

FORMA DE DOSIFICACIÓN QUE PROPORCIONA LIBERACIÓN PROLONGADA DE SAL DE ÁCIDO FOSFÓRICO DE TAPENTADOL

[0001] Se reivindica la prioridad de la solicitud de patente europea n.º 20160419.6 y la
5 solicitud de patente europea n.º 20160420.4, ambas presentadas el 2 de marzo de 2020.

[0002] La invención hace referencia a una forma de dosificación farmacéutica que proporciona una liberación prolongada de Tapentadol, en donde Tapentadol está presente en forma de una sal con ácido fosfórico (ácido ortofosfórico), preferentemente, como sal de dihidrogenofosfato. La forma de dosificación de acuerdo con la invención
10 proporciona propiedades de liberación prolongada mejoradas, es particularmente resistente contra la descarga de dosis inducida por etanol y, más allá de dicha resistencia, proporciona características de seguridad adicionales con respecto al uso concomitante de etanol, por ejemplo, bebidas alcohólicas.

[0003] Varias formulaciones de liberación prolongada pueden estar sujetas a la descarga
15 de dosis inducida por etanol (también denominada descarga de dosis inducida por alcohol, descarga de dosis alcohólica, descarga de dosis etanólica, y similares), que se ha definido como la *«liberación rápida y no intencional del fármaco en un corto período de tiempo de la cantidad total o una fracción significativa del fármaco contenido en una forma de dosificación de liberación modificada»*.

[0004] De las diversas clases de fármacos disponibles comercialmente como productos de liberación prolongada, los opioides, los fármacos de acción central y los fármacos con un índice terapéutico estrecho presentan un alto riesgo de descarga de dosis, a pesar de estar formulados de una manera que libera el fármaco de manera personalizada o retardada. La concientización sobre la descarga de dosis inducida por etanol ha llevado
25 al retiro de algunos productos comercializados por parte de las Agencias reguladoras y a advertencias en recuadros negros en otros. Desde entonces, un esfuerzo significativo se ha centrado en probar la solidez de una formulación cuando se ingiere con alcohol. Se considera que el riesgo para el paciente es bajo si la formulación y su rendimiento no se ven afectados por la presencia de 0–40 % de alcohol en condiciones *in vivo* e *in vitro* (ver
30 D'Souza et ál., *A review of in vivo and in vitro aspects of alcohol-induced dose dumping*, AAPS Open (2017) 3:5, 1-20).

[0005] En el caso más pronunciado, la ingesta conjunta del analgésico previamente disponible Palladone™ (Purdue Pharma; cápsulas de liberación prolongada de

clorhidrato de hidromorfona) con alcohol produjo niveles plasmáticos significativamente más altos de hidromorfona (hasta 16 veces mayores), especialmente en ayunas. Este hallazgo motivó su interrupción y retiro del mercado. Los estudios *in vitro* de otro opioide de acción prolongada, Avinza® (Pfizer Inc; cápsulas de liberación prolongada de sulfato de morfina), mostraron una liberación acelerada de morfina que dependía de la concentración de alcohol. Los recuadros de advertencia de Avinza®, así como de otros opioides de liberación prolongada/acción prolongada, aconsejan a los pacientes que no tomen bebidas alcohólicas ni usen medicamentos recetados o de venta libre que contengan alcohol durante la terapia, ya que puede provocar la rápida liberación y absorción de una dosis potencialmente mortal de opioide.

[0006] Según Jedinger et ál., *The design of controlled-release formulations resistant to alcohol-induced dose dumping – A review*, Eur J Pharm Biopharm. 2014 Jul;87(2):217-26, la Administración de Alimentos y Medicamentos actualmente recomienda evaluar el riesgo de descarga de dosis inducida por el alcohol para fármacos opioides y no opioides con un índice terapéutico estrecho. Especialmente, son de interés específico las formulaciones de liberación prolongada, que ofrecen una frecuencia de dosificación reducida y un efecto terapéutico prolongado debido a mayores cantidades de fármaco. Por ejemplo, en el tratamiento del dolor (crónico) se han utilizado formas de dosificación de opioides de liberación controlada como formulaciones de primera elección. Sin embargo, si los pacientes sufren de dolor, a menudo recurren al alcohol para hacer frente al estrés relacionado con el dolor y para reducir la percepción del dolor.

[0007] El efecto más perjudicial es el primero que puede surgir debido al rápido aumento de la dosis. Por lo tanto, si la forma de dosificación se consume con etanol, la liberación del fármaco puede aumentar de inmediato, lo que provoca una sobredosis y conduce a una depresión respiratoria seguida de hipoxia e incluso la muerte. Además de los efectos secundarios asociados con el etanol, es importante comprender los mecanismos de la absorción orogastrointestinal y el metabolismo hepático. Después de la administración oral de una formulación sensible a la descarga de dosis ingerida conjuntamente con etanol, la mayor parte del fármaco se disuelve en el estómago inmediatamente. Después de un tiempo de retención gástrica suficiente, la cantidad total de fármaco disuelto se vacía de manera incontrolable en el intestino delgado. Por lo tanto, se produce una absorción que puede producir a concentraciones plasmáticas elevadas.

[0008] Por lo tanto, para evitar estos efectos, es conveniente proporcionar formas de

dosificación con características de liberación tales que la liberación en etanol acuoso no se acelere esencialmente en comparación con la liberación en un medio no etanólico (resistencia contra la descarga de dosis inducida por etanol).

[0009] Sin embargo, las consecuencias anteriores de una explosión inicial de liberación del fármaco no son el único riesgo asociado con la ingesta conjunta de etanol. Se sabe que el consumo de bebidas alcohólicas puede prolongar la velocidad de vaciado gástrico y, por lo tanto, el inicio de la absorción del fármaco debido al contenido calórico del alcohol, que es comparable con el estado de alimentación ligera después del consumo de una comida (para más detalles, véase también Jedinger et ál., *The design of controlled-release formulations resistant to alcohol-induced dose dumping – A review*, Eur J Pharm Biopharm. 2014 Jul;87(2):217-26).

[0010] Los mecanismos por los cuales el alcohol altera las propiedades farmacocinéticas de los opioides de acción prolongada son poco conocidos. Varios estudios han demostrado que el uso simultáneo de alcohol aumenta la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) de ciertos opioides y disminuye el tiempo hasta la $C_{\text{máx}}$ ($t_{\text{máx}}$), a pesar de que no hay evidencia de una descarga de la dosis. Los envenenamientos mortales que involucran opioides recetados se asocian con frecuencia con el consumo de alcohol y probablemente se deban a los efectos depresores combinados del SNC y del sistema respiratorio. Se ha informado que los opioides pueden disminuir significativamente la respuesta ventilatoria a la hipercapnia cuando se administran junto con etanol, aunque no se observó interacción farmacocinética (véase Gudín et ál., *Risks, Management, and Monitoring of Combination Opioid, Benzodiazepines, and/or Alcohol Use*, Postgrad Med 2013 125(4) 115-130).

[0011] Por lo tanto, incluso si se pueden proporcionar formas de dosificación farmacéutica que sean resistentes contra la descarga de dosis inducida por etanol, es decir, que no muestren una disolución acelerada en etanol acuoso en comparación con un medio no etanólico y, por lo tanto, no proporcionen una explosión inicial de liberación del fármaco cuando se ingieren junto con etanol, existen preocupaciones de seguridad adicionales relacionadas con los efectos del etanol. Existe una demanda de formas de dosificación farmacéuticas que proporcionen características de seguridad adicionales que vayan más allá de la simple resistencia contra la descarga de dosis inducida por etanol. En particular, sería conveniente proporcionar formas de dosificación farmacéuticas que no solo proporcionen una disolución no acelerada, sino que proporcionen una disolución

desacelerada en etanol acuoso en comparación con un medio no etanólico. Se puede esperar que tales formas de dosificación farmacéutica sean menos propensas a los riesgos asociados con una interacción del fármaco con el etanol ingerido conjuntamente porque, en un momento dado, debido a la disolución desacelerada, hay menos opioides

5 disponibles para el organismo y podrían interactuar con el etanol ingerido conjuntamente.

[0012] El Tapentadol (Nucynta[®], Palexia[®]) es un analgésico opioide oral de la clase de los bencenoides con un mecanismo de acción dual similar al tramadol; es un agonista del receptor opioide μ y también inhibe la reabsorción de norepinefrina. El Tapentadol está actualmente disponible como forma de dosificación oral que contiene sal de clorhidrato

10 de Tapentadol y proporciona liberación inmediata o liberación prolongada.

[0013] De acuerdo con Farr et ál., *Effects of food and alcohol on the pharmacokinetics of an oral, extended-release formulation of hydrocodone in healthy volunteers*, Clinical Pharmacology: Advances and Applications 2015:7 1-9, se ha observado una mayor absorción después de la ingesta conjunta con alcohol con varias formulaciones de

15 opioides de liberación prolongada. Los autores proporcionan la siguiente comparación de los datos de interacción del alcohol para productos opioides de liberación prolongada comercializados en la Tabla 3 en la página 8:

opioide	aumento promedio en la relación de $C_{\text{máx}}$ con respecto al fármaco ingerido junto con 0 % de alcohol	Máxima relación de $C_{\text{máx}}$ individual con 40 % de alcohol
Hidromorfona	1.37	2.51
Oximorfona	1.70	2.70
Hidrocodona	2.3	3.9
Tapentadol 100 mg	1.48	4.38
Tapentadol 250 mg	1.28	2.67
Morfina/Naltrexona	2.0	5.0
Morfina	1.0	4.54

[0014] De acuerdo con FDA Draft Guidance on Tapentadol Hydrochloride (disponible en

la

URL:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Tapentadol_%20ERTabs_200533_RC09-10.pdf), debido a la preocupación por la descarga de dosis de este producto farmacológico cuando se toma con alcohol, la Agencia actualmente solicita que se realicen pruebas de disolución adicionales mediante el uso de varias concentraciones de etanol en el medio de disolución.

[0015] Las formas de dosificación farmacéuticas de Tapentadol que están actualmente en el mercado ya proporcionan una resistencia satisfactoria contra la descarga de dosis inducida por etanol. Un estudio cruzado *in vivo* examinó el efecto del alcohol (240 mL al 40 %) sobre la biodisponibilidad de una dosis única de 100 mg y 250 mg de comprimidos de liberación prolongada Nucynta® en 19 voluntarios sanos en ayunas. Después de la administración conjunta de un comprimido de liberación prolongada de Nucynta® de 100 mg y alcohol, el valor medio de $C_{\text{máx}}$ aumentó 48 % en comparación con el control (consumió agua en lugar de alcohol) con un intervalo de 0.99 veces hasta 4.38 veces. Además, los 3 sujetos (15 %) con los valores de $C_{\text{máx}}$ más altos eran al menos 2.3 veces mayores que el valor promedio de $C_{\text{máx}}$ de control. Los promedios de AUC_{final} y AUC_{inf} de Tapentadol disminuyeron 17 %; $T_{\text{máx}}$ y $t_{1/2}$ se mantuvieron relativamente sin cambios. Después de la administración conjunta de un comprimido de liberación prolongada de Nucynta® de 250 mg y alcohol, el valor medio de $C_{\text{máx}}$ aumentó 28 % en comparación con el control con un intervalo de 0.90 veces hasta 2.67 veces. El valor de $C_{\text{máx}}$ individual para 2 de estos sujetos (10 %) fue al menos 2.6 veces mayor que el valor promedio de $C_{\text{máx}}$ de control. Los promedios de AUC_{final} y AUC_{inf} de Tapentadol disminuyeron 16 %; $T_{\text{máx}}$ y $t_{1/2}$ se mantuvieron relativamente sin cambios.

[0016] No obstante, se debe evitar el uso concomitante de alcohol ya que se espera que Nucynta® de liberación prolongada tenga efectos aditivos cuando se usa junto con alcohol (véase MONOGRAFÍA DEL PRODUCTO, Tapentadol de liberación prolongada Nucynta®, 28 de octubre de 2013, Fecha de revisión: 01 de marzo de 2018).

[0017] Por lo tanto, a pesar de proporcionar una resistencia satisfactoria contra la descarga de dosis inducida por etanol, la información de prescripción de Nucynta® y Palexia® contiene instrucciones de no consumir alcohol o cualquier producto que contenga alcohol mientras se toma el medicamento.

[0018] Se han informado varios intentos en la bibliografía con respecto a la provisión de formas de dosificación farmacéuticas que contienen opioides fuertes tales como

Tapentadol que tienen un potencial más reducido para la descarga de dosis inducida por etanol.

[0019] WO 2015/004245 A1 se refiere a una forma de dosificación farmacéutica oral resistente a la manipulación que comprende un ingrediente farmacológicamente activo que tiene acción psicotrópica y un polímero de etileno-acetato de vinilo (EVA) que proporciona resistencia contra la extracción con solventes, resistencia contra la trituración y resistencia contra la descarga de dosis en etanol acuoso. El ingrediente farmacológicamente activo se selecciona, preferentemente, del grupo que consiste en Oxicodona, Oximorfona, Hidrocodona, Hidromorfona, Tramadol, Tapentadol, Morfina, Buprenorfina y sales fisiológicamente aceptables de estos. Las formas de dosificación son, preferentemente, multiparticuladas y la preparación requiere la aplicación de calor y presión. Preferentemente, las partículas son gránulos extruidos, es decir, se producen mediante termoformación con la ayuda de una extrusora. Todos los ejemplos se refieren a formas de dosificación multiparticuladas en las que las partículas se preparan mediante extrusión por fusión en caliente.

[0020] WO 2018/219897 A1 se refiere a una forma de dosificación farmacéutica oral que comprende múltiples partículas recubiertas, en donde dichas partículas recubiertas comprenden un núcleo que comprende un componente de Tapentadol y que está recubierto con un material de recubrimiento de liberación controlada, en donde el material de recubrimiento de liberación controlada comprende un componente lubricante y un componente polimérico, en donde el componente polimérico comprende uno o más éteres de celulosa y/o uno o más acrilatos, y en donde la forma de dosificación farmacéutica proporciona una liberación controlada del componente de Tapentadol. El material de recubrimiento de liberación controlada sirve para controlar la liberación del componente de Tapentadol de las partículas recubiertas. Dicho recubrimiento de liberación controlada del material de recubrimiento de liberación controlada puede formar la superficie exterior de las partículas o puede recubrirse adicionalmente con una o más capas de materiales de recubrimiento diferentes o idénticos, por ejemplo, para hacer que las partículas sean resistentes contra la descarga de dosis inducida por etanol. Cuando las partículas se preparan a partir microesferas, se recubren con una capa de fármaco que comprende Tapentadol. Estas partículas se recubren adicionalmente con un recubrimiento de liberación controlada que comprende un material de recubrimiento de liberación controlada. Cuando las partículas recubiertas proporcionan resistencia contra

la descarga de dosis inducida por etanol, contienen al menos otras dos capas de recubrimiento, a saber, una capa interna que comprende una sal de alginato y una capa externa que comprende un polímero de acrilato aniónico.

[0021] Sin embargo, los conceptos conocidos para evitar la descarga de dosis inducida por etanol no son satisfactorios en todos los aspectos y existe una demanda de conceptos mejorados. Sería conveniente proporcionar formas de dosificación oral de Tapentadol que sean fáciles de fabricar y no requieran, por ejemplo, termoformación o múltiples etapas de recubrimiento. Las formas de dosificación orales deben proporcionarse, preferentemente, en forma de comprimidos, preferentemente, comprimidos monolíticos, es decir, no deben requerir la preparación de múltiples partículas. La preparación de las formas de dosificación orales debe ser posible en equipo estándar a escala industrial de alto rendimiento, preferentemente, mediante compresión de mezclas de polvo que posiblemente implique granulación (granulación seca o granulación húmeda), preferentemente, sin embargo, mediante compresión directa de mezclas de polvo.

[0022] En particular, sería conveniente proporcionar características de seguridad adicionales, a saber, hacer que las formas de dosificación farmacéuticas disponibles no solo muestren aproximadamente el mismo perfil de disolución en etanol acuoso y en un medio no etanólico, sino que, en vista de los diversos efectos de del etanol ingerido conjuntamente sobre el perfil farmacológico, proporcionen una disolución aún más retardada en etanol acuoso en comparación con el medio no etanólico. Además, sería conveniente reducir la cantidad de excipientes necesarios para proporcionar una liberación retardada de Tapentadol, por ejemplo, con respecto a la administración oral dos veces al día.

[0023] Preferentemente, la invención hace referencia a un comprimido que proporciona una liberación prolongada de Tapentadol, en donde Tapentadol está presente en forma de una sal con ácido fosfórico (ácido ortofosfórico), preferentemente, como sal de dihidrogenofosfato. El comprimido tiene propiedades mecánicas satisfactorias, por ejemplo, en términos de resistencia al aplastamiento y friabilidad, y puede prepararse en condiciones de formación de comprimidos muy facilitadas, especialmente, con una fuerza de compresión reducida.

[0024] Los comprimidos se forman aplicando una fuerza de compresión a un polvo y consolidando ese polvo en un compacto dentro de una matriz de una prensa. Dos procesos ocurren simultáneamente cuando se elabora el comprimido: compactación y

compresión. Por definición, la compactación es el aumento de la resistencia mecánica del polvo bajo fuerza debido a la consolidación de las partículas. Por lo tanto, la compactación está relacionada con la consolidación y unión de las partículas, lo que tiene un efecto directo en la dureza y friabilidad del comprimido. La compresión, por otro lado, se define como una reducción en el volumen aparente del polvo bajo fuerza debido al desplazamiento del aire entre las partículas. La compresión da como resultado una reducción del espacio vacío entre las partículas sólidas, lo que significa una disminución de la porosidad de un comprimido (para obtener detalles, véase, por ejemplo, Y. Qiu et ál., *Developing Solid Oral Dosage Forms, Pharmaceutical Theory & Practice*, 2.^a ed., Elsevier, 2017, págs. 940-942).

[0025] La fabricación de comprimidos se ve influida por una serie de parámetros interdependientes que incluyen

- las propiedades deseadas del comprimido (por ejemplo, resistencia mecánica, variabilidad del peso, tiempo de desintegración, tamaño y forma),
- la naturaleza y cantidad de los excipientes del material sólido que se formará en comprimidos, y
- las condiciones en la máquina de formación de comprimidos (por ejemplo, fuerza de compresión, velocidad de formación de comprimidos, tiempo de permanencia del punzón en la matriz, geometría del punzón, material de las herramientas, etc.).

