmente con el nombre comercial "Tween®", incluyendo los tensioactivos tween 20 [monolaurato de polioxietilen (20) sorbitán], tween 40 [monopalmitato de polioxietilen (20) sorbitán], 60 [monoestearato de polioxietilen (20) sorbitán], tween 65 [tristearato de polioxietilen (20) sorbitán], tween 80 [monooleato de polioxietilen (20) sorbitán], tween 85 [trioleato de polioxietilen (20) sorbitán], tween 21 [monolaurato de polioxietilen (4) sorbitán] y tween 81 [monooleato de polioxietilen (5) sorbitán];

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

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

- glicéridos poliglicolizados, tales como los tipos conocidos y disponibles comercialmente con los nombres comerciales "Gelucire®" y "Labrasol®";

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

- ésteres de ácido graso glicerol, por ejemplo, ésteres mono- y tri-laurílico, palmitílico, estearílico y oleílico, tales como, por ejemplo, monooleato de glicerilo 40, conocido y disponible comercialmente con el nombre comercial "Peceol®".

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

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

La composición según la invención está adaptada para administración por vía oral. En este sentido, la administración por vía oral incluye toda administración a través de la cavidad oral, tal como peroral, sublingual, bucal, y similares. Preferiblemente, la administración por vía oral tiene el propósito de administrar tapentadol de forma sistémica al tragar.

El término "composición farmacéutica" incluye cualquier preparación o formulación farmacéutica que se haya personalizado para ser administrada a un ser humano o animal. Preferiblemente, la composición contiene uno o más vehículos fisiológicamente aceptables, preferiblemente agua, y/o excipientes. La composición farmacéutica puede ser una subunidad de una forma de dosificación farmacéutica, por ejemplo, el núcleo líquido de una cápsula.

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

Sorprendentemente, se ha descubierto que la actividad antimicrobiana de tapentadol depende del valor del pH.

Preferiblemente, la composición tiene un valor de pH dentro del intervalo de 3,0 a 6,5, más preferiblemente 3,0 a 6,0, aún más preferiblemente 3,0 a 5,5, incluso aún más preferiblemente 3,0 a 5,0, lo más preferiblemente 3,2 a 4,8 y, en particular 3,4 a 4,6. Los valores de pH superiores también son posibles, por ejemplo, 3,0 a 9,0, 3,0 a 8,5, 3,0 a 8,0 o 3,0 a 7,5.

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

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

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

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

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

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

En una realización preferida, la composición tiene un valor de pH dentro del intervalo de 6,0±1,4 o 6,0±1,3, más

preferiblemente 6,0±1,2 o 6,0±1,1, aún más preferiblemente 6,0±1,0 o 6,0±0,9, incluso aún más preferiblemente 6,0±0,8 o 6,0±0,7, incluso más preferiblemente 6,0±0,6 o 6,0±0,5, lo más preferiblemente 6,0±0,4 o 6,0±0,3, y en particular 6,0±0,2 o 6,0±0,1.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En otra realización preferida, el tampón y el sistema de tampón, respectivamente, preferiblemente ácido cítrico o su monohidrato, tiene una concentración dentro del intervalo de 2,5±0,6 mg/ml, más preferiblemente 2,5±0,5 mg/ml, aún más preferiblemente 2,5±0,4 mg/ml, incluso aún más preferiblemente 2,5±0,3 mg/ml, lo más preferiblemente

2,5±0,2 mg/ml, y, en particular 2,5±0,1 mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

Un experto en la materia es plenamente consciente de que los ácidos multiprotónicos pueden formar más de un sistema de tampón único. Por ejemplo, el ácido cítrico es un ácido triprotónico de manera que forma los pares conjugados de ácido-base ácido cítrico-dihidrogencitrato, dihidrógencitrato-hidrogencitrato e hidrogencitrato-citrato. En otras palabras, cualquiera de los ácidos cítricos, dihidrogencitratos e hidrogencitratos puede ser el ácido de un sistema de tampón con la base conjugada. Para los fines de la memoria descriptiva, la expresión "tampón y sistema de tampón, respectivamente" se refiere preferiblemente a la cantidad de ambos, el ácido y su base conjugada. Además, un experto en la materia es plenamente consciente de que se puede establecer un sistema de tampón, por ejemplo, el sistema conjugado de ácido cítrico/dihidrogencitrato de sodio, ya sea añadiendo ácido cítrico y una cantidad apropiada de hidróxido de sodio o ácido cítrico y dihidrogencitrato de sodio como tal.