[0026] En lo que se refiere a las propiedades deseadas del comprimido, éstas dependen en gran medida de consideraciones farmacológicas, es decir, farmacocinéticas y farmacodinámicas. La potencia del fármaco y la frecuencia de administración prevista determinan la dosis de fármaco que debe contener un comprimido. Las características de liberación determinan la naturaleza y la cantidad de excipientes, así como la distribución general de excipientes dentro del comprimido. Por ejemplo, el retardo de la matriz requiere cantidades considerables de material de matriz de liberación prolongada en el que se incrusta el fármaco. Es necesaria una resistencia mecánica suficiente para permitir, por ejemplo, la expulsión de los compactos de las matrices en el curso del proceso de formación de comprimidos y la liberación de los comprimidos del envase adecuado, tales como ampollas.

[0027] En cuanto a la naturaleza y la cantidad de los excipientes, los excipientes en polvo se utilizan como aglutinantes para la cohesión, como rellenos para la resistencia a la tracción de los comprimidos, como lubricantes para el procesamiento exitoso de una

mezcla o granulación en un comprimido, como desintegrantes para facilitar la desintegración del comprimido *in vivo*, como materiales de liberación controlada para retardar la disolución y, a veces, como deslizantes para ayudar a las mezclas con poco flujo. Cada excipiente es predominantemente elástico, plástico o quebradizo. Las partículas elásticas se deforman durante la compresión hasta su límite elástico, después del cual se fracturarán. Antes de llegar a ese límite de estiramiento, la deformación de los materiales elásticos es reversible. Los polvos elásticos se expanden después de que se eliminan las fuerzas de compresión (relajación). La deformación plástica mantiene la forma después de que se eliminan las fuerzas de compresión y, por lo tanto, se deforma sin recuperación para proporcionar una buena unión de partículas. Un componente quebradizo se fracturará bajo tensión de compresión cuando la fuerza supere su límite de deformación. Si bien se forma más área de superficie después de la fractura quebradiza, también da como resultado más fricción y resistencia al movimiento dentro de la matriz durante la compresión. Los excipientes plásticos y quebradizos forman formas físicas y agregan estabilidad a la forma después de la compresión.

[0028] En lo que se refiere a las condiciones en la máquina de formación de comprimidos, todas las máquinas modernas y sofisticadas de formación de comprimidos emplean los mismos conceptos generales de operación: llenado de matriz, compresión de comprimidos, expulsión de comprimidos y raspado de la mesa. La calidad del compacto depende de la compresión y consolidación de la masa de polvo, la descompresión del compacto, la expulsión de la matriz y el posterior raspado del punzón inferior. Debido a que estas propiedades viscoelásticas dependen del tiempo, tanto la magnitud como la velocidad de aplicación (y liberación) de la fuerza de compresión afectan la calidad del comprimido.

[0029] Los punzones de comprimidos se utilizan para comprimir una mezcla o granulación en una dosis unitaria compactada.

[0030] En las máquinas de formación de comprimidos por compactación por rodillo (prensas rotativas de comprimidos), primero, el punzón inferior se baja para que el alimentador pueda distribuir el polvo en una matriz. Un raspador elimina el exceso de polvo para que la formulación quede nivelada con la parte superior de la matriz. La cantidad de polvo en la matriz es el relleno. Luego, el punzón superior se baja hacia el interior de la matriz. Los rodillos de precompresión aplican presión para desairear el relleno en la matriz forzando a las partículas a juntarse. Esto es seguido por los rodillos

de compresión principales que aplican fuerza para comprimir el polvo en un compacto. A continuación, la leva de elevación superior eleva el punzón superior desde la matriz. Luego, la leva de expulsión levanta el punzón inferior para expulsar el compacto fuera de la matriz de modo que un raspador pueda retirarlo. La compresión permite la unión de

5 partícula a partícula con el fin de elaborar un comprimido con suficiente dureza o fuerza cohesiva, para mantener su forma y apariencia.

[0031] En las máquinas de formación de comprimidos de prensas excéntricas (prensas de comprimidos excéntricas), no hay precompresión y la fuerza no se transmite mediante rodillos de compresión. Sin embargo, el principio general de compresión y compactación

10 es muy similar.

[0032] Cuando se agrega polvo a una matriz, hay espacio entre las partículas. A medida que el polvo se comprime, se muestra que las partículas se consolidan y el relleno de polvo se desairea. La matriz restringe el movimiento del polvo y proporciona tiempo para la unión cohesiva de las partículas entre sí. A esto le sigue el reordenamiento de las

15 partículas, la deformación plástica y elástica, y luego, la fragmentación de los componentes quebradizos una vez que han excedido su límite de deformación. La presión permite la formación de enlaces entre partículas que proporcionan la resistencia a la tracción del compacto. Después de la expulsión de la matriz, el compacto experimenta un tipo de recuperación elástica (relajación), por lo que los materiales

20 elásticos vuelven parcialmente a sus formas precomprimidas. La cohesión de las partículas comprimidas mantiene la forma del compacto después de la compresión.

[0033] Algunas de las características de deformación dependen del tiempo y, por lo tanto, las características de la máquina pueden tener un efecto importante sobre el rendimiento de la formación de comprimidos. Estas características determinan la velocidad de

25 aplicación de la fuerza, el tiempo de permanencia (es decir, el tiempo de máxima fuerza de compresión, que depende del diámetro plano de la cabeza del punzón y la velocidad tangencial) y la velocidad de descompresión. Por lo general, para los materiales que experimentan deformación plástica, a medida que aumenta la velocidad de la máquina, hay menos tiempo para la relajación de la tensión.

[0034] Los comprimidos deben soportar los rigores de la fabricación, el envasado, el transporte y la distribución. De acuerdo con Quality Attribute Considerations for Chewable Tablets, Guidance for Industry, de la FDA, agosto de 2018, los comprimidos masticables deben tener una dureza de $< 12 \text{ kp}$ ($\sim 19.6 \text{ N}$), mientras que se reconoce que el tamaño

30

y la forma del comprimido son importantes para determinar la dureza aceptable del comprimido. Por ejemplo, para un comprimido muy pequeño, un valor de dureza de 20 N puede ser bastante alto. Además, se ha recomendado que los comprimidos de desintegración rápida que proporcionan una liberación inmediata del fármaco deben tener una dureza de alrededor de 70 a 100 N, mientras que los comprimidos que proporcionan una liberación prolongada del fármaco deben tener una dureza de alrededor de 100 a 200 N. Cuanto más grandes sean los comprimidos, más duros deben ser para resistir el desgaste durante la fabricación, el envasado, el transporte y la distribución. Por lo tanto, con respecto a los comprimidos de liberación prolongada, la dureza del comprimido debe ser de al menos 100 N, preferentemente, de al menos 150 N.

[0035] Dentro de ciertos límites, la dureza del comprimido depende de la fuerza de compresión; cuanto mayor sea la fuerza de compresión, mayor será la dureza del comprimido. Por lo tanto, para una mezcla de excipientes dada, a menudo se puede lograr una mayor dureza del comprimido al aumentar la fuerza de compresión. Sin embargo, esto puede requerir simultáneamente una reducción de la velocidad de la máquina para ajustar correctamente el tiempo de permanencia, reduciendo de ese modo el rendimiento total de comprimidos por hora. Esto se debe a que la unión adhesiva y entre partículas puede verse afectada no solo por la fuerza de compresión, sino también por el tiempo de permanencia del punzón durante el cual el polvo se comprime en la matriz. El tiempo de permanencia se refiere al tiempo que un punzón comprime el polvo en la matriz. Depende de la velocidad de la máquina, por lo que una formación de comprimidos más rápida deja menos tiempo para que el punzón comprima el polvo en la matriz. Alargar el tiempo de permanencia proporciona más tiempo para la deformación de las partículas, la fragmentación para aumentar el área superficial y para que se formen enlaces entre partículas. Al cambiar la fuerza de compresión, también se debe tener en cuenta que esto no solo afecta la dureza del comprimido. Los comprimidos más duros pueden tener tiempos de desintegración y velocidades de disolución más largos. Al encontrar el equilibrio entre la fuerza de compresión y el tiempo de permanencia, se deben considerar los atributos del comprimido (para obtener detalles, véase, por ejemplo, Ende et ál., Chemical Engineering In The Pharmaceutical Industry, Drug Product Design, Development, and Modeling, 2.^a ed., Wiley, 2019, págs. 228-232; J. Swarbrick, M. Bogda, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3.^a ed., Informa Healthcare, 2007, Tablet Compression: Machine Theory, design, and Process Troubleshooting, 3611-2629).

[0036] Por lo tanto, aumentar la fuerza de compresión para mejorar la dureza del comprimido puede requerir una reducción de la velocidad de la máquina, lo que genera desventajas económicas debido a la reducción de la producción.

5 [0037] Además, las fuerzas de compresión no pueden aumentarse hasta el último momento debido a las propiedades del material (restricciones de herramientas). La resistencia de las herramientas para comprimidos depende del tamaño, la forma y el peso del relleno del comprimido. Por lo tanto, varias formas y tamaños de comprimidos permiten fuerzas de compresión máximas de menos de 10 kN. En consecuencia, las máquinas de formación de comprimidos que están equipadas con punzones de tal
10 tamaño y forma ya funcionan con fuerzas de compresión cercanas a su fuerza máxima de herramienta y, en estas condiciones, hay poco margen para aumentar la fuerza de compresión para aumentar la dureza del comprimido (para obtener detalles, véase, por ejemplo, L.L. Augsburger et ál., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, 3.^a ed., informa healthcare, 2008, págs. 26-30; pp. J. Zheng, Formulation and Analytical Development for
15 Low-Dose Oral Drug Products, Wiley 2009, 150-155).

[0038] Se conocen de la técnica previa varios comprimidos que contienen Tapentadol.

[0039] WO 2003/035054 A1 se refiere a una formulación farmacéutica que se caracteriza por la liberación retardada de HCl de Tapentadol en una matriz con liberación retardada del ingrediente activo. Dicha matriz contiene entre 1 y 80 % en peso de al menos un
20 polímero hidrofílico o hidrofóbico como agente formador de matriz farmacéuticamente aceptable. Los gránulos se comprimieron en una prensa excéntrica EKO (Korsch) en comprimidos oblongos de 6 x 15 mm de tamaño con una muesca de rotura.

[0040] EP 2 942 054 A1 se refiere a una formulación farmacéutica de liberación lenta que
25 contiene HCl de Tapentadol en una matriz de liberación lenta, en donde la matriz contiene entre 15 y 50 % en peso de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos saturados con una longitud de cadena entre 16 y 22 átomos de carbono o una mezcla de estos. Se investigó la influencia de la fuerza de compresión y las dimensiones del comprimido en la dureza del comprimido y el comportamiento de disolución. Con una fuerza constante de 27 kN,
30 se pudo lograr una dureza del comprimido de solo 53 a 79 N, mientras que fuerzas más bajas proporcionaron una dureza del comprimido aún más baja.

[0041] WO 2008/051617 A2 se refiere a un método para producir una composición de gránulos secos que comprende comprimir una composición farmacéutica hasta una

dureza de 800 a 900 kPa para producir uno o más fragmentos, y moler uno o más fragmentos con un granulador oscilante para formar gránulos. Una formulación farmacéutica ilustrativa contiene HCl de Tapentadol, hipromelosa, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. Las Figuras 7 a 9 muestran la influencia de la fuerza de compresión en la dureza del comprimido. Con fuerzas de compresión de 2000 a 3000 lbs (~8.9 a ~13.3 kN), se obtuvieron comprimidos que tenían una dureza de alrededor de 7 a 20 kp (~69 a ~196 N).

[0042] WO 2015/014980 A1 describe una composición farmacéutica que comprende (a) HCl de Tapentadol disuelto, (b) un solvente orgánico con un punto de ebullición de 110 ° a 350 °C y (c) un portador sólido. Si se aplica una prensa rotatoria para la fabricación de los comprimidos, la fuerza de compresión principal puede variar de 1 a 50 kN, preferentemente, de 3 a 40 kN. Los comprimidos resultantes pueden tener una dureza de 30 a 400 N, más preferentemente, de 50 a 250 N, particularmente, preferentemente, de 30 a 180 N, más preferentemente, de 40 a 150 N.

[0043] D.V. Reddy et ál., Journal of Pharmacy Research 2014. 8(10), 1368-1374 informan sobre la fabricación de comprimidos de liberación prolongada de HCl de Tapentadol mediante el uso de combinaciones de polímeros hidrofílicos-hidrofóbicos fabricados mediante granulación húmeda.

[0044] S.M. Afzal et ál., Int J A PS BMS 2017, 6(1), 1-21 se refieren a la preparación de comprimidos de matriz de liberación sostenida de HCl de Tapentadol mediante una técnica de sinterización.

[0045] S.K. Paramasivan et al., GSC Biological and Pharmaceutical Sciences, 2018, 04(03), 042-048 se refieren a comprimidos que comprenden Tapentadol fabricadas mediante compresión directa en una máquina rotatoria de compresión de comprimidos.

[0046] Los comprimidos conocidos que contienen Tapentadol no son satisfactorios en todos los aspectos, especialmente porque la compresión de los comprimidos a partir de los materiales de partida requiere fuerzas de compresión considerables para lograr una resistencia mecánica satisfactoria, por ejemplo, dureza.

[0047] Existe una demanda de formulaciones de Tapentadol que puedan comprimirse en comprimidos por medio de máquinas de formación de comprimidos convencionales a altas velocidades de máquina que proporcionen propiedades de comprimido satisfactorias, especialmente con respecto a la dureza, y que permitan una amplia variación de tamaños y formas de comprimidos sin llegar a los límites de resistencia de

herramientas del equipo de formación de comprimidos convencional.

[0048] Es un objetivo de la invención proporcionar formas de dosificación farmacéuticas de Tapentadol que tengan ventajas en comparación con las formas de dosificación farmacéuticas de la técnica anterior. Las formas de dosificación farmacéuticas deben ser seguras y fáciles de fabricar de manera económica, deben proporcionar un cumplimiento ventajoso por parte del paciente y resistencia contra la descarga de dosis inducida por etanol, deben proporcionar características de seguridad adicionales con respecto a la ingesta conjunta de etanol, particularmente, una disolución más retardada en etanol acuoso en comparación con un medio no etanólico, de modo que sea menos probable que se produzcan alteraciones del perfil farmacológico debido a la ingesta conjunta de etanol.

[0049] Este objetivo se ha logrado mediante la materia que se describe en las reivindicaciones de la patente.

15 COMPENDIO DE LA INVENCION

[0050] La invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica que comprende Tapentadol para administración oral dos veces al día; en donde Tapentadol está presente como una sal con ácido fosfórico; en donde la forma de dosificación proporciona una liberación prolongada de Tapentadol; y en donde la dosis equivalente en peso de Tapentadol contenida en la forma de dosificación farmacéutica se encuentra dentro del intervalo de 10 a 300 mg en función de la base libre de Tapentadol ($M_r = 221.3$ g/mol).

[0051] Se ha encontrado sorprendentemente que las sales de Tapentadol con ácido fosfórico (H_3PO_4) son particularmente útiles para formas de dosificación farmacéuticas que proporcionan una liberación prolongada de Tapentadol. Se ha encontrado sorprendentemente que las formas de dosificación que contienen sales de Tapentadol con ácido fosfórico *in vitro* proporcionan una liberación más lenta de Tapentadol en medio etanólico que en medio no etanólico. Por lo tanto, se espera que estas formas de dosificación prolonguen aún más la liberación del fármaco *in vivo* cuando se ingieren junto con etanol. Este efecto no depende del tamaño de partícula de las sales de Tapentadol con ácido fosfórico, ni de la forma polimórfica de las sales de Tapentadol con ácido fosfórico. Además, este efecto se observa en matrices de liberación prolongada que comprenden diferentes materiales de matriz de liberación prolongada (or ejemplo, hipromelosa o Kollidon® SR), así como en gránulos que comprenden diferentes

materiales de recubrimiento de liberación prolongada (por ejemplo, etilcelulosa que contiene diferentes formadores de poros), es decir, es atribuible a las propiedades de la sal de Tapentadol con ácido fosfórico como tal.

[0052] Además, se ha encontrado sorprendentemente que, en comparación con el clorhidrato de Tapentadol, que se encuentra en las formas de dosificación farmacéuticas de liberación prolongada de Tapentadol actualmente en el mercado, dichas sales de Tapentadol con ácido fosfórico tienen una solubilidad termodinámica más baja, así como una velocidad de disolución intrínseca más lenta. Estas propiedades de disolución de las sales de fosfato de Tapentadol las hacen especialmente adecuadas para la preparación de formas de dosificación de liberación prolongada. Dichas formas de dosificación pueden contener cantidades reducidas de material de matriz de liberación prolongada para lograr el mismo perfil de disolución que las formas de dosificación actualmente comercializadas que contienen clorhidrato de Tapentadol.

[0053] Incluso además, se ha encontrado sorprendentemente que las sales de Tapentadol con ácido fosfórico (H_3PO_4) son particularmente útiles para formas de dosificación farmacéuticas que proporcionan una liberación prolongada de Tapentadol. Se ha encontrado sorprendentemente que, en comparación con el clorhidrato de Tapentadol convencional, la preparación de comprimidos que comprenden sales de Tapentadol con ácido fosfórico requiere fuerzas de compresión significativamente reducidas para lograr la resistencia a la rotura deseada de los comprimidos. Este efecto no depende del tamaño de partícula de la sal de Tapentadol con ácido fosfórico, ni de la forma polimórfica de la sal de Tapentadol con ácido fosfórico. Además, este efecto también se observa con varios excipientes diferentes, es decir, es atribuible a las propiedades de la sal de Tapentadol con ácido fosfórico como tal.

[0054] Se conocen sales de Tapentadol con ácido fosfórico, por ejemplo, en WO 2010/096045, WO 2012/010316 A1, WO 2012/051246 A1 y WO 2017/182438 A1. Sin embargo, ninguna de estas referencias aborda el uso de las sales para evitar la descarga de dosis inducida por etanol. Además, ninguna de estas referencias aborda la reducción de las fuerzas de compresión con el fin de lograr una resistencia a la rotura objetivo deseada de los comprimidos.

[0055] También se conocen formas de dosificación que proporcionan una liberación prolongada de Tapentadol, por ejemplo, en WO 03/035053 A1, WO 2006/002886 A1, y WO 2009/092601 A1. Sin embargo, ninguna de estas referencias aborda la prevención

de la descarga de dosis inducida por etanol y ninguna de estas referencias describe sales de Tapentadol con ácido fosfórico. Además, ninguna de estas referencias aborda la reducción de las fuerzas de compresión con el fin de lograr una resistencia a la rotura objetivo deseada de los comprimidos.

- 5 [0056] De acuerdo con las instrucciones de uso, los comprimidos comerciales de Tapentadol Palexia® retard contienen Tapentadol como sal de clorhidrato, mientras que el núcleo del comprimido contiene, además, hipromelosa, celulosa microcristalina, dióxido de silicio altamente disperso y estearato de magnesio. Por lo tanto, los comprimidos de Palexia® retard contienen una matriz de hipromelosa de liberación
- 10 prolongada. Los núcleos de los comprimidos están recubiertos con película con una composición que comprende hipromelosa, monohidrato de lactosa, talco, macrogol 6000 y colorantes. Estos comprimidos están de acuerdo con WO 03/035053 A1 y con los ejemplos comparativos contenidos en la presente en la sección experimental.

15 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0057] La Figura 1 muestra el espectro XRPD de dihidrogenofosfato de Tapentadol (forma mixta) obtenido de acuerdo con el Ejemplo 1.1.

[0058] La Figura 2 muestra el espectro XRPD de hemihidrato de dihidrogenofosfato de Tapentadol obtenido de acuerdo con el Ejemplo 1.4.

- 20 [0059] La Figura 3 muestra el gráfico de DSC de hemihidrato de dihidrogenofosfato de Tapentadol obtenido de acuerdo con el Ejemplo 1.4.

[0060] La Figura 4 muestra el espectro XRPD de anhidrato de dihidrogenofosfato de Tapentadol obtenido de acuerdo con el Ejemplo 1.6.

- [0061] La Figura 5 muestra el gráfico de DSC del anhidrato de dihidrogenofosfato de
- 25 Tapentadol obtenido de acuerdo con el Ejemplo 1.6.

[0062] La Figura 6 muestra tres fotografías de tamaños de partículas diferentes de la sal de Tapentadol con ácido fosfórico (la Figura 6A muestra partículas relativamente finas, la Figura 6B partículas relativamente gruesas) y de la sal de Tapentadol con ácido clorhídrico (Figura 6C).

- 30 [0063] La Figura 7 compara los perfiles de disolución *in vitro* de un comprimido convencional que contiene clorhidrato de Tapentadol y un comprimido de la invención que contiene sal de Tapentadol con ácido fosfórico en HCl 0.1 N (pH 1.0) y en HCl 0.1 N (pH 1.0) con 40 % en vol. de etanol.

[0064] La Figura 8 compara los perfiles de disolución *in vitro* de un comprimido convencional que contiene clorhidrato de Tapentadol y un comprimido de la invención que contiene sal de Tapentadol con ácido fosfórico a pH 4.5 en amortiguador acuoso (sin etanol).

- 5 [0065] La Figura 9 compara los perfiles de disolución *in vitro* de un comprimido convencional que contiene clorhidrato de Tapentadol a pH 1.0, pH 4.5, pH 6.8, en cada caso en amortiguador acuoso sin etanol, y a pH 1.0 en 40 % en vol. de etanol.

[0066] La Figura 10 compara los perfiles de disolución *in vitro* de un comprimido de la invención que contiene sal de Tapentadol con ácido fosfórico a pH 1.0, pH 4.5, pH 6.8,
10 en cada caso sin etanol, y a pH 1.0 en 40 % en vol. de etanol.

[0067] La Figura 11 compara los perfiles de disolución *in vitro* de un comprimido de la invención que contiene sal de Tapentadol con ácido fosfórico en HCL 0.1 N (pH 1.0) sin etanol y en HCL 0.1 N (pH 1.0) con 40 % en vol. de etanol.

[0068] La Figura 12 compara los perfiles de disolución *in vitro* en HCL 0.1 N (pH 1.0) de
15 formulaciones en gránulos de la invención que contienen dihidrogenofosfato de Tapentadol en gránulos recubiertos con diversas cantidades de una formulación de recubrimiento que comprende etilcelulosa, polivinilpirrolidona y sebacato de dibutilo con las formulaciones de gránulos comparativas correspondientes que contienen clorhidrato de Tapentadol.

20 [0069] La Figura 13 compara los perfiles de disolución *in vitro* en HCL 0.1 N (pH 1.0) de formulaciones en gránulos de la invención que contienen dihidrogenofosfato de Tapentadol en gránulos recubiertos con diversas cantidades de una formulación de recubrimiento que comprende hidroxipropilmetilcelulosa y estearato de magnesio con las formulaciones en gránulos comparativas correspondientes que contienen clorhidrato de
25 Tapentadol.

[0070] La Figura 14 compara los perfiles de disolución *in vitro* de una formulación en gránulos de la invención que contiene dihidrogenofosfato de Tapentadol y una formulación en gránulos comparativa correspondiente que contiene clorhidrato de Tapentadol, en cada caso en HCL 0.1 N (pH 1.0) sin etanol, y en HCL 0.1 N (pH 1.0) con
30 40 % en vol. de etanol.

[0071] La Figura 15 compara los perfiles de disolución *in vitro* de otra formulación en gránulos de la invención que contiene dihidrogenofosfato de Tapentadol y una formulación en gránulos comparativa correspondiente que contiene clorhidrato de

Tapentadol, en cada caso en HCL 0.1 N (pH 1.0) sin etanol, y en HCL 0.1 N (pH 1.0) con 40 % en vol. de etanol.

[0072] La Figura 16 compara los perfiles de disolución *in vitro* en amortiguador de acetato (pH 4.5) y en amortiguador de fosfato (pH 6.8) de formulaciones en gránulos de la invención que contienen dihidrogenofosfato de Tapentadol en gránulos recubiertos con 25 % en peso de una formulación de recubrimiento que comprende etilcelulosa, polivinilpirrolidona y sebacato de dibutilo con las formulaciones de gránulos comparativas correspondientes que contienen clorhidrato de Tapentadol.

[0073] La Figura 17 compara los perfiles de disolución *in vitro* en amortiguador de acetato (pH 4.5) y en amortiguador de fosfato (pH 6.8) de formulaciones en gránulos de la invención que contienen dihidrogenofosfato de Tapentadol en gránulos recubiertos con 20 % en peso de una formulación de recubrimiento que comprende hidroxipropilmetilcelulosa y estearato de magnesio con las formulaciones en gránulos comparativas correspondientes que contienen clorhidrato de Tapentadol.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0074] Un primer aspecto de la invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que comprende Tapentadol para administración oral dos veces al día; en donde Tapentadol está presente como una sal con ácido fosfórico; en donde la forma de dosificación proporciona una liberación prolongada de Tapentadol; y en donde la dosis equivalente en peso de Tapentadol contenida en la forma de dosificación farmacéutica se encuentra dentro del intervalo de 10 a 300 mg en función de la base libre de Tapentadol

[0075] El Tapentadol, es decir, (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, es un analgésico sintético de acción central que es eficaz en el tratamiento del dolor agudo o crónico moderado a severo. La síntesis de la base libre de Tapentadol se conoce, por ejemplo, en EP-A 693 475.

[0076] La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene Tapentadol como una sal con ácido fosfórico. Si bien se contempla que la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención puede contener mezclas de diferentes sales de Tapentadol o mezclas de una o más sales con la base libre de Tapentadol (por ejemplo, la forma sin sal de Tapentadol), preferentemente, la cantidad total de Tapentadol contenido en la forma de dosificación farmacéutica está presente

como una sal con ácido fosfórico.

[0077] Las sales de Tapentadol con ácido fosfórico de acuerdo con la invención incluyen principalmente las sales de ortofosfato (PO_4^{3-}), las sales de monohidrogenofosfato (HPO_4^{2-}) y dihidrogenofosfato (H_2PO_4^-). También se contemplan los productos de condensación de ácido fosfórico tales como sales de metafosfato o sales de pirofosfato, pero son menos preferidos. Las sales de dihidrogenofosfato de Tapentadol son particularmente preferidas.

[0078] Preferentemente, la sal de Tapentadol con ácido fosfórico es la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol, que puede estar opcionalmente solvatada (por ejemplo, hidratada) o no solvatada (por ejemplo, no hidratada). Preferentemente, la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol se selecciona del grupo que consiste en sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol no solvatada, sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol no hidratada, sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol solvatada, sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol hidratada, y cualquier mezcla de las anteriores. La sal de Tapentadol puede estar presente en forma de un solo polimorfo o como una mezcla de polimorfos diferentes en cualquier relación de mezcla.

[0079] En una modalidad preferida, la sal de Tapentadol con ácido fosfórico es la sal de dihidrogenofosfato que está presente en forma cristalina esencialmente pura de la sal hemihidrato de dihidrogenofosfato de Tapentadol.

[0080] En una modalidad preferida, la sal de Tapentadol con ácido fosfórico es la sal de dihidrogenofosfato que está presente en forma cristalina esencialmente pura de la sal anhidrato de dihidrogenofosfato de Tapentadol.

[0081] En una modalidad preferida, la sal de Tapentadol con ácido fosfórico es una sal cristalina de dihidrogenofosfato que tiene picos de difracción de rayos X en polvo característicos en 5.1 , 14.4, 17.7, 18.3 y 21.0 grados 2Θ (± 0.2 grados 2Θ); preferentemente, se caracteriza por uno o más picos de difracción de XRPD adicionales en 8.7, 17.6, 20.3, 22.1 y/o 23.4 grados 2Θ (± 0.2 grados 2Θ). De manera alternativa, la sal cristalina de dihidrogenofosfato puede caracterizarse por uno o más picos de difracción de XRPD en grados $2\Theta \pm 0.2$ grados 2Θ (% de intensidad): 5.1 (100), 8.7 (10), 10.1 (1), 12.5 (3), 13.4 (4), 14.4 (37), 15.3 (4), 17.6 (12), 17.7 (15), 18.3 (27), 19.1 (7), 20.3 (11), 21.0 (25), 21.6 (9), 22.1 (18), 23.4 (14), 24.8 (7), 25.0 (17), 25.3 (12), 26.0 (9), 26.5 (7), 26.8 (9), 28.0 (5), 28.4 (4), 28.9 (10), 29.2 (6), 29.4 (4), y 29.6 (2). De manera alternativa, la sal cristalina de dihidrogenofosfato puede caracterizarse por uno o más

picos de difracción de XRPD en grados $2\Theta \pm 0.2$ grados 2Θ : 5.1 , 8.7, 10.1 , 12.5, 13.4, 14.4, 15.3, 17.6, 17.7, 18.3, 19.1 , 20.3, 21.0, 21.6, 22.1 , 23.4, 24.8, 25.0 y 25.3.

[0082] En otra modalidad preferida, la sal de Tapentadol con ácido fosfórico es una sal cristalina de dihidrogenofosfato que tiene picos de difracción de rayos X en polvo

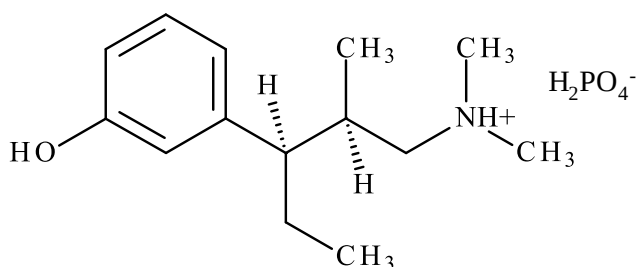
5 característicos en 5.1 , 14.3, 17.6, 18.5 y 21.1 grados 2Θ (± 0.2 grados 2Θ); preferentemente, se caracteriza por uno o más picos de difracción de XRPD adicionales en 8.9, 20.5, 22.4, 23.5 y/o 24.3 grados 2Θ (± 0.2 grados 2Θ). De manera alternativa, la sal cristalina de dihidrogenofosfato puede caracterizarse por uno o más picos de difracción de XRPD en grados $2\Theta \pm 0.2$ grados 2Θ (% de intensidad): 5.1 (100), 8.9 (3),
 10 12.4 (5), 13.5 (4), 14.3 (42), 15.2 (4), 17.6 (21), 18.5 (18), 19.1 (7), 20.5 (14), 21.1 (28), 21.7 (9), 22.4 (14), 23.5 (15), 24.3 (6), 24.9 (19), 25.1 (16), 25.8 (3), 26.2 (12), 26.4 (13), 26.7 (5), 27.3 (2), 28.2 (5), 28.8 (8), 29.1 (1 1), 29.4 (5), y 29.6 (5). De manera alternativa, la sal cristalina de dihidrogenofosfato puede caracterizarse por uno o más picos de difracción de XRPD en grados $2\Theta \pm 0.2$ grados 2Θ : 5.1, 8.9, 12.4, 13.5, 14.3, 15.2, 17.6,
 15 18.5, 19.1, 20.5, 21.1, 21.7, 22.4, 23.5, 24.3, 24.9, y 25.1.

[0083] Preferentemente, la sal de Tapentadol con ácido fosfórico tiene un tamaño de partícula promedio, que se expresa como $D[3,2]$ superficial promedio (diámetro promedio de Sauter) y se determina mediante difracción láser en modo seco de acuerdo con ISO 13320:2020, dentro del intervalo de 5.0 a 500 μm , preferentemente, 50 ± 40 μm , o 75 ± 40 μm , o 100 ± 40 μm , o 125 ± 40 μm , o 150 ± 40 μm , o 175 ± 40 μm , o 200 ± 40 μm , o 225 ± 40 μm , o 250 ± 40 μm , o 275 ± 40 μm , o 300 ± 40 μm , o 325 ± 40 μm , o 350 ± 40 μm , o 375 ± 40 μm , o 400 ± 40 μm , o 425 ± 40 μm , o 450 ± 40 μm .

[0084] En una modalidad preferida, la sal de Tapentadol con ácido fosfórico está presente en forma cristalina. En otra modalidad preferida, la sal de Tapentadol con ácido fosfórico
 25 está presente en forma amorfa. Se contempla, además, que la forma de dosificación farmacéutica puede contener mezclas de sal cristalina de Tapentadol con ácido fosfórico con sal amorfa de Tapentadol con ácido fosfórico en cualquier relación de mezcla. Preferentemente, esencialmente la cantidad total de la sal de Tapentadol con ácido fosfórico que está presente en la forma de dosificación farmacéutica es cristalina.

30 [0085] A los efectos de la memoria descriptiva, la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol debe considerarse como la sal de adición de ácido de 1 mol de ácido ortofosfórico por 1 mol de Tapentadol. Se cree que un protón de ácido ortofosfórico (H_3PO_4) protona el grupo amino de Tapentadol formando de ese modo un ion de amonio, mientras que el resto del

ácido ortofosfórico, es decir, el anión de dihidrogenofosfato (H_2PO_4^-), forma el contraión:



[0086] A los efectos de la memoria descriptiva, la referencia a «Tapentadol» incluirá la sal de Tapentadol con ácido fosfórico.

- 5 [0087] La sal de Tapentadol con ácido fosfórico, preferentemente, la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol, puede estar presente en forma de cualquier solvato, por ejemplo, hidrato, ansolvato, por ejemplo, anhidrato y forma polimórfica, por ejemplo, cualquier forma cristalina y/o forma amorfa. Con respecto a estas formas y la preparación de estas, se hace referencia a WO 2012/010316 A1 y WO 2017/182438 A1.
- 10 [0088] La dosis equivalente en peso de Tapentadol contenida en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se encuentra dentro del intervalo de 10 a 300 mg en base a la base libre de Tapentadol, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg o 250 mg. La base libre de Tapentadol (es decir, la molécula libre) tiene un peso molecular de 221.3 g/mol. Por lo tanto, 10 mg de la base libre de Tapentadol
- 15 corresponden a 0.0452 mmol, mientras que 300 mg de la base libre de Tapentadol corresponden a 1.3556 mmol. Por lo tanto, en otras palabras, la forma de dosificación farmacéutica contiene una dosis equivalente molar de Tapentadol dentro del intervalo de 0.0452 a 1.3556 mmol.
- [0089] La sal clorhidrato de Tapentadol (anhidrato) tiene un peso molecular de 257.8
- 20 g/mol, mientras que la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol (anhidrato) tiene un peso molecular de 319.3 g/mol. Por lo tanto, cuando la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene, por ejemplo, una dosis equivalente en peso de 100 mg en función de la base libre de Tapentadol (0.4518 mmol), en realidad contiene 144.3 mg de sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol (0.4518 mmol).
- 25 [0090] A menos que se indique expresamente lo contrario, la información de la dosis de Tapentadol se expresa como peso equivalente en relación con la base libre de Tapentadol, es decir, la forma sin sal, la forma sin solvato, la forma sin cocristales y la forma no agregada de Tapentadol. con cualquier otra molécula. Se contempla que la

forma de Tapentadol que está realmente contenida en la forma de dosificación farmacéutica, es decir, la sal de Tapentadol con ácido fosfórico, puede estar presente en forma de cualquier polimorfo y/o solvato y/o cocrystal y/o cualquier otro agregado de dicha sal con otras moléculas.

5 [0091] A menos que se indique expresamente lo contrario, todos los porcentajes son porcentajes en peso y están relacionados con el peso total de la forma de dosificación farmacéutica. Cuando se recubre la forma de dosificación farmacéutica, el peso del recubrimiento se incluye en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

[0092] Si bien se contempla que, además de Tapentadol, la forma de dosificación
10 farmacéutica de acuerdo con la invención puede contener ingredientes farmacológicamente activos adicionales, el Tapentadol es preferentemente, el único ingrediente farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica.

[0093] Preferentemente, el Tapentadol se distribuye de forma homogénea sobre la forma
15 de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención.

[0094] La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está destinada a la administración oral, preferentemente, al tragar la forma de dosificación farmacéutica como un todo. Por lo tanto, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, preferentemente, no se destina a la administración bucal o sublingual, donde
20 la forma de dosificación farmacéutica estaría destinada a permanecer dentro de la cavidad oral.

[0095] La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está destinada a la administración dos veces al día. Por lo tanto, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene 50 % de la dosis diaria de Tapentadol que se
25 pretende administrar para lograr el efecto terapéutico deseado.

[0096] La administración dos veces al día puede realizarse en intervalos de alrededor de 12 horas, aunque dicho régimen no debe seguirse estrictamente. A los efectos de la memoria descriptiva, dos veces al día también incluirá cualquier régimen de administración en el que se administren dos formas de dosificación farmacéuticas de
30 acuerdo con la invención durante un período de alrededor de 24 horas, donde las dos administraciones deben estar separadas entre sí por al menos 4 horas, preferentemente, al menos 8 horas.

[0097] La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona

una liberación prolongada de Tapentadol. A los efectos de la memoria descriptiva, la liberación prolongada significa liberación no inmediata. La liberación prolongada incluye liberación controlada, liberación retardada, liberación extendida, liberación escalonada, liberación de acción repetida, liberación sostenida y liberación sostenida de forma uniforme. La liberación prolongada significa, preferentemente, una liberación con una

5 velocidad de liberación reducida, para obtener un efecto terapéutico en posición vertical, para reducir los efectos tóxicos o para algún otro fin terapéutico.