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

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

Preferiblemente, la concentración de tapentadol es igual o inferior a 200 mg/ml, más preferiblemente igual o inferior a 150 mg/ml, aún más preferiblemente igual o inferior a 100 mg/ml, incluso aún más preferiblemente igual o inferior a 75 mg/ml, y lo más preferiblemente igual o inferior a 50 mg/ml, y en particular igual o inferior a 30 mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

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

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

Se ha descubierto que el efecto antimicrobiano de tapentadol, su efecto conservante, es una función del valor del pH. Por tanto, a un valor de pH dado, una cierta concentración mínima de tapentadol ya es suficiente con el fin de lograr el efecto conservante deseado, mientras que a otro valor de pH es necesaria otra concentración mínima de tapentadol con el fin de lograr el mismo efecto conservante. Esta concentración mínima para un valor de pH dado puede ser determinada por experimentación rutinaria.

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

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

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

En otra realización preferida, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 12,5±6 mg/ml, más preferiblemente 12,5±5 mg/ml, aún más preferiblemente 12,5±4 mg/ml, incluso aún más preferiblemente 12,5±3 mg/ml, lo más preferiblemente 12,5±2 mg/ml, y en particular 12,5±1 mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

En otra realización preferida, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 10±6 mg/ml, más preferiblemente 10±5 mg/ml, aún más preferiblemente 10±4 mg/ml, incluso aún más preferiblemente 10±3 mg/ml, lo más preferiblemente 10±2 mg/ml, y en particular 10±1 mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

En otra realización preferida, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 7,5±6 mg/ml, más preferiblemente 7,5±5 mg/ml, aún más preferiblemente 7,5±4 mg/ml, incluso aún más preferiblemente 7,5±3 mg/ml, lo más preferiblemente 7,5±2 mg/ml, y en particular 7,5±1 mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

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

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

En una realización preferida, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 22,5±6 mg/ml, más preferiblemente 22,5±5 mg/ml, aún más preferiblemente 22,5±4 mg/ml, incluso aún más preferiblemente 22,5±3 mg/ml, lo más preferiblemente 22,5±2 mg/ml, y en particular 22,5±1 mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

En otra realización preferida, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 25±6 mg/ml, más preferiblemente 25±5 mg/ml, aún más preferiblemente 25±4 mg/ml, incluso aún más preferiblemente 25±3 mg/ml, lo más preferiblemente 25±2 mg/ml, y en particular 25±1 mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

En otra realización preferida, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 27,5±6 mg/ml, más preferiblemente 27,5±5 mg/ml, aún más preferiblemente 27,5±4 mg/ml, incluso aún más preferiblemente 27,5±3 mg/ml, lo más preferiblemente 27,5±2 mg/ml, y en particular 27,5±1 mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

En otra realización preferida, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 30±6 mg/ml, más preferiblemente 30±5 mg/ml, aún más preferiblemente 30±4 mg/ml, incluso aún más preferiblemente 30±3 mg/ml, lo más preferiblemente 30±2 mg/ml, y en particular 30±1 mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

En otra realización preferida, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 32,5±6 mg/ml, más preferiblemente 32,5±5 mg/ml, aún más preferiblemente 32,5±4 mg/ml, incluso aún más preferiblemente 32,5±3 mg/ml, lo más preferiblemente 32,5±2 mg/ml, y en particular 32,5±1 mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

En otra realización preferida, la concentración de tapentadol está dentro del intervalo de 35±6 mg/ml, más preferiblemente 35±5 mg/ml, aún más preferiblemente 35±4 mg/ml, incluso aún más preferiblemente 35±3 mg/ml, lo más preferiblemente 35±2 mg/ml, y en particular 35±1 mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

Para fines de la memoria descriptiva, un "conservante" se refiere preferiblemente a cualquier sustancia que se añade habitualmente a composiciones farmacéuticas con el fin de conservarlas contra la degradación microbiana o el crecimiento microbiano. En este sentido, el crecimiento microbiano desempeña normalmente un papel esencial, es decir, el conservante sirve a la finalidad principal de evitar la contaminación microbiana. Como aspecto secundario, también puede ser deseable evitar cualquier efecto de los microbios sobre los principios activos y excipientes, respectivamente, es decir, para evitar la degradación microbiana.

Los 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, metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno, butil parabeno, isobutil parabeno, bencil parabeno, ácido sórbico, y sorbato de potasio. Resulta particularmente preferido el benzoato de sodio.

Para fines de la memoria descriptiva, se distingue preferiblemente entre la vida útil de almacenamiento y la estabilidad en uso. La vida útil de almacenamiento se refiere preferiblemente a la estabilidad durante el almacenamiento de un recipiente cerrado de la composición farmacéutica. La estabilidad en uso se refiere preferiblemente al recipiente para almacenamiento que contiene una preparación de dosis múltiple que ha sido utilizada por primera vez. Normalmente, la vida útil de almacenamiento de una preparación de dosis múltiple es mucho mayor que su estabilidad en uso.

La composición contiene adicionalmente un conservante, que se selecciona preferiblemente de entre el grupo que

consiste 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, metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno, butil parabeno, isobutil parabeno, bencil parabeno, ácido sórbico, y sorbato de potasio.

Sorprendentemente, se ha descubierto que las composiciones acuosas de tapentadol que contienen benzoato de sodio muestran una disminución menor en conservante a 50 ºC y menos productos de degradación en comparación con composiciones acuosas de tapentadol que contienen parabenos.

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

Preferiblemente, el contenido del conservante es como máximo 5,0 % en peso, más preferiblemente como máximo 4,0 % en peso, aún más preferiblemente como máximo 3,0 % en peso, incluso aún más preferiblemente como máximo 2,0 % en peso, lo más preferiblemente como máximo 1,0 % en peso y en particular como máximo 0,5 % en peso, basado en el peso total de la composición.

En una realización preferida, el conservante, preferiblemente ácido benzoico o su sal de sodio, tiene una concentración dentro del intervalo de 1,0±0,6 mg/ml, más preferiblemente 1,0±0,5 mg/ml, aún más preferiblemente 1,0±0,4 mg/ml, incluso aún más preferiblemente 1,0±0,3 mg/ml, lo más preferiblemente 1,0±0,2 mg/ml, y en particular 1,0±0,1 mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

En otra realización preferida, el conservante, preferiblemente ácido benzoico o su sal de sodio, tiene una concentración dentro del intervalo de 1,5±0,6 mg/ml, más preferiblemente 1,5±0,5 mg/ml, aún más preferiblemente 1,5±0,4 mg/ml, incluso aún más preferiblemente 1,5±0,3 mg/ml, lo más preferiblemente 1,5±0,2 mg/ml, y en particular 1,5±0,1 mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

En otra realización preferida, el conservante, preferiblemente ácido benzoico o su sal de sodio, tiene una concentración dentro del intervalo de 2,0±0,6 mg/ml, más preferiblemente 2,0±0,5 mg/ml, aún más preferiblemente 2,0±0,4 mg/ml, incluso aún más preferiblemente 2,0±0,3 mg/ml, lo más preferiblemente 2,0±0,2 mg/ml, y en particular 2,0±0,1 mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

En otra realización preferida, el conservante, preferiblemente ácido benzoico o su sal de sodio, tiene una concentración dentro del intervalo de 2,5±0,6 mg/ml, más preferiblemente 2,5±0,5 mg/ml, aún más preferiblemente 2,5±0,4 mg/ml, incluso aún más preferiblemente 2,5±0,3 mg/ml, lo más preferiblemente 2,5±0,2 mg/ml, y en particular 2,5±0,1 mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

En una realización preferida, la relación en peso relativa de tapentadol al conservante está dentro del intervalo de 10:1 a 0.25:1, más preferiblemente 9:1 a 0,33:1, aún más preferiblemente 8:1 a 0,5:1, incluso aún más preferiblemente 7:1 a 0,66:1, lo más preferiblemente 6:1 a 0,75:1 y en particular 5:1 a 1:1. Preferiblemente, la relación de peso relativa de tapentadol al conservante está dentro del intervalo de 5:1 a 1:1, más preferiblemente 4,5:1 a 1:1, aún más preferiblemente 4:1 a 1:1, incluso aún más preferiblemente 3,5:1 a 1:1, lo más preferiblemente 3:1 a 1:1 y en particular 2,5:1 a 1:1.

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

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

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

En otra realización preferida, la suma de la concentración de tapentadol y la concentración de conservante está dentro del intervalo de 8,0±3,5 mg/ml, más preferiblemente 8,0±3,0 mg/ml, aún más preferiblemente 8,0±2,5 mg/ml, incluso aún más preferiblemente 8,0±2,0 mg/ml, lo más preferiblemente 8,0±1,5 mg/ml, y en particular 8,0±1,0 mg/ml, basado

en el volumen total de la composición.