[0098] La liberación prolongada puede basarse en diferentes tecnologías conocidas por el experto en la técnica. En una modalidad preferida, la liberación prolongada se basa en

10 materiales de recubrimiento de liberación prolongada con los que se puede recubrir la forma de dosificación farmacéutica como tal o con los que se pueden recubrir múltiples partículas. En otra modalidad preferida, la liberación prolongada se basa en una matriz de liberación prolongada a la que, preferentemente, se incorpora Tapentadol. Se contempla, además, de acuerdo con la invención que la liberación prolongada puede

15 lograrse mediante conceptos alternativos tales como resinas de intercambio iónico, formas de dosificación osmótica, y similares.

[0099] Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención después de la administración oral proporciona niveles plasmáticos de Tapentadol que proporcionan alivio del dolor (analgesia) durante al menos 6 horas,

20 preferentemente, al menos 8 horas, más preferentemente, al menos 10 horas, aun más preferentemente, al menos 12 horas.

[0100] Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona un perfil de disolución *in vitro*, cuando se mide por el Método de paletas de la USP a 50 rpm en 900 ml de amortiguador de fosfato acuoso a pH 6.8 a

25 37 °C, en donde

- después de 0.5 horas, 20 ± 20 % en peso; preferentemente, 20 ± 15 % en peso; más preferentemente, 20 ± 10 % en peso;
- después de 4 horas, 60 ± 20 % en peso; preferentemente, 60 ± 15 % en peso; más preferentemente, 60 ± 10 % en peso; y
- 30 - después de 12 horas, al menos 60 % en peso; preferentemente, al menos 70 % en peso; más preferentemente, al menos 80 % en peso

del Tapentadol que originalmente estaba contenido en la forma de dosificación ha sido liberado.

[0101] Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona un perfil de disolución *in vitro*, cuando se mide por el Método de paletas de la USP a 50 rpm en 900 ml de amortiguador de fosfato acuoso a pH 6.8 a 37 °C, en donde

- 5 - después de 1 hora, 25±15 % en peso; preferentemente, 25±10 % en peso; más preferentemente, 25±5.0 % en peso;
- después de 2 horas, 35±20 % en peso; preferentemente, 35±10 % en peso; más preferentemente, 35±5.0 % en peso;
- después de 4 horas, 50±20 % en peso; preferentemente, 50±10 % en peso; más
- 10 preferentemente, 50±5.0 % en peso;
- después de 8 horas, 80±20 % en peso; preferentemente, 80±10 % en peso; más preferentemente, 80±5.0 % en peso;

del Tapentadol que originalmente estaba contenido en la forma de dosificación ha sido liberado.

- 15 [0102] Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona un perfil de disolución *in vitro*, cuando se mide por el Método de paletas de la USP a 50 rpm en 900 ml de amortiguador acuoso a pH 4.5 a 37 °C, en donde

- después de 0.5 horas, 20±20 % en peso; preferentemente, 20±15 % en peso; más
- 20 preferentemente, 20±10 % en peso;
- después de 4 horas, 60±20 % en peso; preferentemente, 60±15 % en peso; más preferentemente, 60±10 % en peso; y
- después de 12 horas, al menos 60 % en peso; preferentemente, al menos 70 % en peso; más preferentemente, al menos 80 % en peso

- 25 del Tapentadol que originalmente estaba contenido en la forma de dosificación ha sido liberado.

- [0103] Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona un perfil de disolución *in vitro*, cuando se mide por el Método de paletas de la USP a 50 rpm en 900 ml de amortiguador acuoso a pH 4.5 a 37 °C, en
- 30 donde

- después de 1 hora, 25±15 % en peso; preferentemente, 25±10 % en peso; más preferentemente, 25±5.0 % en peso;
- después de 2 horas, 35±20 % en peso; preferentemente, 35±10 % en peso; más

preferentemente, 35 ± 5.0 % en peso;

- después de 4 horas, 50 ± 20 % en peso; preferentemente, 50 ± 10 % en peso; más preferentemente, 50 ± 5.0 % en peso;

- después de 8 horas, 80 ± 20 % en peso; preferentemente, 80 ± 10 % en peso; más preferentemente, 80 ± 5.0 % en peso;

5

del Tapentadol que originalmente estaba contenido en la forma de dosificación ha sido liberado.

[0104] Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona un perfil de disolución *in vitro*, cuando se mide por el Método de paletas de la USP a 50 rpm en 900 ml de HCl 0.1 N a pH 1.0 y 37 °C, en donde

10

- después de 0.5 horas, 20 ± 20 % en peso; preferentemente, 20 ± 15 % en peso; más preferentemente, 20 ± 10 % en peso;

- después de 4 horas, 60 ± 20 % en peso; preferentemente, 60 ± 15 % en peso; más preferentemente, 60 ± 10 % en peso; y

15

- después de 12 horas, al menos 60 % en peso; preferentemente, al menos 70 % en peso; más preferentemente, al menos 80 % en peso

del Tapentadol que originalmente estaba contenido en la forma de dosificación ha sido liberado.

[0105] Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona un perfil de disolución *in vitro*, cuando se mide por el Método de paletas de la USP a 50 rpm en 900 ml de HCl 0.1 N a pH 1.0 y 37 °C, en donde

20

- después de 1 hora, 25 ± 10 % en peso; preferentemente, 25 ± 10 % en peso; más preferentemente, 25 ± 5.0 % en peso;

- después de 2 horas, 40 ± 30 % en peso; preferentemente, 40 ± 10 % en peso; más preferentemente, 40 ± 5.0 % en peso;

25

- después de 4 horas, 60 ± 20 % en peso; preferentemente, 60 ± 10 % en peso; más preferentemente, 60 ± 5.0 % en peso;

- después de 8 horas, 80 ± 20 % en peso; preferentemente, 80 ± 10 % en peso; más preferentemente, 80 ± 5.0 % en peso;

30

del Tapentadol que originalmente estaba contenido en la forma de dosificación ha sido liberado.

[0106] Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona resistencia contra la descarga de dosis inducida por etanol.

[0107] Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona una disolución *in vitro* más lenta de Tapentadol en medio acuoso que contiene etanol que en medio acuoso que no contiene etanol.

5 [0108] Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona una disolución más lenta de Tapentadol en HCl 0.1 N que contiene 5.0 % en vol. de etanol (pH 1.0) que en HCl 0.1 N que no contiene 5.0 % en vol. de etanol (pH 1.0), en cada caso, cuando se mide por el Método de la paleta de la USP a 50 rpm en 900 ml a 37 °C.

10 [0109] Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona una disolución más lenta de Tapentadol en HCl 0.1 N que contiene 20 % en vol. de etanol (pH 1.0) que en HCl 0.1 N que no contiene 20 % en vol. de etanol (pH 1.0), en cada caso, cuando se mide por el Método de la paleta de la USP a 50 rpm en 900 ml a 37 °C.

15 [0110] Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona una disolución más lenta de Tapentadol en HCl 0.1 N que contiene 40 % en vol. de etanol (pH 1.0) que en HCL 0.1 N que no contiene 40 % en vol. de etanol (pH 1.0), en cada caso, cuando se mide por el Método de la paleta de la USP a 50 rpm en 900 ml a 37 °C.

20 [0111] En modalidades preferidas de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, la dosis equivalente en peso de Tapentadol contenida en la forma de dosificación farmacéutica asciende a 25 mg, 50 mg o 100 mg, en cada caso, en base a la base libre de Tapentadol. Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención tiene un peso total dentro del intervalo de 150 a 750 mg.

25 [0112] En modalidades preferidas de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, la dosis equivalente en peso de Tapentadol contenida en la forma de dosificación farmacéutica asciende a 150 mg, 200 mg o 250 mg, en cada caso, en base a la base libre de Tapentadol. Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención tiene un peso total dentro del intervalo de 300 a 1200 mg.

30 [0113] Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende uno, dos o más excipientes fisiológicamente aceptables.

[0114] Los excipientes farmacéuticos son conocidos por los expertos (véase, por ejemplo, R. C. Rowe et ál., Handbook of Pharmaceutical Excipients, Pharmaceutical Press; 6.^a edición 2009; E.-M. Hoepfner et ál., Fiedler—Encyclopedia of Excipients, Editio Cantor,

6.^a edición 2008). A los efectos de la memoria descriptiva, un «excipiente farmacéutico» se considerará, preferentemente, como cualquier sustancia farmacológicamente inactiva que se utilice, típicamente, como portador para los ingredientes activos de un medicamento. El excipiente farmacéutico puede tener un efecto fisiológico, por ejemplo, como una vitamina, pero no un efecto farmacológico, como un fármaco. Los ejemplos típicos de excipientes farmacéuticos incluyen antiadherentes, aglutinantes, materiales de recubrimiento, desintegrantes, rellenos, diluyentes, saborizantes, colorantes, deslizantes, lubricantes, conservantes, absorbentes, tensioactivos, edulcorantes, tintes, pigmentos, y similares.

10 [0115] Cualquiera de los excipientes anteriores puede dividirse en subgrupos. Por ejemplo, los conservantes pueden dividirse en antioxidantes, amortiguadores, sustancias antimicrobianas, y similares; mientras que los aglutinantes pueden dividirse en aglutinantes en solución y aglutinantes secos. Varios excipientes presentan simultáneamente diferentes propiedades para que puedan servir para diferentes fines.

15 Por ejemplo, puede usarse polietilenglicol como aglutinante, plastificante y similares.

[0116] Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, preferentemente, la matriz de liberación prolongada, comprende un aglutinante.

[0117] Preferentemente, el aglutinante se selecciona del grupo que consiste en celulosa, silicatos de magnesio y aluminio (por ejemplo, bentonita), mono-, oligo- y polisacáridos (por ejemplo, dextrosa, lactosa, manosa), alcoholes de azúcar (por ejemplo, lactitol, manitol), almidones (por ejemplo, almidón pregelatinizado, almidón hidrolizado, almidón modificado), fosfato de calcio, polivinilpirrolidona y copolímeros de vinilpirrolidona/acetato de vinilo; preferentemente, celulosa microcristalina; más preferentemente, celulosa microcristalina silicificada.

[0118] Preferentemente, el contenido en peso del aglutinante es de al menos 5.0 % en peso, más preferentemente, al menos 10 % en peso, incluso más preferentemente, al menos 15 % en peso, aun más preferentemente, al menos 20 % en peso, incluso más preferentemente, al menos 25 % en peso, aun más preferentemente, al menos 30 % en peso, y en particular, al menos 35 % en peso, en cada caso con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

[0119] Preferentemente, el contenido en peso del aglutinante es de como máximo 85 % en peso, más preferentemente, como máximo 82.5 % en peso, incluso más

preferentemente, como máximo 80 % en peso, aun más preferentemente, como máximo 77.5 % en peso, incluso más preferentemente, como máximo 75 % en peso, aun más preferentemente, como máximo 72.5 % en peso, y en particular, como máximo 70 % en peso, en cada caso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

- 5 [0120] Preferentemente, el contenido en peso del aglutinante se encuentra dentro del intervalo de 52 ± 30 % en peso, más preferentemente, 52 ± 27.5 % en peso, incluso más preferentemente, 52 ± 25 % en peso, aun más preferentemente, 52 ± 22.5 % en peso, incluso más preferentemente, 52 ± 20 % en peso, aun más preferentemente, 52 ± 17.5 % en peso, y en particular, 52 ± 15 % en peso, en cada caso, con respecto al peso total de
10 la forma de dosificación farmacéutica.

[0121] Cuando la forma de dosificación farmacéutica contiene más de un aglutinante, los porcentajes anteriores se refieren al contenido total de todos los aglutinantes contenidos en la forma de dosificación farmacéutica.

- [0122] Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la
15 invención comprende un lubricante.

[0123] Preferentemente, el lubricante se selecciona del grupo que consiste en sales de ácidos grasos (por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc), ácidos grasos (por ejemplo, ácido esteárico, ácido palmítico), ésteres de ácidos grasos de glicerilo (por ejemplo, monoestearato de glicerilo, monobehenato de glicerilo,
20 dibehenato de glicerilo, tribehenato de glicerilo), monoestearato de sorbitán, monopalmitato de sacarosa, estearilfumarato de sodio, silicato de magnesio hidratado y talco; preferentemente, estearato de magnesio.

[0124] Preferentemente, el contenido en peso del lubricante es de al menos 0.20 % en peso, más preferentemente, al menos 0.25 % en peso, incluso más preferentemente, al
25 menos 0.30 % en peso, aun más preferentemente, al menos 0.35 % en peso, incluso más preferentemente, al menos 0.40 % en peso, aun más preferentemente, al menos 0.45 % en peso, y en particular, al menos 0.50 % en peso, en cada caso con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

[0125] Preferentemente, el contenido en peso del lubricante es de como máximo 3.0 %
30 en peso, más preferentemente, como máximo 2.8 % en peso, incluso más preferentemente, como máximo 2.6 % en peso, aun más preferentemente, como máximo 2.40 % en peso, incluso más preferentemente, como máximo 2.20 % en peso, aun más preferentemente, como máximo 2.00 % en peso, y en particular, como máximo 1.80 %

en peso, en cada caso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

[0126] Preferentemente, el contenido en peso del lubricante se encuentra dentro del intervalo de 0.1 a 1.0 % en peso, más preferentemente, 0.50 ± 0.45 % en peso, incluso más preferentemente, 0.50 ± 0.40 % en peso, aun más preferentemente, 0.50 ± 0.35 % en peso, incluso más preferentemente, 0.50 ± 0.30 % en peso, aun más preferentemente, 0.50 ± 0.25 % en peso, y en particular, 0.50 ± 0.20 % en peso, en cada caso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

[0127] En modalidades preferidas de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, la forma de dosificación contiene un recubrimiento de liberación prolongada que comprende un material de recubrimiento de liberación prolongada seleccionado del grupo que consiste en éteres de celulosa hidrofóbicos, polímeros acrílicos, goma laca, zeína, productos de tipo ceroso hidrofóbicos, y mezclas de estos.

[0128] Se contempla que la forma de dosificación sea un monolito que comprende dicho recubrimiento de liberación prolongada. En una modalidad preferida, la forma de dosificación es multiparticulada, en donde las partículas individuales (gránulos, sedimentos y similares) comprenden dicho recubrimiento de liberación prolongada.

[0129] La cantidad de partículas contenidas en la forma de dosificación no está particularmente limitada y puede variar de 1, 2, 3, 4 o 5 a 10, 20, 30, 40 a 100, 200 y más.

[0130] Preferentemente, las partículas tienen esencialmente el mismo peso, tamaño y composición.

[0131] En una modalidad preferida, las partículas contienen un núcleo que comprende esencialmente la cantidad total de Tapentadol, opcionalmente, junto con uno o más excipientes, y un recubrimiento de liberación prolongada que encapsula dicho núcleo.

[0132] En otra modalidad preferida, las partículas contienen un núcleo inerte que no contiene Tapentadol (por ejemplo, microesferas), una capa de recubrimiento de fármaco que encapsula dicho núcleo y que comprende esencialmente la cantidad total de Tapentadol, opcionalmente junto, con uno o más excipientes, y un recubrimiento de liberación prolongada que encapsula dicho núcleo y dicha capa de recubrimiento de fármaco.

[0133] Preferentemente, el material de recubrimiento de liberación prolongada se selecciona del grupo que consiste en etilcelulosa, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo,

metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, metacrilato de metilo, copolímeros, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímero de ácido metacrílico, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, poli(ácido acrílico), copolímero de poli(ácido metacrílico, alquilamida de ácido metacrílico), poli(metacrilato de metilo), poli(ácido metacrílico) (anhídrido), metacrilato de metilo, polimetacrilato, copolímero de metacrilato de metilo, poli(metacrilato de metilo), copolímero de poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(anhídrido de ácido metacrílico) y copolímeros de metacrilato de glicidilo, preferentemente, etilcelulosa.

[0134] En modalidades preferidas, el polímero acrílico está compuesto por uno o más copolímeros de metacrilato de amonio, es decir, copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos de amonio cuaternario. Con el fin de obtener un perfil de disolución deseable, puede ser necesario incorporar dos o más copolímeros de metacrilato de amonio con propiedades físicas diferentes, tales como relaciones molares diferentes de los grupos de amonio cuaternario con respecto a los ésteres (met)acrílicos neutros.

[0135] Preferentemente, el recubrimiento se elabora a partir de una dispersión acuosa o de una dispersión orgánica o de una solución orgánica de un polímero hidrofóbico, preferentemente, etilcelulosa. Preferentemente, el recubrimiento comprende una cantidad eficaz de un plastificante que también está presente en la dispersión acuosa del polímero hidrofóbico. El plastificante mejora aún más las propiedades físicas de la película. Por ejemplo, debido a que la etilcelulosa tiene una temperatura de transición vítrea relativamente alta y no forma películas flexibles en condiciones normales de recubrimiento, es necesario plastificar la etilcelulosa antes de usarla como material de recubrimiento. Generalmente, la cantidad de plastificante que se incluye en una solución de recubrimiento se basa en la concentración del formador de película, por ejemplo, más a menudo de alrededor de 1 a alrededor de 50 por ciento en peso del formador de película.

[0136] Los ejemplos de plastificantes adecuados para la etilcelulosa incluyen plastificantes insolubles en aguas tales como sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo y triacetina, aunque es posible que puedan utilizarse otros plastificantes insolubles en agua (tales como monoglicéridos acetilados, ésteres de

ftalato, aceite de ricino, etc.). El citrato de trietilo es un plastificante especialmente preferido para las dispersiones acuosas de etilcelulosa de la presente invención.

[0137] Los ejemplos de plastificantes adecuados para los polímeros acrílicos de la presente invención incluyen, de modo no taxativo, ésteres de ácido cítrico tales como citrato de trietilo NF XVI, citrato de tributilo, ftalato de dibutilo y posiblemente 1,2-propilenglicol. Otros plastificantes que mostraron ser adecuados para potenciar la elasticidad de las películas formadas a partir de películas acrílicas tales como soluciones de laca Eudragit® RL/RS incluyen polietilenglicol, propilenglicol, ftalato de dietilo, aceite de ricino y triacetina. El citrato de trietilo es un plastificante especialmente preferido para las dispersiones acuosas de etilcelulosa de la presente invención.

[0138] La adición de talco reduce la tendencia de la dispersión acuosa a adherirse durante el procesamiento y actúa como un agente de pulido.

[0139] Además de modificar el perfil de disolución al alterar las cantidades relativas de diferentes lacas de resina acrílica, el perfil de disolución del producto final también puede modificarse, por ejemplo, al aumentar o disminuir el espesor del recubrimiento retardante. Cuando se usa la dispersión acuosa de polímero hidrofóbico para recubrir microesferas farmacéuticas inertes, pueden colocarse múltiples microesferas de liberación prolongada sólidas estabilizadas resultantes en una cápsula de gelatina en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis de liberación prolongada efectiva cuando se ingiere y se pone en contacto con el líquido gástrico.