El contenido del conservante es como máximo 90 %, más preferiblemente como máximo 80 %, aún más preferiblemente como máximo 70 %, incluso aún más preferiblemente como máximo 60 %, lo más preferiblemente como máximo 50 % y en particular como máximo 40 % del contenido que sería necesario según la Farmacopea Europea con el fin de conservar suficientemente la composición farmacéutica en ausencia de tapentadol.

Preferiblemente, la composición según la invención presenta una robustez antimicrobiana que cumple con los requisitos de la Farmacopea Europea, preferiblemente en su versión para 2010. Preferiblemente, la robustez antimicrobiana se logra contra *E. coli, S. aureus, Ps. Aeruginosa, S. spp., C. albicans,* y/o *A. niger,* satisfaciendo preferiblemente el requisito de reducción logarítmica de 1 después de 14 y ningún aumento después de 28 días. En una realización particularmente preferida, la robustez antimicrobiana se consigue contra bacterias satisfaciendo el requisito de reducción logarítmica de 3 después de 14 días y contra mohos y levaduras de reducción logarítmica de 1 después de 14 días.

Preferiblemente, la composición según la invención presenta una vida útil de almacenamiento en condiciones de almacenamiento acelerado de al menos 1 mes, más preferiblemente de al menos 2 meses, aún más preferiblemente de al menos 3 meses, incluso aún más preferiblemente de al menos 4 meses, lo más preferiblemente de al menos 5 meses y en particular de al menos 6 meses. Preferiblemente, la vida útil de almacenamiento se determina según la Farmacopea Europea, particularmente como se describe en la sección experimental. Las condiciones de almacenamiento acelerado significan preferiblemente 40 ºC/75 % de HR.

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

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

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

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

Cuando la composición farmacéutica es una solución, puede ser seleccionada de entre el grupo que consiste en aguas aromáticas, ácidos acuosos, ácidos diluidos, lavados vaginales, enemas, gárgaras, enjuagues bucales, jugos, y soluciones de irrigación.

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

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

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

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

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

Con fines de memoria descriptiva, "de dosificación múltiple" significa preferiblemente que la composición abarca más de una unidad de dosificación única.

Por ejemplo, cuando la composición es una solución oral de dosificación múltiple, su volumen total es mayor que el

volumen que se debe administrar normalmente por vía oral de una sola vez. En cambio, la solución oral de dosificación múltiple se adapta para ser dividida en una multitud de unidades de dosificación que se han de administrar durante un intervalo de tratamiento que suele abarcar varios días. Por ejemplo, cuando la forma oral de dosificación múltiples que se contiene en un recipiente de almacenamiento tiene un volumen total de 250 ml y la unidad de dosificación prescrita es de 25 ml una vez al día, en el día 1 del intervalo de tratamiento, el paciente toma 25 ml para que queden 225 ml en el recipiente de almacenamiento; en el día 2 del intervalo de tratamiento, el paciente toma otros 25 ml para que queden 200 ml en el recipiente de almacenamiento; y así sucesivamente, hasta que en el día 10 el paciente toma toda la cantidad.

En una realización preferida, la composición según la invención está lista para su uso, es decir, no requiere etapas de tratamiento particulares, tales como disolución en un disolvente antes de que se pueda administrar por vía oral al paciente.

Un experto en la materia reconoce que la composición acuosa según la invención, alternativamente, puede ser comercializada como un precursor en forma de un polvo seco que se va a disolver o dispersar en una cantidad apropiada de agua antes de la primera utilización.

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

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

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

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

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

En una realización preferida, el componente potenciador del sabor comprende al menos un agente saborizante. Los agentes saborizantes son conocidos por el experto en la materia. En este contexto, se puede hacer referencia, por ejemplo, a la Comisión Europea: Decisión de la Comisión relativa a un registro de los agentes saborizantes utilizados en o sobre los productos alimenticios, del 23 de febrero de 1999; última versión consolidada con fecha de 29.03.06. Los aromatizantes de fruta naturales o idénticos a su naturaleza resultan particularmente preferidos. Los ejemplos de agentes saborizantes adecuados son sabor a naranja, sabor a naranja sanguina, sabor a limón, sabor a lima, sabor a pomelo, sabor a fresa, sabor a frambuesa, sabor a grosella negra, sabor a grosella roja, sabor a piña, sabor a arándano, sabor a cereza, sabor a aspérula, sabor a vainilla y mezclas de los mismos, tales como sabor a bayas silvestres o sabor a fresa-vainilla. Resulta particularmente preferido el sabor a frambuesa.