[0140] El perfil de liberación prolongada puede alterarse, por ejemplo, al variar la cantidad de sobrerrecubrimiento con la dispersión acuosa del polímero hidrofóbico, al alterar la forma en la que se agrega el plastificante a la dispersión acuosa del polímero hidrofóbico, al variar la cantidad de plastificante con respecto a polímero hidrofóbico, mediante la inclusión de ingredientes o excipientes adicionales, al alterar el método de fabricación, etc.

[0141] El recubrimiento contiene, preferentemente, además del formador de película, plastificante y un sistema de solvente (es decir, agua), un colorante para proporcionar elegancia y distinción del producto. Los ingredientes adecuados para proporcionar color a la formulación cuando se utiliza una dispersión acuosa de un polímero acrílico incluyen dióxido de titanio y pigmentos de colores, tales como pigmentos de óxido de hierro. Sin embargo, la incorporación de pigmentos puede aumentar el efecto retardante del recubrimiento.

[0142] La dispersión acuosa plastificada o la dispersión orgánica o la solución orgánica del polímero hidrofóbico puede aplicarse sobre el sustrato que comprende Tapentadol mediante pulverización mediante el uso de cualquier equipo de pulverización adecuado conocido en la técnica. En un método preferido, se usa un sistema de lecho fluido Wurster en el que un chorro de aire, inyectado desde abajo, fluidifica el material del núcleo y efectúa el secado mientras se pulveriza el recubrimiento de polímero acrílico. Preferentemente, se aplica una cantidad suficiente de la dispersión acuosa de polímero hidrofóbico para obtener una liberación controlada predeterminada de Tapentadol cuando dicho sustrato recubierto se expone a soluciones acuosas, por ejemplo, fluido gástrico, teniendo en cuenta la forma de incorporación del plastificante, etc. Después del recubrimiento con el polímero hidrofóbico, se aplica, opcionalmente, una capa adicional de un formador de película, tal como Opadry®, a las esferas. Este recubrimiento se proporciona, si corresponde, con el fin de reducir sustancialmente la aglomeración de esferas.

[0143] La liberación de Tapentadol de la formulación de liberación prolongada puede verse influida aún más, es decir, ajustarse a una velocidad deseada, mediante la adición de uno o más agentes modificadores de la liberación, o al proporcionar uno o más pasajes a través del recubrimiento. La relación de polímero hidrofóbico con respecto a material soluble en agua se determina mediante, entre otros factores, la velocidad de liberación requerida y las características de solubilidad de los materiales seleccionados. Los agentes de modificación de liberación, que funcionan como formadores de poros, pueden ser orgánicos o inorgánicos e incluyen materiales que pueden disolverse, extraerse o someterse a lixiviación a partir del recubrimiento en el entorno de uso. Los formadores de poros pueden comprender uno o más polímeros hidrofílicos tales como hidroxipropilmetilcelulosa. Los recubrimientos de liberación controlada también pueden incluir agentes promotores de la erosión tales como almidón y gomas. Los recubrimientos de liberación controlada de la presente invención también pueden incluir materiales útiles para fabricar láminas microporosas en el entorno de uso, tales como policarbonato compuesto por poliésteres lineales de ácido carbónico en los que los grupos de carbonato reaparecen en la cadena de polímero.

[0144] En una modalidad preferida, la forma de dosificación es multiparticulada, en donde las partículas individuales (gránulos, sedimentos y similares) que comprenden un recubrimiento de liberación prolongada están contenidas en una cápsula, opcionalmente

junto con excipientes adicionales que pueden estar contenidos en la cápsula en forma de polvo o también en forma de partículas (gránulos, sedimentos y similares). En este último caso, las cápsulas contienen al menos dos tipos diferentes de partículas, a saber, partículas que contienen Tapentadol y partículas que no contienen Tapentadol.

- 5 [0145] En otra modalidad preferida, la forma de dosificación es multiparticulada, en donde las partículas individuales (gránulos, sedimentos y similares) que comprenden un recubrimiento de liberación prolongada están contenidas en un comprimido que contiene un material extraparticulado (sistema de gránulos de unidades múltiples). El material extraparticulado contiene, preferentemente, al menos un excipiente seleccionado de
- 10 aglutinantes, desintegrantes y lubricantes.

[0146] En modalidades preferidas de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, el Tapentadol se incluye en una matriz de liberación prolongada.

- [0147] Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, preferentemente, la matriz de liberación prolongada, contiene al menos un
- 15 polímero fisiológicamente aceptable que sirve para retardar la liberación del ingrediente farmacológicamente activo de la forma de dosificación farmacéutica. Por lo tanto, dicho al menos un polímero fisiológicamente aceptable forma parte de la matriz de liberación prolongada de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención.

- [0148] Preferentemente, la matriz de liberación prolongada comprende o consiste
- 20 esencialmente en al menos un material de la matriz de liberación prolongada seleccionado del grupo que consiste en polímeros e hidrocarburos hidrofílicos o hidrofóbicos.

- [0149] En modalidades preferidas de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, la matriz de liberación prolongada comprende o consiste esencialmente
- 25 en al menos un polímero seleccionado del grupo que consiste en

- polisacáridos o gomas (por ejemplo, goma xantana, goma guar, goma karaya, goma de algarroba, alginato de sodio, goma de algarrobo, quitosano, polisacáridos de manosa y galactosa, pectina, tragacanto, agar-agar);
- éteres de celulosa (por ejemplo, HPMC, HPC, HEC, MC, EC);

30 - ésteres de celulosa (por ejemplo, acetato de celulosa, succinato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa);

- polialquilenglicoles y óxidos de polialquilenos;
- alcohol polivinílico (PVA), alcohol polivinílico reticulado (PVA), polivinilpirrolidona

(PVP), polivinilpirrolidona reticulada (PVP), copolímeros de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo, polivinilcloruro (PVC), acetato de polietilenvinilo (PVAc), polidimetilsiloxano (PDS), poliéter uretano (PEU), ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA), policaprolactona (PCL), polianhídridos, poliortoésteres;

- 5 - resinas acrílicas (por ejemplo, homopolímeros y copolímeros reticulados de ácido acrílico, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, metacrilato de metilo, copolímeros, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímero de ácido metacrílico, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, poli(ácido acrílico), copolímero de poli(ácido metacrílico, alquilamida de ácido metacrílico), poli(metacrilato de metilo), poli(ácido metacrílico) (anhídrido), metacrilato de metilo, polimetacrilato, copolímero de metacrilato de metilo, poli(metacrilato de metilo),
10 de metacrilato de metilo, copolímero de poli(metacrilato de metilo), poli(acrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(anhídrido de ácido metacrílico) y copolímeros de metacrilato de glicidilo, , metacrilato de polihidroxietilo (PHEMA, poli(acrilamida); y
15 - materiales derivados de proteínas.

[0150] Preferentemente, la matriz de liberación prolongada comprende o consiste
20 esencialmente en al menos un hidrocarburo seleccionado del grupo que consiste en ácidos grasos de cadena larga (C₈-C₅₀, especialmente, C₁₂-C₄₀), alcoholes grasos de cadena larga, ésteres de glicerilo de ácidos grasos de cadena larga, aceites minerales, aceites vegetales y ceras.

[0151] Preferentemente, la matriz de liberación prolongada comprende o consiste
25 esencialmente en un material de la matriz de liberación prolongada seleccionado del grupo que consiste en (i) hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); (ii) hidroxipropilcelulosa (HPC); (iii) hidroxietilcelulosa (HEC); (iv) celulosa microcristalina (MCC); (v) etilcelulosa (EC); (vi) acetato de polivinilo (PVAc); (vii) polivinilpirrolidona (PVP); (viii) copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo (PVP/PVAc); (ix) poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo); (x) poli(metacrilato de butilo-co-metacrilato de (2-dimetilaminoetil)-co-metacrilato de metilo); (xi) poli(metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico); (xii) poli(acrilato de etilo-co-ácido metacrílico); (xiii) poli(acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico); (xiv) poli(acrilato de
30

etilo-co-metacrilato de metilo); (xv) poli(óxido de etileno) (PEO); (xvi) polietilenglicol (PEG); (xvii) alcohol graso de cadena larga que tiene de 8 a 50 átomos de carbono, preferentemente, de 12 a 40 átomos de carbono, que puede estar saturado o insaturado, ser lineal o ramificado; (xviii) alcohol cetoestearílico; (xix) alcohol estearílico; (xx) alcohol cetílico; (xxi) hidrocarburo seleccionado del grupo que consiste en ácidos grasos de cadena larga que tienen de 8 a 50 átomos de carbono, preferentemente, de 12 a 40 átomos de carbono, que pueden estar saturados o insaturados, ser lineales o ramificados; ésteres de glicerilo de dichos ácidos grasos de cadena larga, aceites minerales, aceites vegetales y ceras; (xxii) goma xantana; (xxiii) alginato de sodio; (xxiv) goma guar; (xxv) goma de algarroba; y cualquier mezcla de los anteriores. Preferentemente, el contenido del material de la matriz de liberación prolongada se encuentra dentro del intervalo de 15 ± 10 % en peso, o 20 ± 10 % en peso, o 25 ± 10 % en peso, o 30 ± 10 % en peso, o 35 ± 10 % en peso, o 40 ± 10 % en peso, o 45 ± 10 % en peso, o 50 ± 10 % en peso, o 55 ± 10 % en peso, o 60 ± 10 % en peso, o 65 ± 10 % en peso, o 70 ± 10 % en peso, o 75 ± 10 % en peso, o 80 ± 10 % en peso, en cada caso con respecto al peso total de la forma de dosificación.

[0152] Preferentemente, las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención no comprenden ni poli(óxido de alquileo), por ejemplo, poli(óxido de etileno), ni copolímeros de etileno y acetato de vinilo (EVA). A los efectos de la memoria descriptiva, el poli(óxido de alquileo) se distingue del poli(alquilenglicol) por su peso molecular; los polímeros que tienen un peso molecular promedio en peso M_w de menos de 100 000 g/mol deben considerarse poli(alquilenglicol), mientras que los polímeros que tienen un peso molecular promedio en peso M_w de 100 000 g/mol o más deben considerarse poli(óxido de alquileo).

[0153] Preferentemente, el material de matriz de liberación prolongada comprende un derivado de celulosa seleccionado de éteres de celulosa y ésteres de celulosa o un poli(met)acrilato o copolímero de este.

[0154] Preferentemente, el derivado de celulosa es un éter de celulosa seleccionado del grupo que consiste en metilcelulosa, etilcelulosa, propilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa; preferentemente, hidroxipropilmetilcelulosa.

[0155] Preferentemente, el derivado de celulosa es hidroxipropilmetilcelulosa. Preferentemente, la hidroxipropilmetilcelulosa se selecciona de hipromelosa tipo 1828,

2208, 2906 y 2910 de acuerdo con la USP que tiene el siguiente contenido de metoxilo y contenido de hidroxipropoxilo:

tipo	metoxilo (%)		hidroxipropoxilo (%)	
	mín	máx	mín	máx
1828	16.5	20.0	23.0	32.0
2208	19.0	24.0	4.0	12.0
2906	27.0	30.0	4.0	7.5
2910	28.0	30.0	7.0	12.0

- 5 [0156] Preferentemente, la viscosidad del polímero fisiológicamente aceptable, preferentemente, derivado de celulosa, más preferentemente, hidroxipropilmetilcelulosa, se encuentra dentro del intervalo de $100\,000 \pm 80\,000$ mPa·s, más preferentemente $100\,000 \pm 60\,000$ mPa·s, incluso más preferentemente, $100\,000 \pm 40\,000$ mPa·s, aun más preferentemente, $100\,000 \pm 20\,000$ mPa·s.
- 10 [0157] Preferentemente, el peso molecular promedio en número M_n del polímero fisiológicamente aceptable, preferentemente, derivado de celulosa, más preferentemente, hidroxipropilmetilcelulosa, no es mayor que 220 000 g/mol, más preferentemente, no mayor que 180 000 g/mol, incluso más preferentemente, no mayor que 140 000 g/mol, aun más preferentemente, no mayor que 120 000 g/mol, incluso más
- 15 preferentemente, no mayor que 110 000 g/mol, aun más preferentemente, no mayor que 86 000 g/mol, y en particular, no mayor que 63 000 g/mol.
- [0158] Preferentemente, el contenido en peso del polímero fisiológicamente aceptable, preferentemente, éter de celulosa, es de al menos 2.0 % en peso, más preferentemente, al menos 3.0 % en peso, incluso más preferentemente, al menos 4.0 % en peso, aun más
- 20 preferentemente, al menos 5.0 % en peso, incluso más preferentemente, al menos 6.0 % en peso, aun más preferentemente, al menos 7.0 % en peso, y en particular, al menos 8.0 % en peso, en cada caso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.
- [0159] Preferentemente, el contenido en peso del polímero fisiológicamente aceptable,
- 25 preferentemente, éter de celulosa, es de como máximo 62.5 % en peso, más

preferentemente, como máximo 60 % en peso, incluso más preferentemente, como máximo 57.5 % en peso, aun más preferentemente, como máximo 55 % en peso, incluso más preferentemente, como máximo 52.5 % en peso, aun más preferentemente, como máximo 50 % en peso, y en particular, como máximo 47.5 % en peso, en cada caso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

[0160] Preferentemente, el contenido en peso del polímero fisiológicamente aceptable, preferentemente, éter de celulosa, se encuentra dentro del intervalo de 30 ± 28 % en peso, más preferentemente, 30 ± 26 % en peso, incluso más preferentemente, 30 ± 24 % en peso, aun más preferentemente, 30 ± 22 % en peso, incluso más preferentemente, 30 ± 20 % en peso, aun más preferentemente, 30 ± 18 % en peso, y en particular, 30 ± 16 % en peso, en cada caso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

[0161] Cuando la forma de dosificación farmacéutica contiene más de un polímero fisiológicamente aceptable que sirve para retardar significativamente la liberación de del ingrediente farmacológicamente activo de la forma de dosificación farmacéutica, preferentemente, éter de celulosa, los porcentajes anteriores se refieren al contenido total de todos esos polímeros fisiológicamente aceptables, preferentemente, éteres de celulosa, que están contenidos en la forma de dosificación farmacéutica.

[0162] En una modalidad particularmente preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una dosis equivalente en peso de Tapentadol dentro del intervalo de 10 a 300 mg, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, o 250 mg, en cada caso, en base a la base libre de Tapentadol, y una matriz de liberación prolongada a la que se incorpora la sal de Tapentadol con ácido fosfórico, preferentemente, la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol; en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), preferentemente, en una cantidad de 5.0 a 60 % en peso, por ejemplo, 15 ± 10 % en peso, o 20 ± 10 % en peso, o 25 ± 10 % en peso, o 30 ± 10 % en peso, o 35 ± 10 % en peso, o 40 ± 10 % en peso, o 45 ± 10 % en peso, o 50 ± 10 % en peso, en cada caso, con respecto al peso total de la forma de dosificación.

[0163] En una modalidad particularmente preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una dosis equivalente en peso de Tapentadol dentro del intervalo de 10 a 300 mg, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, o 250 mg, en cada caso, en base a la base libre de Tapentadol, y una matriz de liberación prolongada a la que se incorpora la sal de Tapentadol con ácido fosfórico,

preferentemente, la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol; en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada hidroxipropilcelulosa (HPC), preferentemente, en una cantidad de 10 a 50 % en peso, por ejemplo, 20 ± 10 % en peso, o 25 ± 10 % en peso, o 30 ± 10 % en peso, o 35 ± 10 % en peso, o 40 ± 10 % en peso, en cada caso, con respecto al peso total de la forma de dosificación.

[0164] En una modalidad particularmente preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una dosis equivalente en peso de Tapentadol dentro del intervalo de 10 a 300 mg, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, o 250 mg, en cada caso, en base a la base libre de Tapentadol, y una matriz de liberación prolongada a la que se incorpora la sal de Tapentadol con ácido fosfórico, preferentemente, la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol; en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada hidroxietilcelulosa (HEC), preferentemente, en una cantidad de 5.0 a 50 % en peso, por ejemplo, 15 ± 10 % en peso, 20 ± 10 % en peso, o 25 ± 10 % en peso, o 30 ± 10 % en peso, o 35 ± 10 % en peso, o 40 ± 10 % en peso, en cada caso, con respecto al peso total de la forma de dosificación.

[0165] En una modalidad particularmente preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una dosis equivalente en peso de Tapentadol dentro del intervalo de 10 a 300 mg, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, o 250 mg, en cada caso, en base a la base libre de Tapentadol, y una matriz de liberación prolongada a la que se incorpora la sal de Tapentadol con ácido fosfórico, preferentemente, la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol; en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada celulosa microcristalina (MCC), preferentemente, en una cantidad de 10 a 70 % en peso, por ejemplo, 20 ± 10 % en peso, o 25 ± 10 % en peso, o 30 ± 10 % en peso, o 35 ± 10 % en peso, o 40 ± 10 % en peso, o 45 ± 10 % en peso, o 50 ± 10 % en peso, o 55 ± 10 % en peso, o 60 ± 10 % en peso, en cada caso, con respecto al peso total de la forma de dosificación.

[0166] En una modalidad particularmente preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una dosis equivalente en peso de Tapentadol dentro del intervalo de 10 a 300 mg, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, o 250 mg, en cada caso, en base a la base libre de Tapentadol, y una matriz de liberación prolongada a la que se incorpora la sal de Tapentadol con ácido fosfórico, preferentemente, la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol; en donde la matriz de

liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada etilcelulosa (EC), preferentemente, en una cantidad de 5.0 a 30 % en peso, por ejemplo, 15±10 % en peso, o 20±10 % en peso, en cada caso, con respecto al peso total de la forma de dosificación.

- 5 [0167] En una modalidad particularmente preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una dosis equivalente en peso de Tapentadol dentro del intervalo de 10 a 300 mg, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, o 250 mg, en cada caso, en base a la base libre de Tapentadol, y una matriz de liberación prolongada a la que se incorpora la sal de Tapentadol con ácido fosfórico,
- 10 preferentemente, la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol; en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada acetato de polivinilo (PVAc), preferentemente, en una cantidad de 25 a 70 % en peso, por ejemplo, 35±10 % en peso, 40±10 % en peso, o 45±10 % en peso, o 50±10 % en peso, o 55±10 % en peso, o 60±10 % en peso, en cada caso, con respecto al peso total
- 15 de la forma de dosificación. Preferentemente, el acetato de polivinilo se emplea en forma de una mezcla con polivinilpirrolidona (povidona). Dicha mezcla preferida se encuentra comercialmente disponible, por ejemplo, como Kollidon® SR (80 % en peso de acetato de polivinilo, 19 % en peso de povidona, 0.8 % en peso de laurilsulfato de sodio y 0.2 % en peso de ácido silícico).
- 20 [0168] En una modalidad particularmente preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una dosis equivalente en peso de Tapentadol dentro del intervalo de 10 a 300 mg, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, o 250 mg, en cada caso, en base a la base libre de Tapentadol, y una matriz de liberación prolongada a la que se incorpora la sal de Tapentadol con ácido fosfórico,
- 25 preferentemente, la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol; en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada polivinilpirrolidona (PVP), preferentemente, en una cantidad de 2.0 a 21 % en peso, por ejemplo, 10±5.0 % en peso, o 15±5.0 % en peso, en cada caso, con respecto al peso total de la forma de dosificación.
- 30 [0169] En una modalidad particularmente preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una dosis equivalente en peso de Tapentadol dentro del intervalo de 10 a 300 mg, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, o 250 mg, en cada caso, en base a la base libre de Tapentadol, y una matriz de

liberación prolongada a la que se incorpora la sal de Tapentadol con ácido fosfórico, preferentemente, la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol; en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo (PVP/PVAc), preferentemente, en una cantidad de 1.0 a 30 % en peso, por ejemplo, 15 ± 10 % en peso, o 20 ± 10 % en peso, en cada caso, con respecto al peso total de la forma de dosificación.

[0170] En una modalidad particularmente preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una dosis equivalente en peso de Tapentadol dentro del intervalo de 10 a 300 mg, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, o 250 mg, en cada caso, en base a la base libre de Tapentadol, y una matriz de liberación prolongada a la que se incorpora la sal de Tapentadol con ácido fosfórico, preferentemente, la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol; en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo), preferentemente, en una cantidad de 5.0 a 45 % en peso, por ejemplo, 15 ± 10 % en peso, o 20 ± 10 % en peso, o 25 ± 10 % en peso, o 30 ± 10 % en peso, o 35 ± 10 % en peso, en cada caso, con respecto al peso total de la forma de dosificación.

El poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo) se encuentra disponible comercialmente, por ejemplo, como Eudragit® RS y Eudragit® RL.

[0171] En una modalidad particularmente preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una dosis equivalente en peso de Tapentadol dentro del intervalo de 10 a 300 mg, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, o 250 mg, en cada caso, en base a la base libre de Tapentadol, y una matriz de liberación prolongada a la que se incorpora la sal de Tapentadol con ácido fosfórico, preferentemente, la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol; en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada poli(metacrilato de butilo-co-metacrilato de (2-dimetilaminoetil)-co-metacrilato de metilo), preferentemente, en una cantidad de 5.0 a 45 % en peso, por ejemplo, 15 ± 10 % en peso, o 20 ± 10 % en peso, o 25 ± 10 % en peso, o 30 ± 10 % en peso, o 35 ± 10 % en peso, en cada caso, con respecto al peso total de la forma de dosificación. El poli(metacrilato de butilo-co-metacrilato de (2-dimetilaminoetil)-co-metacrilato de metilo) se encuentra disponible comercialmente, por ejemplo, como Eudragit® E.

[0172] En una modalidad particularmente preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una dosis equivalente en peso de Tapentadol dentro del intervalo de 10 a 300 mg, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, o 250 mg, en cada caso, en base a la base libre de Tapentadol, y una matriz de liberación prolongada a la que se incorpora la sal de Tapentadol con ácido fosfórico, preferentemente, la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol; en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada poli(metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico), preferentemente, en una cantidad de 5.0 a 45 % en peso, por ejemplo, 15 ± 10 % en peso, o 20 ± 10 % en peso, o 25 ± 10 % en peso, o 30 ± 10 % en peso, o 35 ± 10 % en peso, en cada caso, con respecto al peso total de la forma de dosificación. El poli(metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico) se encuentra disponible comercialmente, por ejemplo, como Eudragit® L.

[0173] En una modalidad particularmente preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una dosis equivalente en peso de Tapentadol dentro del intervalo de 10 a 300 mg, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, o 250 mg, en cada caso, en base a la base libre de Tapentadol, y una matriz de liberación prolongada a la que se incorpora la sal de Tapentadol con ácido fosfórico, preferentemente, la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol; en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada poli(acrilato de etilo-co-ácido metacrílico), preferentemente, en una cantidad de 5.0 a 45 % en peso, por ejemplo, 15 ± 10 % en peso, o 20 ± 10 % en peso, o 25 ± 10 % en peso, o 30 ± 10 % en peso, o 35 ± 10 % en peso, en cada caso, con respecto al peso total de la forma de dosificación. El poli(acrilato de etilo-co-ácido metacrílico) se encuentra disponible comercialmente, por ejemplo, como Eudragit® S.

[0174] En una modalidad particularmente preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una dosis equivalente en peso de Tapentadol dentro del intervalo de 10 a 300 mg, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, o 250 mg, en cada caso, en base a la base libre de Tapentadol, y una matriz de liberación prolongada a la que se incorpora la sal de Tapentadol con ácido fosfórico, preferentemente, la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol; en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada poli(acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico), preferentemente, en una cantidad de 5.0 a 45 % en peso, por ejemplo, 15 ± 10 % en peso, o 20 ± 10 % en peso,

o 25 ± 10 % en peso, o 30 ± 10 % en peso, o 35 ± 10 % en peso, en cada caso, con respecto al peso total de la forma de dosificación. El poli(acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico) se encuentra disponible comercialmente, por ejemplo, como Eudragit® FS.

- 5 [0175] En una modalidad particularmente preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una dosis equivalente en peso de Tapentadol dentro del intervalo de 10 a 300 mg, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, o 250 mg, en cada caso, en base a la base libre de Tapentadol, y una matriz de liberación prolongada a la que se incorpora la sal de Tapentadol con ácido fosfórico, 10 preferentemente, la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol; en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo), preferentemente, en una cantidad de 5.0 a 45 % en peso, por ejemplo, 15 ± 10 % en peso, o 20 ± 10 % en peso, o 25 ± 10 % en peso, o 30 ± 10 % en peso, o 35 ± 10 % en peso, en cada caso, con respecto al peso total de la 15 forma de dosificación. El poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo) se encuentra disponible comercialmente, por ejemplo, como Eudragit® NE.

- [0176] En una modalidad particularmente preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una dosis equivalente en peso de Tapentadol dentro del intervalo de 10 a 300 mg, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 20 mg, o 250 mg, en cada caso, en base a la base libre de Tapentadol, y una matriz de liberación prolongada a la que se incorpora la sal de Tapentadol con ácido fosfórico, preferentemente, la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol; en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada poli(óxido de etileno) (PEO), preferentemente, en una cantidad de 25 a 65 % en peso, 25 por ejemplo, 35 ± 10 % en peso, o 40 ± 10 % en peso, o 45 ± 10 % en peso, o 50 ± 10 % en peso, o 55 ± 10 % en peso, en cada caso, con respecto al peso total de la forma de dosificación.

- [0177] En una modalidad particularmente preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una dosis equivalente en peso de Tapentadol dentro del intervalo de 10 a 300 mg, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 30 mg, o 250 mg, en cada caso, en base a la base libre de Tapentadol, y una matriz de liberación prolongada a la que se incorpora la sal de Tapentadol con ácido fosfórico, preferentemente, la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol; en donde la matriz de

liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada polietilenglicol (PEG), preferentemente, en una cantidad de 5.0 a 35 % en peso, por ejemplo, 15 ± 10 % en peso, o 20 ± 10 % en peso, o 25 ± 10 % en peso, en cada caso, con respecto al peso total de la forma de dosificación.

- 5 [0178] En una modalidad particularmente preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una dosis equivalente en peso de Tapentadol dentro del intervalo de 10 a 300 mg, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, o 250 mg, en cada caso, en base a la base libre de Tapentadol, y una matriz de liberación prolongada a la que se incorpora la sal de Tapentadol con ácido fosfórico, 10 preferentemente, la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol; en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada un alcohol graso de cadena larga que tiene de 8 a 50 átomos de carbono, preferentemente, de 12 a 40 átomos de carbono, que puede estar saturado o insaturado, ser lineal o ramificado, preferentemente, en una cantidad de 15 a 40 % en peso, por ejemplo, 15 25 ± 10 % en peso, o 30 ± 10 % en peso, en cada caso, con respecto al peso total de la forma de dosificación.

- [0179] En una modalidad particularmente preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una dosis equivalente en peso de Tapentadol dentro del intervalo de 10 a 300 mg, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 20 mg, o 250 mg, en cada caso, en base a la base libre de Tapentadol, y una matriz de liberación prolongada a la que se incorpora la sal de Tapentadol con ácido fosfórico, preferentemente, la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol; en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada alcohol cetoestearílico, preferentemente, en una cantidad de 15 a 40 % en peso, por 25 ejemplo, 25 ± 10 % en peso, o 30 ± 10 % en peso, en cada caso, con respecto al peso total de la forma de dosificación.

- [0180] En una modalidad particularmente preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una dosis equivalente en peso de Tapentadol dentro del intervalo de 10 a 300 mg, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 30 mg, o 250 mg, en cada caso, en base a la base libre de Tapentadol, y una matriz de liberación prolongada a la que se incorpora la sal de Tapentadol con ácido fosfórico, preferentemente, la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol; en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada

alcohol estearílico, preferentemente, en una cantidad de 15 a 40 % en peso, por ejemplo, 25±10 % en peso, o 30±10 % en peso, en cada caso, con respecto al peso total de la forma de dosificación.

[0181] En una modalidad particularmente preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una dosis equivalente en peso de Tapentadol dentro del intervalo de 10 a 300 mg, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, o 250 mg, en cada caso, en base a la base libre de Tapentadol, y una matriz de liberación prolongada a la que se incorpora la sal de Tapentadol con ácido fosfórico, preferentemente, la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol; en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada alcohol cetílico, preferentemente, en una cantidad de 15 a 40 % en peso, por ejemplo, 25±10 % en peso, o 30±10 % en peso, en cada caso, con respecto al peso total de la forma de dosificación.

[0182] En una modalidad particularmente preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una dosis equivalente en peso de Tapentadol dentro del intervalo de 10 a 300 mg, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, o 250 mg, en cada caso, en base a la base libre de Tapentadol, y una matriz de liberación prolongada a la que se incorpora la sal de Tapentadol con ácido fosfórico, preferentemente, la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol; en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada un hidrocarburo seleccionado del grupo que consiste en ácidos grasos de cadena larga que tiene de 8 a 50 átomos de carbono, preferentemente, de 12 a 40 átomos de carbono, que pueden estar saturados o insaturados, ser lineales o ramificados, ésteres de glicerilo de dichos ácidos grasos de cadena larga, aceites minerales, aceites vegetales, y ceras; en cada caso, preferentemente, en una cantidad de 5.0 a 70 % en peso, por ejemplo, 15±10 % en peso, o 20±10 % en peso, o 25±10 % en peso, o 30±10 % en peso, o 35±10 % en peso, o 40±10 % en peso, o 45±10 % en peso, o 50±10 % en peso, o 55±10 % en peso, o 60±10 % en peso, en cada caso, con respecto al peso total de la forma de dosificación.

[0183] En una modalidad particularmente preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una dosis equivalente en peso de Tapentadol dentro del intervalo de 10 a 300 mg, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, o 250 mg, en cada caso, en base a la base libre de Tapentadol, y una matriz de

liberación prolongada a la que se incorpora la sal de Tapentadol con ácido fosfórico, preferentemente, la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol; en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada goma xantana, preferentemente, en una cantidad de 15 a 40 % en peso, por ejemplo, 5 25±10 % en peso, o 30±10 % en peso, en cada caso, con respecto al peso total de la forma de dosificación.

[0184] En una modalidad particularmente preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una dosis equivalente en peso de Tapentadol dentro del intervalo de 10 a 300 mg, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 10 mg, o 250 mg, en cada caso, en base a la base libre de Tapentadol, y una matriz de liberación prolongada a la que se incorpora la sal de Tapentadol con ácido fosfórico, preferentemente, la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol; en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada alginato de sodio, preferentemente, en una cantidad de 15 a 40 % en peso, por ejemplo, 15 25±10 % en peso, o 30±10 % en peso, en cada caso, con respecto al peso total de la forma de dosificación.

[0185] En una modalidad particularmente preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una dosis equivalente en peso de Tapentadol dentro del intervalo de 10 a 300 mg, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 20 mg, o 250 mg, en cada caso, en base a la base libre de Tapentadol, y una matriz de liberación prolongada a la que se incorpora la sal de Tapentadol con ácido fosfórico, preferentemente, la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol; en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada goma guar, preferentemente, en una cantidad de 5.0 a 35 % en peso, por ejemplo, 25 15±10 % en peso, o 20±10 % en peso, o 25±10 % en peso, en cada caso, con respecto al peso total de la forma de dosificación.

[0186] En una modalidad particularmente preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una dosis equivalente en peso de Tapentadol dentro del intervalo de 10 a 300 mg, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 30 mg, o 250 mg, en cada caso, en base a la base libre de Tapentadol, y una matriz de liberación prolongada a la que se incorpora la sal de Tapentadol con ácido fosfórico, preferentemente, la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol; en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada

goma de algarroba, preferentemente, en una cantidad de 5.0 a 35 % en peso, por ejemplo, 15 ± 10 % en peso, o 20 ± 10 % en peso, o 25 ± 10 % en peso, en cada caso, con respecto al peso total de la forma de dosificación.

[0187] Además de los ingredientes anteriores, una matriz de liberación prolongada también puede contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, auxiliares de granulación, colorantes, saborizantes y deslizantes que son convencionales en la técnica farmacéutica.

[0188] Las formas de dosificación farmacéutica que contienen matrices de liberación prolongada en las que se incorpora Tapentadol pueden prepararse mediante técnicas convencionales que son conocidas por los expertos, tales como mezcla y compresión directa, granulación seca, granulación húmeda, extrusión, y similares.

[0189] En una modalidad preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es una cápsula, que contiene, preferentemente, múltiples partículas que contienen un recubrimiento de liberación prolongada.

[0190] En otra modalidad preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es un comprimido. Preferentemente, el comprimido es monolítico. Por comprimidos monolíticos de acuerdo con la invención se entiende comprimidos que opcionalmente están recubiertos con una película, en donde el núcleo de los comprimidos contiene una mezcla de polvo comprimido y/o granulado. En particular, deben considerarse comprimidos monolíticos de acuerdo con la invención (i) los comprimidos preparados mediante compresión directa de mezclas de polvo, (ii) comprimidos preparados mediante compresión de mezclas que comprenden gránulos obtenidos mediante granulación seca y, opcionalmente, excipientes extragranulares, (iii) comprimidos preparados mediante compresión de mezclas que comprenden gránulos obtenidos mediante granulación húmeda y, opcionalmente, excipientes extragranulares, y (iv) comprimidos preparados mediante compresión de mezclas que comprenden gránulos obtenidos mediante granulación por extrusión y, opcionalmente, excipientes extragranulares. Sin embargo, preferentemente, no se considerarán comprimidos monolíticos los sistemas de gránulos de unidades múltiples u otras formas de dosificación en los que múltiples partículas con diseño, peso y forma específicos se mezclan con un material de matriz exterior y, posteriormente, se comprimen en comprimidos, en los que el material de matriz exterior forma una fase continua, en la que se incorporan los gránulos o partículas. Por supuesto, las cápsulas llenas de múltiples partículas sueltas

tampoco deben considerarse monolíticas.

[0191] Preferentemente, el comprimido tiene una resistencia a la rotura de al menos 100 N, preferentemente, al menos 150 N, más preferentemente, al menos 200 N. La resistencia a la rotura se determina, preferentemente, de acuerdo con Ph. Eur. 10, capítulo 2.9.8. «*Resistance to Crushing of Tablets*».

[0192] Otro aspecto de la invención se refiere a un método para preparar una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención tal como se describió anteriormente.

[0193] Cuando la forma de dosificación farmacéutica contiene partículas que comprenden un recubrimiento de liberación prolongada, en una modalidad preferida, el método para la preparación de acuerdo con la invención comprende las etapas de

(A) proporcionar gránulos de partida inertes, por ejemplo, microesferas, que contienen uno o más excipientes, pero no Tapentadol;

(B) proporcionar una solución o dispersión de Tapentadol (que incluye la sal con ácido fosfórico) en agua o un solvente orgánico o una mezcla de estos, opcionalmente junto con uno o más excipientes, en donde el solvente orgánico se selecciona, preferentemente, de etanol y acetona;

(C) recubrir los gránulos de partida inertes proporcionados en la etapa (A) con la solución o dispersión de Tapentadol proporcionada en la etapa (B), preferentemente, en un lecho fluido, obteniendo de ese modo partículas intermedias que contienen un núcleo inerte que no contiene nada de Tapentadol y una capa de recubrimiento de fármaco que encapsula dicho núcleo y que comprende esencialmente la cantidad total de Tapentadol que debe contener la forma de dosificación, opcionalmente junto con los uno o más excipientes;

(D) opcionalmente, secar las partículas intermedias obtenidas en la etapa (C), obteniendo de ese modo partículas intermedias secas;

(E) proporcionar una solución o dispersión de un material de recubrimiento de liberación prolongada en agua o un solvente orgánico o una mezcla de estos, opcionalmente junto con uno o más excipientes, en donde el solvente orgánico se selecciona, preferentemente, de etanol y acetona;

(F) recubrir las partículas intermedias obtenidas en la etapa (C) o las partículas intermedias secas obtenidas en la etapa (D) con la solución o dispersión del material de recubrimiento de liberación prolongada proporcionada en la etapa (E), preferentemente,

en un lecho fluido, obteniendo de ese modo partículas de liberación prolongada que contienen un núcleo inerte que no contiene nada de Tapentadol, una capa de recubrimiento de fármaco que encapsula dicho núcleo y que comprende esencialmente la cantidad total de Tapentadol, opcionalmente junto con los uno o más excipientes, y un

5 recubrimiento de liberación prolongada que encapsula dicho núcleo y dicha capa de recubrimiento de fármaco;

(G) opcionalmente, secar las partículas de liberación prolongada obtenidas en la etapa (F), obteniendo de ese modo partículas secas de liberación prolongada; y

(H) ya sea llenar las partículas de liberación prolongada obtenidas en la etapa (F) o

10 las partículas secas de liberación prolongada obtenidas en la etapa (G) en cápsulas; o mezclar las partículas de liberación prolongada obtenidas en la etapa (F) o las partículas de liberación prolongada secas obtenidas en la etapa (G) con excipientes extraparticulares y comprimir la mezcla en comprimidos (sistemas de gránulos de unidades múltiples).