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

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

Un agente humectante o componente tensioactivo se puede incluir en las composiciones líquidas de la presente invención que, cuando se utiliza, incluye uno o más compuestos de amonio cuaternario, tales como cloruro de

benzalconio, cloruro de bencetonio y cloruro de cetilpiridinio; TPGS, dioctil sulfosuccinato de sodio; éteres alquilfenílicos de polioxietileno, tales como nonoxinol 9, nonoxinol 10, y octoxinol 9; poloxámeros (copolímeros en bloque de polioxietileno y polioxipropileno); glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno y aceites, tales como mono- y diglicéridos caprílico/cáprico de polioxietileno de polioxietileno (8), aceite de ricino de polioxietileno (35) y aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40); éteres alquílicos de polioxietileno, tales como éter cetoestearílico de polioxietileno (20); ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, tales como estearato de polioxietileno (40); ésteres de sorbitán de polioxietileno, tales como polisorbato 20 y polisorbato 80; ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, tales como laureato de propilenglicol; lauril sulfato de sodio; ácidos grasos y sales de los mismos, tales como ácido oleico, oleato de sodio y oleato de trietanolamina; ésteres de ácidos grasos de glicerilo, por ejemplo monoestearato de glicerilo; ésteres de sorbitán, tales como monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán y monoestearato de sorbitán; tiloxapol; lecitina; estearil trietanolamina; ácido laurilaminopropiónico; y mezclas de los mismos. Dicho componente tensioactivo o agente humectante, si está presente, forman normalmente entre sí aproximadamente 0,25 % en peso a aproximadamente 15 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,4 % en peso a aproximadamente 10 % en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 5 % en peso, del peso total de la composición.

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

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

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

Los agentes solubilizantes y emulsionantes pueden ser incluidos para facilitar la dispersión más uniforme del principio activo u otro excipiente que no es generalmente soluble en el vehículo líquido. Los ejemplos de un agente emulsionante adecuado, si se utiliza, incluye, por ejemplo, gelatina, yema de huevo, caseína, colesterol, acacia, tragacanto, chondrus, pectina, metilcelulosa, carbómero, el alcohol cetostearílico, alcohol cetílico, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de un agente solubilizante adecuado incluyen glicol, glicerina, D-manitol, trehalosa, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, salicilato de sodio, acetato de sodio, y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el agente solubilizante incluye glicerina. El agente solubilizante o emulsionante está/están generalmente presente(s) en una cantidad suficiente para disolver o dispersar el principio activo, es decir, tapentadol, en el vehículo. Las cantidades típicas cuando se incluye un solubilizante o un emulsionante son de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 80 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 20 % en peso a aproximadamente 65 % en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 25 % en peso a

aproximadamente 55 % en peso, del peso total de la composición.

Un agente isotonizante adecuado, si se utiliza, incluye cloruro sódico, glicerina, D-manitol, D-sorbitol, glucosa, y mezclas de los mismos. Una cantidad adecuada del agente isotonizante, cuando se incluye, es normalmente de aproximadamente de 0,01 % en peso a aproximadamente 15 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,3 % en peso a aproximadamente 4 % en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 0,5 % en peso a 3 % en peso, del peso total de la composición.

Las composiciones E^1 a E^8 se resumen en la tabla a continuación. Solo las composiciones que contienen adicionalmente un conservante forman parte de la invención reivindicada.

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

Las composiciones F^1 a F^8 se resumen en la tabla a continuación. Solo las composiciones que contienen adicionalmente un conservante forman parte de la invención reivindicada.

	F^1	F^2	F^3	F^4
tapentadol	4,7±4,2 mg/ml	4,7±2,1 mg/ml	4,7±4,2 mg/ml	4,7±2,1 mg/ml
tampón (pH 3,5 - 4,5)	1,7±1,5 mg/ml de ácido cítrico o su monohidrato	1,7±0,8 mg/ml de ácido cítrico o su monohidrato	1,7±1,5 mg/ml de ácido cítrico o su monohidrato	1,7±0,8 mg/ml de ácido cítrico o su monohidrato

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

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

Preferiblemente, la forma de dosificación se selecciona de entre el grupo que consiste en soluciones orales, geles orales, suspensiones, emulsiones, cápsulas rellenas de líquido o gel, pastillas rellenas de líquido, dispositivos de dosificación de líquido dosificado, atomizadores, nebulizadores, aerosoles, y cápsulas comestibles que liberan líquido.

En comparación con las formas de dosificación sólida, las formas de dosificación líquida tienen varias ventajas. Pueden ser dosis exactas, por ejemplo, según el peso corporal de los pacientes, lo que puede resultar particularmente importante en los pacientes pediátricos. Además, se pueden administrar por medio de sondas, por ejemplo, cuando el paciente es joven o tiene problemas al tragar.