15 [0194] Otro aspecto de la invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que puede obtenerse mediante este método preferido de acuerdo con la invención tal como se describió anteriormente.

[0195] Cuando la forma de dosificación farmacéutica contiene partículas que comprenden un recubrimiento de liberación prolongada, en una modalidad preferida, el método para

20 la preparación de acuerdo con la invención comprende las etapas de

(A) proporcionar una mezcla que contiene esencialmente la cantidad total de Tapentadol (que incluye la sal con ácido fosfórico) que debe contener la forma de dosificación, opcionalmente junto con uno o más excipientes;

(B) preparar gránulos de fármaco a partir de la mezcla proporcionada en la etapa (A)

25 mediante granulación seca, granulación húmeda o extrusión, en donde la granulación húmeda implica, preferentemente, el uso de un solvente seleccionado de agua, etanol, acetona y cualquier mezcla de estos;

(C) opcionalmente, secar y/o esferonizar los gránulos de fármaco preparados en la etapa (B), obteniendo de ese modo gránulos de fármaco secos y/o esferonizados;

30 (D) proporcionar una solución o dispersión de un material de recubrimiento de liberación prolongada en agua o un solvente orgánico o una mezcla de estos, opcionalmente junto con uno o más excipientes, en donde el solvente orgánico se selecciona, preferentemente, de etanol y acetona;

(E) recubrir los gránulos de fármaco preparados en la etapa (B) o los gránulos de fármaco secos y/o esferonizados obtenidos en la etapa (C) con la solución o dispersión del material de recubrimiento de liberación prolongada proporcionada en la etapa (D), preferentemente, en un lecho fluido, obteniendo de ese modo partículas de liberación prolongada que contienen un núcleo que comprende esencialmente la cantidad total de Tapentadol, opcionalmente junto con uno o más excipientes, y un recubrimiento de liberación prolongada que encapsula dicho núcleo;

(F) opcionalmente, secar las partículas de liberación prolongada obtenidas en la etapa (E), obteniendo de ese modo partículas secas de liberación prolongada; y

(G) ya sea llenar las partículas de liberación prolongada obtenidas en la etapa (E) o las partículas secas de liberación prolongada obtenidas en la etapa (F) en cápsulas; o mezclar las partículas de liberación prolongada obtenidas en la etapa (E) o las partículas de liberación prolongada secas obtenidas en la etapa (F) con excipientes extraparticulares y comprimir la mezcla en comprimidos (sistemas de gránulos de unidades múltiples).

[0196] Otro aspecto de la invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que puede obtenerse mediante este método preferido de acuerdo con la invención tal como se describió anteriormente.

[0197] Cuando la forma de dosificación farmacéutica contiene una matriz de liberación prolongada en la que se incorpora el Tapentadol (incluida la sal con ácido fosfórico), en una modalidad preferida, el método para la preparación de acuerdo con la invención comprende las etapas de

(a) proporcionar una mezcla que contiene esencialmente la cantidad total de Tapentadol (que incluye la sal con ácido fosfórico) que debe contener la forma de dosificación, y al menos un material de la matriz de liberación prolongada, opcionalmente junto con uno o más excipientes;

(b) opcionalmente granular la mezcla proporcionada en la etapa (a), obteniendo de ese modo un granulado, en donde la granulación implica, preferentemente: (i) granulación húmeda por medio de un solvente, preferentemente, seleccionado de agua, etanol, acetona, y cualquier mezcla de estos, seguido opcionalmente por secado; (ii) granulación seca; o (iii) extrusión;

(c) opcionalmente mezclar el granulado obtenido en la etapa (b) con uno o más excipientes, obteniendo de ese modo una mezcla de granulado;

(d) comprimir la mezcla proporcionada en la etapa (a) o el granulado obtenido en la etapa (b) o la mezcla de granulado obtenido en la etapa (c) en comprimidos;

(e) opcionalmente, recubrir con película los comprimidos que se comprimen en la etapa (d).

5 [0198] Preferentemente, la compresión en la etapa (d) del proceso de acuerdo con la invención se realiza con una fuerza de compresión no mayor que 20 kN, más preferentemente, no mayor que 15 kN, incluso más preferentemente, no mayor que 10 kN, aun más preferentemente, no mayor que 9.5 kN, incluso más preferentemente, no mayor que 9.0 kN, aun más preferentemente, no mayor que 8.75 kN, y en particular, no
10 mayor que 8.5 kN.

[0199] Preferentemente, la compresión en la etapa (d) del proceso de acuerdo con la invención se realiza en condiciones tales que el comprimido que se comprime tenga una resistencia a la rotura de al menos 100 N, más preferentemente, de al menos 150 N, incluso más preferentemente, de al menos 200 N.

15 [0200] Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se prepara mediante extrusión por fusión en caliente.

[0201] Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención no contiene múltiples partículas o gránulos con diseño, forma y peso específicos que se comprimen opcionalmente en comprimidos, en donde dichas
20 partículas o gránulos forman una fase discontinua dentro de una fase continua de un material de matriz exterior.

[0202] Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención no contiene un antagonista opioide. Los antagonistas opioides son entidades que modifican la respuesta de los receptores opioides. Los antagonistas opioides
25 incluyen naloxona, naltrexona, diprenorfina, etorfina, dihidroetorfina, nalinefeno, ciclazacina, levallorfano, sales farmacéuticamente aceptables de estos y mezclas de estos.

[0203] Otro aspecto de la invención se refiere a la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, tal como se describió anteriormente, para su uso en el
30 tratamiento del dolor, en donde la forma de dosificación se administra por vía oral, preferentemente, dos veces al día.

[0204] Otro aspecto de la invención se refiere al uso de una sal de Tapentadol con ácido fosfórico, preferentemente, la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol, para la fabricación

de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, tal como se describió anteriormente, para el tratamiento del dolor, en donde la forma de dosificación se administra por vía oral, preferentemente, dos veces al día.

5 [0205] Otro aspecto de la invención se refiere a un método para tratar el dolor que comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesita por vía oral, preferentemente, dos veces al día, una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, tal como se describió anteriormente.

[0206] Preferentemente, el dolor es dolor crónico.

10 [0207] En modalidades preferidas, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona, en una población de pacientes de al menos 10 pacientes, preferentemente, al menos 50 pacientes, un valor promedio de $T_{\text{máx}}$ dentro del intervalo de 5.0 ± 3.0 horas después de la administración oral.

15 [0208] En modalidades preferidas de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, la dosis equivalente en peso de Tapentadol contenida en la forma de dosificación farmacéutica asciende a 50 mg en base a la base libre de Tapentadol, y en donde la forma de dosificación después de la administración oral en una población de pacientes de al menos 50 pacientes proporciona un valor promedio de

- $C_{\text{máx}}$ dentro del intervalo de 12 ± 3 ng/ml; y/o
- AUC_{final} dentro del intervalo de 204 ± 50 ng·h/ml; y/o
- 20 - AUC_{∞} dentro del intervalo de 214 ± 50 ng·h/ml.

[0209] En modalidades preferidas de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, la dosis equivalente en peso de Tapentadol contenida en la forma de dosificación farmacéutica asciende a 100 mg en base a la base libre de Tapentadol, y en donde la forma de dosificación después de la administración oral en una población de

25 pacientes de al menos 50 pacientes proporciona un valor promedio de

- $C_{\text{máx}}$ dentro del intervalo de 29 ± 6 ng/ml; y/o
- AUC_{final} dentro del intervalo de 440 ± 100 ng·h/ml; y/o
- AUC_{∞} dentro del intervalo de 447 ± 100 ng·h/ml.

30 [0210] En modalidades preferidas de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, la dosis equivalente en peso de Tapentadol contenida en la forma de dosificación farmacéutica asciende a 150 mg en base a la base libre de Tapentadol, y en donde la forma de dosificación después de la administración oral en una población de pacientes de al menos 50 pacientes proporciona un valor promedio de

- $C_{\text{máx}}$ dentro del intervalo de 47 ± 9 ng/ml; y/o
- AUC_{final} dentro del intervalo de 662 ± 150 ng·h/ml; y/o
- AUC_{∞} dentro del intervalo de 665 ± 150 ng·h/ml.

[0211] En modalidades preferidas de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, la dosis equivalente en peso de Tapentadol contenida en la forma de dosificación farmacéutica asciende a 200 mg en base a la base libre de Tapentadol, y en donde la forma de dosificación después de la administración oral en una población de pacientes de al menos 50 pacientes proporciona un valor promedio de

- $C_{\text{máx}}$ dentro del intervalo de 64 ± 12 ng/ml; y/o
- AUC_{final} dentro del intervalo de 890 ± 200 ng·h/ml; y/o
- AUC_{∞} dentro del intervalo de 895 ± 200 ng·h/ml.

[0212] En modalidades preferidas de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, la dosis equivalente en peso de Tapentadol contenida en la forma de dosificación farmacéutica asciende a 250 mg en base a la base libre de Tapentadol, y en donde la forma de dosificación después de la administración oral en una población de pacientes de al menos 50 pacientes proporciona un valor promedio de

- $C_{\text{máx}}$ dentro del intervalo de 85 ± 15 ng/ml; y/o
- AUC_{final} dentro del intervalo de 1141 ± 250 ng·h/ml; y/o
- AUC_{∞} dentro del intervalo de 1145 ± 250 ng·h/ml.

[0213] Las modalidades particularmente preferidas de la invención se resumen en los enunciados 1 a 30 a continuación:

Enunciado 1: Una forma de dosificación farmacéutica que comprende Tapentadol para administración oral dos veces al día; en donde el Tapentadol está presente como una sal con ácido fosfórico; en donde la dosis equivalente en peso de Tapentadol contenida en la forma de dosificación farmacéutica se encuentra dentro del intervalo de 10 a 300 mg en base a la base libre de Tapentadol; en donde el Tapentadol se incorpora a una matriz de liberación prolongada; y en donde la forma de dosificación proporciona un perfil de disolución *in vitro*, cuando se mide por el Método de paletas de la USP a 50 rpm en 900 ml de amortiguador de fosfato acuoso a pH 6.8 a 37 °C, en donde - después de 0.5 horas 20 ± 20 % en peso; - después de 4 horas 60 ± 20 % en peso; y - después de 12 horas al menos 60 % en peso; del Tapentadol que originalmente estaba contenido en la forma de dosificación se ha liberado.

Enunciado 2: La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con el enunciado 1, en

donde la sal de Tapentadol con ácido fosfórico es la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol, un solvato, un ansovato y/o un polimorfo de esta, una forma cristalina y/o una forma amorfa de esta.

5 Enunciado 3: La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con el enunciado 1 o 2, que es un comprimido.

Enunciado 4: La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con el enunciado 3, en donde el comprimido es monolítico.

10 Enunciado 5: La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con el enunciado 3 o 4, en donde el comprimido tiene una resistencia a la rotura de al menos 100 N, determinada de acuerdo con Ph. Eur. 2.9.8.

15 Enunciado 6: La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de los enunciados anteriores, que proporciona una disolución más lenta de Tapentadol en HCl 0.1 N que contiene 40 % en vol. de etanol (pH 1.0) que en HCl 0.1 N que no contiene 40 % en vol. de etanol (pH 1.0), en cada caso, cuando se mide por el Método de la paleta de la USP a 50 rpm en 900 ml a 37 °C.

20 Enunciado 7: La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de los enunciados anteriores, en donde la forma de dosificación proporciona un perfil de disolución *in vitro*, cuando se mide por el Método de paletas de la USP a 50 rpm en 900 ml de (i) amortiguador de fosfato acuoso a pH 6.8, (ii) amortiguador acuoso a pH 4.5, y/o (iii) HCl 0.1 N a pH 1.0, en cada caso a 37 °C, en donde - después de 0.5 horas 20±15 % en peso; - después de 4 horas 60±15 % en peso; y - después de 12 horas al menos 70 % en peso; del Tapentadol que originalmente estaba contenido en la forma de dosificación se ha liberado.

25 Enunciado 8: La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de los enunciados anteriores, en donde la matriz de liberación prolongada comprende o consiste esencialmente en un material de la matriz de liberación prolongada seleccionado del grupo que consiste en (i) hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); (ii) hidroxipropilcelulosa (HPC); (iii) hidroxietilcelulosa (HEC); (iv) celulosa microcristalina (MCC); (v) etilcelulosa (EC); (vi) acetato de polivinilo (PVAc); (vii) polivinilpirrolidona (PVP); (viii) copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo (PVP/PVAc); (ix) poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo); (x) poli(metacrilato de butilo-co-metacrilato de (2-dimetilaminoetil)-co-metacrilato de metilo); (xi) poli(metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico); (xii) poli(acrilato de etilo-co-ácido metacrílico); (xiii)

30

poli(acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico); (xiv) poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo); (xv) poli(óxido de etileno) (PEO); (xvi) polietilenglicol (PEG); (xvii) alcohol graso de cadena larga que tiene de 8 a 50 átomos de carbono, preferentemente, de 12 a 40 átomos de carbono, que puede estar saturado o insaturado, ser lineal o ramificado; (xviii) alcohol cetoestearílico; (xix) alcohol estearílico; (xx) alcohol cetílico; (xxi) hidrocarburo seleccionado del grupo que consiste en ácidos grasos de cadena larga que tienen de 8 a 50 átomos de carbono, preferentemente, de 12 a 40 átomos de carbono, que pueden estar saturados o insaturados, ser lineales o ramificados; ésteres de glicerilo de dichos ácidos grasos de cadena larga, aceites minerales, aceites vegetales y ceras; (xxii) goma xantana; (xxiii) alginato de sodio; (xxiv) goma guar; (xxv) goma de algarroba; y cualquier mezcla de los anteriores.

Enunciado 9: La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con el enunciado 8, en donde el contenido del material de la matriz de liberación prolongada se encuentra dentro del intervalo de 15 ± 10 % en peso, o 20 ± 10 % en peso, o 25 ± 10 % en peso, o 30 ± 10 % en peso, o 35 ± 10 % en peso, o 40 ± 10 % en peso, o 45 ± 10 % en peso, o 50 ± 10 % en peso, o 55 ± 10 % en peso, o 60 ± 10 % en peso, o 65 ± 10 % en peso, o 70 ± 10 % en peso, o 75 ± 10 % en peso, o 80 ± 10 % en peso, en cada caso con respecto al peso total de la forma de dosificación.

Enunciado 10: La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de los enunciados anteriores, para su uso en el tratamiento del dolor.

Enunciado 11: La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con el enunciado 10, en donde la forma de dosificación se administra por vía oral.

Enunciado 12: La forma de dosificación farmacéutica para su uso de acuerdo con el enunciado 10 u 11, en donde la forma de dosificación se administra dos veces al día.

Enunciado 13: La forma de dosificación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de los enunciados 10 a 12, que, después de la administración oral, proporciona niveles plasmáticos de Tapentadol que proporcionan alivio del dolor durante al menos 6 horas.

Enunciado 14: La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de los enunciados 10 a 13, en donde el dolor es dolor crónico.

Enunciado 15: Un método para la preparación de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de los enunciados 1 a 14, el método comprende las etapas de (a) proporcionar una mezcla que contiene esencialmente la cantidad total de Tapentadol

que debe contener la forma de dosificación y al menos un material de la matriz de liberación prolongada, opcionalmente junto con uno o más excipientes; (b) opcionalmente granular la mezcla proporcionada en la etapa (a), obteniendo de ese modo un granulado; (c) opcionalmente mezclar el granulado obtenido en la etapa (b) con uno o más excipientes, obteniendo de ese modo una mezcla de granulado; (d) comprimir la mezcla proporcionada en la etapa (a) o el granulado obtenido en la etapa (b) o la mezcla de granulado obtenida en la etapa (c) en comprimidos; (e) opcionalmente, recubrir con película los comprimidos que se comprimen en la etapa (d).

Enunciado 16: Una forma de dosificación farmacéutica que comprende Tapentadol para su administración oral dos veces al día; en donde el Tapentadol está presente como una sal con ácido fosfórico; en donde la dosis equivalente en peso de Tapentadol contenida en la forma de dosificación farmacéutica se encuentra dentro del intervalo de 10 a 300 mg en base a la base libre de Tapentadol; en donde la forma de dosificación es un comprimido; en donde la forma de dosificación proporciona la liberación prolongada de Tapentadol; y en donde el Tapentadol se incorpora a una matriz de liberación prolongada.

Enunciado 17: La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con el enunciado 16, en donde la sal es la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol, un solvato, un ansolvato y/o un polimorfo de esta, una forma cristalina y/o una forma amorfa de esta.

Enunciado 18: La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con el enunciado 16 o 17, en donde el comprimido es monolítico.

Enunciado 19: La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de los enunciados anteriores, en donde el comprimido tiene una resistencia a la rotura de al menos 100 N, determinada de acuerdo con Ph. Eur. 2.9.8.

Enunciado 20: La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de los enunciados 16 a 19, en donde la dosis equivalente en peso de Tapentadol contenida en la forma de dosificación farmacéutica asciende a 25 mg, 50 mg o 100 mg, en cada caso en base a la base libre de Tapentadol; y en donde la forma de dosificación tiene un peso total dentro del intervalo de 150 a 750 mg.

Enunciado 21: La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de los enunciados 16 a 19, en donde la dosis equivalente en peso de Tapentadol contenida en la forma de dosificación farmacéutica asciende a 150 mg, 200 mg o 250 mg, en cada caso en base a la base libre de Tapentadol; y en donde la forma de dosificación tiene un peso total dentro del intervalo de 300 a 1200 mg.

Enunciado 22: La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de los enunciados 16 a 21, en donde la matriz de liberación prolongada comprende o consiste esencialmente en un material de la matriz de liberación prolongada seleccionado del grupo que consiste en (i) hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); (ii) hidroxipropilcelulosa (HPC); (iii) hidroxietilcelulosa (HEC); (iv) celulosa microcristalina (MCC); (v) etilcelulosa (EC); (vi) acetato de polivinilo (PVAc); (vii) polivinilpirrolidona (PVP); (viii) copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo (PVP/PVAc); (ix) poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo); (x) poli(metacrilato de butilo-co-metacrilato de (2-dimetilaminoetil)-co-metacrilato de metilo); (xi) poli(metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico); (xii) poli(acrilato de etilo-co-ácido metacrílico); (xiii) poli(acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico); (xiv) poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo); (xv) poli(óxido de etileno) (PEO); (xvi) polietilenglicol (PEG); (xvii) alcohol graso de cadena larga que tiene de 8 a 50 átomos de carbono, preferentemente, de 12 a 40 átomos de carbono, que puede estar saturado o insaturado, ser lineal o ramificado; (xviii) alcohol cetoestearílico; (xix) alcohol estearílico; (xx) alcohol cetílico; (xxi) hidrocarburo seleccionado del grupo que consiste en ácidos grasos de cadena larga que tienen de 8 a 50 átomos de carbono, preferentemente, de 12 a 40 átomos de carbono, que pueden estar saturados o insaturados, ser lineales o ramificados; ésteres de glicerilo de dichos ácidos grasos de cadena larga, aceites minerales, aceites vegetales y ceras; (xxii) goma xantana; (xxiii) alginato de sodio; (xxiv) goma guar; (xxv) goma de algarroba; y cualquier mezcla de los anteriores.