Es más, las formas de dosificación líquida tienden a tener una liberación más rápida, es decir, la concentración del principio activo en el suero o plasma aumenta más rápido que después de administración de una forma de dosificación sólida (inicio rápido), incluso si la forma de dosificación sólida es calificada como forma de dosificación de liberación inmediata (IR). Tal inicio rápido es particularmente deseable en el tratamiento del dolor, ya que el alivio del dolor se ha de lograr tan rápido como sea posible.

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

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

En este sentido, las propiedades conservantes sorprendentes de tapentadol son aún más beneficiosas, ya que las autoridades de homologación de fármacos han establecido normas más estrictas en cuanto a la presencia de conservante en medicamentos para pacientes pediátricos. Además, puesto que tapentadol es adecuado para el

tratamiento del dolor en pacientes que padecen enfermedades graves, por ejemplo, para el tratamiento del dolor por cáncer, tales pacientes, incluyendo pacientes pediátricos generalmente son tratados simultáneamente con otros medicamentos, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos que tienen efectos secundarios graves. Bajo estas circunstancias, es aún más deseable no exponer a estos pacientes pediátricos a los conservantes, si es evitable.

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

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

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

Además, se describe el uso de tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo como conservante.

Los siguientes ejemplos ilustran aún más la invención, pero no deben interpretarse como una limitación de su alcance.

Ejemplo 1:

Determinación de la concentración efectiva antimicrobiana de clorhidrato de tapentadol

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

Resultados:

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

Tabla 1 reducción logarítmica de Aspergillus niger 14 y 28 días después de la inoculación

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

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

Conclusión:

A pH 4, la concentración mínima de 8 mg/ml de tapentadol es necesaria para cumplir con los requisitos de la Farmacopea Europea con respecto a *Aspergillus niger.* Hay un límite de concentración de 4-8 mg/ml para la eficacia antimicrobiana de tapentadol en función del pH.

Ejemplo 2:

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

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

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

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

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

Ejemplo 3:

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

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

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

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

Ejemplo	3-1	3-2	3-3
HCl de tapentadol	4,66	4,66	4,66
benzoato de sodio	1,77	1,42	1,42
ácido cítrico monohidrato	1,31	1,31	1,31
sucralosa	2	2	2
sabor a frambuesa	2	2	2
NaOH ad pH	4,0	3,5	4,5

Ejemplo	3-1	3-2	3-3
agua purificada q.s. ad	1 ml	1 ml	1 ml

Los resultados de la prueba revelaron que la solución oral de tapentadol de 4 mg/ml incluyendo 1,77 mg/ml de benzoato de sodio a pH diana no cumplía con los requisitos de la USP y la Farmacopea Europea tras haberse observado un aumento de *Ps. Aeruginosa* del día 14 al día 28.

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

Ejemplo 4:

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

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

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

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

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

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

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

Ejemplo 5:

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

Para la solución oral de tapentadol destinada a ser utilizada como una forma de dosificación múltiple, un estudio de estabilidad en uso se realizó con el foco en la estabilidad microbiana. Por lo tanto, durante un periodo de 4 semanas, aprox. 1 ml de producto se extrajo 2 veces en cada día de trabajo en un entorno no controlado por simulación de las condiciones domésticas para los pacientes. La prueba se realizó en una cantidad total de 10 botellas. La solución se retiró de forma representativa (por pipeta de dosificación) y las botellas se almacenaron a temperatura ambiente después de cada extracción. Después del periodo de 4 semanas, un recuento microbiano se realizó en la solución residual de todas las botellas probadas.

No se observó ningún crecimiento microbiano en ninguna de las botellas que muestran las buenas propiedades antimicrobianas en general de tapentadol en una solución oral de 20 mg/ml. Se pudo demostrar que la formulación

muestra un efecto antimicrobiano suficiente procedente de la sustancia farmacológica incorporada.

Ejemplo 6:

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

Las propiedades químicas de una formulación preliminar que contiene tapentadol en la concentración de 10 mg/ml han sido evaluadas a diferentes temperaturas durante un periodo de almacenamiento de 6 meses. Como conservantes, se utilizó benzoato de sodio en la estrategia de formulación, mientras que los metil- y propil parabenos se utilizaron en una estrategia de formulación separada.

Resultados:

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

Conclusión:

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

Ejemplo 7:

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

Para investigar la estabilidad química de soluciones orales de tapentadol en diferentes concentraciones (4 y 20 mg/ml), se realizaron estudios de estabilidad de durante 3 meses que evalúan los siguientes aspectos de parámetro, ensayo de tapentadol, degradación, conservante de ensayo (solo para la formulación de 4 mg/ml) y pH a 25 ºC/60 % de HR, 40 ºC/75 % de HR y 50 ºC. Además, para la solución de 4 mg/ml, se realizaron estudios cíclicos de 2 semanas (de -15 ºC a 30 ºC, así como de 5 ºC a 40 ºC).

Resultados:

No son evidentes las tendencias de estabilidad para ambas formulaciones (4 y 20 mg/ml) de solución oral de tapentadol independiente sobre el sabor utilizado (sabor a frambuesa o enmascarante del sabor) después de un tiempo de almacenamiento de 3 meses que muestren la buena estabilidad del IFA clorhidrato de tapentadol en solución.

Ejemplo 8:

Efecto antimicrobiano de tapentadol a pH 3 y pH 8

Se preparó una solución de tapentadol con una concentración de 15 mg/ml de tapentadol (base libre). El valor del pH se ajustó al valor diana de 3 u 8 utilizando ácido cítrico y solución de NaOH 1 N, respectivamente. No se añadió ningún sistema de tampón adicional. Para asegurar que la solución de placebo no muestra un efecto antimicrobiano por sí misma, se preparó una solución de placebo con pH 8, con el foco en el mismo valor del pH, a pesar de que se utilizó una cantidad diferente de solución de NaOH 1 N para ajustar el pH.

Se prepararon las formulaciones, llenadas en botellas de vidrio y esterilizadas en un autoclave durante 30 min a 121 ºC y 2 bar. Las botellas de vidrio esterilizadas fueron enriquecidas con *Staphylococcus aureus* (*Staph. aureus*), *Pseudomonas aeruginosa* (*Ps. aerouginosa*), *Aspergillus niger* (*Asp. niger*) and *Candida albicans* para la prueba de "Efficacy of antimicrobial preservation" sobre la base de la Farmacopea Europea 6.6 monografía 5.1.3.

Los criterios de aceptación de prueba de la Farmacopea Europea para las preparaciones parenterales se dan en la Tabla (SA = sin aumento, SR = sin recuperación). El criterio A expresa la eficacia recomendada a alcanzar, en casos justificados donde el criterio A no puede ser alcanzado, por ejemplo, por razones de un aumento del riesgo de reacción adversa, el criterio B debe ser satisfecho. Para reducir la cantidad de experimentos para esta primera puesta en

marcha de experimentos del valor de pH, los puntos de prueba a las 6 y 24 horas fueron reemplazados con un punto de prueba a los 30 min (tabla 5).

Tabla 5 Criterio de aceptación para preparaciones parenterales para "Efficacy of antimicrobial preservation" (Farmacopea Europea)

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

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

Tabla 6 Crecimiento microbiano de *Staph. aureus*

Recuento microbiano	Placebo con pH 8	Tapentadol con pH 8	Tapentadol con pH 3
Cantidad enriquecida con bacterias/hongos	$7{,}4 \times 10^5$	$1{,}7 \times 10^6$	$1{,}6 \times 10^6$
30 min	$8{,}3 \times 10^5$	8×10^5	$2{,}5 \times 10^6$
7 días	$2{,}8 \times 10^5$	$< \times 10^2$	$2{,}3 \times 10^3$
14 días	sin ensayar	$< \times 10^2$	$< \times 10^2$
28 días	sin ensayar	$< \times 10^2$	$< X\ 10^1$
Criterio de prueba A	fallido	aprobado	aprobado
Criterio de prueba B	fallido	aprobado	aprobado

Tabla 7 Crecimiento microbiano de *Ps. aeruginosa*

Recuento microbiano	Placebo con pH 8	Tapentadol con pH 8	Tapentadol con pH 3
Cantidad enriquecida con bacterias/hongos	$1{,}4 \times 10^6$	$1{,}7 \times 10^6$	$1{,}6 \times 10^6$
30 min	$1{,}6 \times 10^6$	$< \times 10^4$	$4{,}5 \times 10^5$
7 días	$8{,}8 \times 10^6$	$< \times 10^2$	2×10^3
14 días	sin ensayar	$< \times 10^2$	$< \times 10^2$
28 días	sin ensayar	$< \times 10^2$	$< \times 10^2$
Criterio de prueba A	fallido	aprobado	aprobado
Criterio de prueba B	fallido	aprobado	aprobado

Tabla 8 Crecimiento microbiano de *Asp. niger*

Recuento microbiano	Placebo con pH 8	Tapentadol con pH 8	Tapentadol con pH 3
Cantidad enriquecida con bacterias/hongos	$4{,}2 \times 10^5$	$5{,}4 \times 10^5$	$3{,}9 \times 10^5$
30 min	$4{,}3 \times 10^5$	6×10^5	$4{,}5 \times 10^5$
7 días	$6{,}3 \times 10^5$	$4{,}5 \times 10^2$	8×10^4
14 días	sin ensayar	$0{,}3 \times 10^2$	$4{,}1 \times 10^5$

Recuento microbiano	Placebo con pH 8	Tapentadol con pH 8	Tapentadol con pH 3
28 días	sin ensayar	$1,8 \times 10^{1}$	$4,5 \times 10^{5}$
Criterio de prueba A	fallido	aprobado	fallido
Criterio de prueba B	fallido	aprobado	fallido

Tabla 9 Crecimiento microbiano de *Candida albicans*

Recuento microbiano	Placebo con pH 8	Tapentadol con pH 8	Tapentadol con pH 3
Cantidad enriquecida con bacterias/hongos	2×10^{5}	$1,7 \times 10^{5}$	$2,4 \times 10^{5}$
30 min	$2,5 \times 10^{5}$	$< \times 10^{4}$	2×10^{5}
7 días	$3,4 \times 10^{6}$	$< \times 10^{2}$	$1,3 \times 10^{3}$
14 días	sin ensayar	$< \times 10^{2}$	$1,8 \times 10^{3}$
28 días	sin ensayar	$< \times 10^{2}$	$2,5 \times 10^{3}$
Criterio de prueba A	fallido	aprobado	fallido
Criterio de prueba B	fallido	aprobado	fallido

En ausencia de conservantes adicionales, la solución tapentadol con pH 3 no está suficientemente conservada según la Farmacopea Europea (crit. A y B) para *Asp. niger* y *Cand. albicans,* mientras que la solución de tapentadol con pH 8 aprobó los crit. A y B para todas las bacterias y hongos ensayados. La solución de placebo con pH 8 no muestra ningún efecto conservante de la solución en sí, de modo que el efecto antimicrobiano de la formulación que contiene HCl de tapentadol es una consecuencia de la cantidad añadida de HCl de tapentadol. Teniendo en cuenta estos resultados, se pudo demostrar una clara dependencia del valor del pH en el efecto conservante de la solución de HCl de tapentadol.

La solución de HCl de tapentadol con un valor de pH mayor de 8 tiene un efecto antimicrobiano mejorado con respecto a la solución de pH 3, por lo que se descubrió una clara dependencia del valor del pH de la solución en el efecto conservante de tapentadol.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica acuosa que contiene tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo y que está adaptada para administración por vía oral, donde la composición contiene adicionalmente un conservante, donde el contenido del conservante es como máximo 90 % del contenido que sería necesario según la Farmacopea Europea con el fin de conservar suficientemente la composición farmacéutica en ausencia de tapentadol.

2. La composición según la reivindicación 1, que

(i) contiene adicionalmente un tampón; y/o
(ii) tiene un valor de pH dentro del intervalo de 3,0 a 6,5.

3. La composición según la reivindicación 1 o 2, donde la concentración de tapentadol es igual o inferior a 50 mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

4. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el conservante es seleccionado de entre el grupo que consiste 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, metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno, butil parabeno, isobutil parabeno, bencil parabeno, ácido sórbico, y sorbato de potasio.

5. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el contenido del conservante es como máximo 5,0 % en peso, basado en el peso total de la composición.

6. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la suma de la concentración de tapentadol y la concentración de conservante es igual o inferior a 50 mg/ml, basado en el volumen total de la composición.

7. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que presenta una vida útil en condiciones de almacenamiento acelerado de al menos 3 meses.

8. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se selecciona de entre el grupo que consiste en jarabes, gotas, soluciones, dispersiones, suspensiones y emulsiones.

9. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

10. La forma de dosificación según la reivindicación 9, que se selecciona de entre el grupo que consiste en soluciones orales, geles orales, suspensiones, emulsiones y cápsulas rellenas de líquido o gel.

11. La forma de dosificación según la reivindicación 9 o 10, que está adaptada para la administración a pacientes pediátricos.

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

13. La composición farmacéutica o la forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 12, donde el dolor es seleccionado de entre el grupo que consiste en dolor agudo y dolor crónico.