Enunciado 23: La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con el enunciado 22, en donde el contenido del material de la matriz de liberación prolongada se encuentra dentro del intervalo de 15 ± 10 % en peso, o 20 ± 10 % en peso, o 25 ± 10 % en peso, o 30 ± 10 % en peso, o 35 ± 10 % en peso, o 40 ± 10 % en peso, o 45 ± 10 % en peso, o 50 ± 10 % en peso, o 55 ± 10 % en peso, o 60 ± 10 % en peso, o 65 ± 10 % en peso, o 70 ± 10 % en peso, o 75 ± 10 % en peso, o 80 ± 10 % en peso, en cada caso con respecto al peso total de la forma de dosificación.

Enunciado 24: La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de los enunciados 16 a 23, para su uso en el tratamiento del dolor.

Enunciado 25: La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con el enunciado 24, en donde la forma de dosificación se administra por vía oral.

Enunciado 26: La forma de dosificación farmacéutica para su uso de acuerdo con el

enunciado 24 o 26, en donde la forma de dosificación se administra dos veces al día.

Enunciado 27: La forma de dosificación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de los enunciados 24 a 26, que, después de la administración oral, proporciona niveles plasmáticos de Tapentadol que proporcionan alivio del dolor durante al menos 6 horas.

Enunciado 28: La forma de dosificación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de los enunciados 24 a 27, en donde el dolor es dolor crónico.

Enunciado 29: Un método para la preparación de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de los enunciados 16 a 28, el método comprende las etapas de (a) proporcionar una mezcla que contiene esencialmente la cantidad total de Tapentadol que debe contener la forma de dosificación y al menos un material de la matriz de liberación prolongada, opcionalmente junto con uno o más excipientes; (b) opcionalmente granular la mezcla proporcionada en la etapa (a), obteniendo de ese modo un granulado; (c) opcionalmente mezclar el granulado obtenido en la etapa (b) con uno o más excipientes, obteniendo de ese modo una mezcla de granulado; (d) comprimir la mezcla proporcionada en la etapa (a) o el granulado obtenido en la etapa (b) o la mezcla de granulado obtenida en la etapa (c) en comprimidos; (e) opcionalmente, recubrir con película los comprimidos que se comprimen en la etapa (d).

Enunciado 30: El método de acuerdo con el enunciado 29, en donde la compresión en la etapa (d) se realiza con una fuerza de compresión no mayor que 20 kN, más preferentemente, no mayor que 15 kN, incluso más preferentemente, no mayor que 10 kN, aun más preferentemente, no mayor que 9.5 kN, incluso más preferentemente, no mayor que 9.0 kN, aun más preferentemente, no mayor que 8.75 kN, y en particular, no mayor que 8.5 kN.

25 EJEMPLOS

[0214] Los siguientes ejemplos ilustran de manera adicional la invención, pero no ha de interpretarse que limitan su alcance.

[0215] Los comprimidos comerciales de Tapentadol Palexia® retard contienen Tapentadol como sal de clorhidrato, mientras que el núcleo del comprimido contiene, además, hipromelosa, celulosa microcristalina, dióxido de silicio altamente disperso y estearato de magnesio. Por lo tanto, los comprimidos de Palexia® retard contienen una matriz de hipromelosa de liberación prolongada. Estos comprimidos están de acuerdo con WO 03/035053 A1 y con los ejemplos comparativos descritos a continuación.

Ejemplo 1 - preparación de sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol:

[0216] Se prepararon tres lotes diferentes de dihidrogenofosfato de Tapentadol, un lote de hemihidrato de dihidrogenofosfato de Tapentadol esencialmente puro, un lote de anhidrato de dihidrogenofosfato de Tapentadol esencialmente puro y un lote que

5 comprendía una mezcla de los dos polimorfos (= forma mixta).

Ejemplo 1.1 - forma mixta de dihidrogenofosfato Tapentadol:

[0217] La base de Tapentadol (200 mg) se mezcló cuidadosamente con ácido fosfórico (104 mg, 61,7 µl, 85 % en peso) mediante el uso de una espátula. La mezcla resultante se dejó madurar durante 4 días de 20 °C a 25 °C para proporcionar 292 mg de un sólido

10 cristalino blanco. El producto obtenido se analizó mediante XRPD (Figura 1). Se detectó una pérdida de peso de 2.8 % hasta 172 °C según TGA.

Ejemplo 1.2 - forma mixta de dihidrogenofosfato Tapentadol:

[0218] Se suspendió la base de Tapentadol (7.5 g) de 20 °C a 25 °C en una mezcla de acetato de etilo (81 g, 90 ml) y agua (10 mg, 10 µl). La mezcla se calentó hasta 55 °C

15 para proporcionar una solución transparente. Después de eso, se agregó dihidrogenofosfato de Tapentadol cristalino (10 mg) y ácido fosfórico (3.9 g, 2.3 ml, 85 % en peso). Inmediatamente, se forma una suspensión blanca. Después de 45 min de mezcla a 60 °C, la suspensión se enfrió hasta 5 °C en 45 min. Después de la mezcla adicional a 5 °C durante 45 min, el sólido resultante se aisló mediante filtración al vacío y

20 se secó (20 °C a 25 °C, al vacío, 2 h). El producto obtenido (9.5 g, polvo cristalino blanco) se analizó mediante XRPD. Se detectó una pérdida de peso de 3.1 % hasta 113 °C según TGA.

Ejemplo 1.3 forma mixta de dihidrogenofosfato Tapentadol:

[0219] Se disolvió la base de Tapentadol (7.5 g) de 20 °C a 25 °C en una mezcla de tetrahidrofurano (80 g, 90 ml) y agua (10 mg, 10 µl). La mezcla se calentó hasta 55 °C

25 para proporcionar una solución transparente. Después de eso, se agregó dihidrogenofosfato de Tapentadol cristalino (10 mg) y ácido fosfórico (3.9 g, 2.3 ml, 85 % en peso). Inmediatamente, se forma una suspensión blanca. Después de 45 min de mezcla a 60 °C, la suspensión se enfrió hasta 5 °C en 45 min. Después de la mezcla

30 adicional a 5 °C durante 45 min, el sólido resultante se aisló mediante filtración al vacío y se secó (20 °C a 25 °C, al vacío, 2 h). El producto obtenido (9.6 g, polvo cristalino blanco) se analizó mediante XRPD. Se detectó una pérdida de peso de 1.9 % hasta 120 °C según TGA.

Ejemplo 1.4 - hemihidrato de dihidrogenofosfato Tapentadol:

[0220] Se disolvió la base de Tapentadol (497 mg) de 20 °C a 25 °C en una mezcla de acetona (2.72 g, 3.44 ml) y agua (50 mg, 50 µl) para proporcionar una solución transparente. Se agregó ácido fosfórico (259 mg, 153 µl, 85 % en peso) y, después de un tiempo corto, la solución transparente se convirtió en una suspensión. La suspensión se mezcló durante 30 min de 20 °C a 25 °C, luego, se enfrió hasta 5 °C, y se mezcló nuevamente a 5 °C durante 30 min. El sólido resultante se aisló mediante filtración al vacío y se secó (20 °C a 25 °C, al vacío, 30 min). El producto obtenido (404 mg, polvo cristalino blanco) se analizó mediante XRPD (Figura 2) y DSC (Figura 3). El primer pico de DSC tuvo una integral normalizada de 149.2 J·g⁻¹, con una temperatura inicial de 56.7 °C y una temperatura máxima de 89.2 °C. El segundo pico de DSC tuvo una integral normalizada de 22.0 J·g⁻¹, con una temperatura inicial de 130.1 °C y una temperatura máxima de 133.4 °C. A alrededor de 200 °C, se produjo la descomposición. Se detectó una pérdida de peso de 3.7 % hasta 119 °C según TGA.

Ejemplo 1.5 - hemihidrato de dihidrogenofosfato Tapentadol (material grueso):

[0221] Se disolvió la base de Tapentadol (60 g) de 20 °C a 25 °C en una mezcla de tetrahidrofurano (1.5 kg, 1.64 l) y agua (82 g, 82 ml). Se agregó ácido fosfórico (31.25 g, 18.5 ml, 85 % en peso) y dihidrogenofosfato de Tapentadol cristalino (5 mg). Durante la adición, la solución se convirtió en una suspensión blanca. La suspensión resultante se enfrió hasta 10 °C en 30 min. La mezcla se calentó hasta 35 °C y se mezcló durante 30 min seguido de enfriamiento hasta 5 °C en 30 min. La suspensión se mezcló a 5 °C durante 45 min. El sólido resultante se aisló mediante filtración al vacío y se secó (20 °C a 25 °C, al vacío, 2 h). El producto obtenido (84.6 g, sólido cristalino blanco) se analizó mediante XRPD. Se detectó una pérdida de peso de 4.5 % hasta 113 °C según TGA.

Ejemplo 1.6 - anhidrato de dihidrogenofosfato Tapentadol:

[0222] Se suspendió la base de Tapentadol (150 mg) de 20 °C a 25 °C en 1-butanol (1.2 g, 1.5 ml). La suspensión se calentó hasta 50 °C para proporcionar una solución transparente. Se agregó ácido fosfórico (78.1 mg, 46.3 µl, 85 % en peso) y dihidrogenofosfato de Tapentadol cristalino (5 mg) a 50 °C. Durante la adición, la solución transparente se convirtió en una suspensión blanca. La suspensión resultante se calentó hasta 115 °C. Para mantener mezclable la suspensión, se agregó 1-butanol (400 mg, 0.5 ml) y se continuó mezclando a 115 °C durante 45 min. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 30 °C en 3 h. El sólido resultante se aisló mediante filtración al vacío y se secó

(20 °C a 25 °C, al vacío, 30 min). El producto obtenido (157 mg, polvo cristalino blanco) se analizó mediante XRPD (Figura 4) y DSC (Figura 5). El pico de DSC tuvo una integral normalizada de 72.1 J·g⁻¹, con una temperatura inicial de 146.5 °C y una temperatura máxima de 149.1 °C. A alrededor de 200 °C, se produjo la descomposición. Se detectó una pérdida de peso de 0.9 % hasta 134 °C según TGA.

Ejemplo 1.7 - anhidrato de dihidrogenofosfato Tapentadol:

[0223] Se suspendió el dihidrogenofosfato de Tapentadol (500 mg, mezcla de hemihidrato y anhidrato) de 20 °C a 25 °C en 2-butanona (4.8 g, 6 ml) y agua (5 mg, 5 µl). La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C y se mezcló durante 3 h. El sólido resultante se aisló mediante filtración en caliente mediante el uso de vacío y se secó (20 °C a 25 °C, al vacío, 30 min). El producto obtenido (452 mg, polvo cristalino blanco) se analizó mediante XRPD. Se detectó una pérdida de peso de 1.0 % hasta 129 °C según TGA.

[0224] La Figura 6 muestra tres fotografías de sales diferentes de Tapentadol que se utilizaron para la fabricación de comprimidos. La Figura 6A muestra partículas relativamente finas de la forma mixta de dihidrogenofosfato de Tapentadol (tamaño promedio de las partículas tras inspección visual de alrededor de 10-20 µm). La Figura 6B muestra partículas relativamente gruesas del hemihidrato puro de dihidrogenofosfato de Tapentadol de acuerdo con el Ejemplo 1.5 (cristales similares a agujas, tamaño promedio de las partículas tras inspección visual de alrededor de 100-200 µm). La Figura 6C muestra partículas relativamente gruesas de clorhidrato de Tapentadol (tamaño promedio de las partículas tras inspección visual de alrededor de 100-150 µm).

Ejemplo 2 - disolución intrínseca (velocidad de disolución):

[0225] Se comprimieron 100 mg de Tapentadol, ya sea en forma de sal de clorhidrato o de sal de dihidrogenofosfato (forma mixta [lote con partículas finas], hemihidrato puro o anhidrato puro) con una fuerza de compresión de 200 kg (gravitacional) durante 1 minuto en una superficie de 0.5 cm². Las muestras comprimidas obtenidas de ese modo se investigaron en cuanto a su velocidad de disolución en un aparato de Wood a 37 °C en 900 mL de medio de disolución con diferentes valores de pH y una velocidad de rotación de la paleta de 50 rpm.

[0226] Los resultados experimentales para el clorhidrato de Tapentadol y para el dihidrogenofosfato de Tapentadol (forma mixta) se compilan en la siguiente tabla:

[%]	clorhidrato de Tapentadol (comparativo)				dihidrogenofosfato de Tapentadol (forma mixta) (invención)				
	min.	pH 1.0	pH 4.5	pH 7.4	pH 6.8	pH 1.0	pH 4.5	pH 7.4	pH 6.8
	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	52	60	27	38	14	12	12	11
	3	95	91	65	79	35	30	30	29
	5	99	95	80	92	56	49	46	48
	7	99	95	89	94	78	73	63	66
	9	99	96	92	94	84	86	78	77

[0227] Queda claro a partir de los datos experimentales comparativos de la tabla anterior que el dihidrogenofosfato de Tapentadol (forma mixta) en todas las condiciones experimentales, es decir, con todos los valores de pH evaluados, tiene una velocidad de disolución significativamente más lenta que el clorhidrato de Tapentadol.

[0228] Los resultados experimentales para el hemihidrato de dihidrogenofosfato de Tapentadol y para el anhidrato de dihidrogenofosfato de Tapentadol se recopilan en la siguiente tabla.

[%]	dihidrogenofosfato de Tapentadol (invención)			
	hemihidrato		anhidrato	
min	pH 6.8	pH 1.2	pH 6.8	pH 1.2
0	0	0	0	0
1	12	14	13	15
3	36	37	36	37
5	66	54	66	57
7	80	72	90	75
9	83	84	96	85

[0229] Queda claro a partir de los datos experimentales comparativos de la tabla anterior que la velocidad de disolución más lenta del dihidrogenofosfato de Tapentadol en comparación con el clorhidrato de Tapentadol es independiente de la forma polimórfica del dihidrogenofosfato de Tapentadol.

Ejemplo 3 - solubilidad termodinámica:

- [0230] La solubilidad termodinámica del clorhidrato de Tapentadol y del dihidrogenofosfato de Tapentadol (forma mixta, lote con partículas finas) se determinó como la solubilidad de saturación en varios medios con varios valores de pH. Las soluciones se agitaron durante 24 horas a 25 °C y se midieron los valores de pH de las soluciones al inicio y al final de los experimentos. La cantidad disuelta de Tapentadol se cuantificó mediante HPLC (base libre de Tapentadol). Los resultados experimentales se recopilan en la siguiente tabla:

	clorhidrato de Tapentadol (comparativo)			dihidrogenofosfato de Tapentadol (forma mixta) (invención)		
	pH		ensayo expresado como base g/100 mL	pH		ensayo expresado como base g/100 mL
	inicio	fin		inicio	fin	
HCl 0.1 M	1.11	0.83	31.2	1.11	2.55	24.3
acetato pH 4.5	4.54	4.29	32.7	4.54	2.81	21.2
agua	n.d.	4.63	33.0	nd	2.75	21.4
citrato pH 6.8	6.83	6.17	31.8	6.83	3.15	19.3
SIF sp pH 6.8	6.82	6.23	32.4	6.82	2.81	20.2
citrato pH 7.4	7.39	6.33	31.9	7.39	3.16	19.0
NaOH 0.15 N	13.08	8.21	6.6	13.08	8.09	6.5

n.d. = no determinado

- 10 [0231] Queda claro a partir de los datos experimentales comparativos de la tabla anterior que, en todas las condiciones evaluadas, la solubilidad termodinámica del dihidrogenofosfato de Tapentadol (forma mixta) es inferior a la del clorhidrato de Tapentadol.

Ejemplo 4 - perfiles de disolución *in vitro* de las formas de dosificación farmacéuticas:

- 15 [0232] Se prepararon comprimidos que tenían la siguiente composición mediante la mezcla de todos los ingredientes y la compresión de las mezclas resultantes:

	comparativo		invención		
	C-1	C-2	I-1	I-2	I-3

[mg]					
clorhidrato de Tapentadol ¹	250.00	25.00	-	-	-
dihidrogenofosfato de Tapentadol fino ^{1,2,3}	-	-	250.00	25.00	-
dihidrogenofosfato de Tapentadol grueso ⁴	-	-	-	-	250.00
hidroxipropilmetilcelulosa 100 000 mPa·s Typ 2208	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
celulosa microcristalina silicificada (Prosolv HD90)	304.80	79.79	304.80	79.79	304.80
estearato de magnesio	4.00	1.09	4.00	1.09	4.00
resistencia a la rotura promedio, Ph. Eur. 2.9.8. [N]	222	209	222	218	205
fuerza de formación de comprimidos promedio de punzón superior [kN]	12.8	9.3	7.4	6.3	8.3
fuerza de formación de comprimidos promedio de punzón inferior [kN]	11.3	8.1	5.0	4.9	4.3

¹ dosis equivalente en base a la base libre de Tapentadol

² forma mixta

³ tamaño de partículas relativamente finas (diámetro promedio de alrededor de 10-20 µm tras inspección visual)

5 ⁴ tamaño de partículas relativamente gruesas (diámetro promedio de alrededor de 100-200 µm tras inspección visual)

[0233] La disolución *in vitro* de Tapentadol de los comprimidos (carga de fármaco 250 mg, C-1, I-1 y I-3) se midió en un aparato de paletas de acuerdo con Ph. Eur., equipado con plomada, a una velocidad de rotación de 50 rpm a 37 °C en 900 ml de diferentes medios de disolución con diferentes valores de pH. Los resultados experimentales se recopilan en la siguiente tabla:

[%]	clorhidrato de Tapentadol (n=3):				dihidrogenofosfato de Tapentadol (n=3):				
	C-1				I-1				I-3
tiempo [min]	pH 6.8	pH 4.5	pH 1.0	pH 1.0 40 % en vol. de	pH 6.8	pH 4.5	pH 1.0	pH 1.0 40 % en vol. de	pH 4.5

]				etanol					etanol	
0	0	0	0	0		0	0	0	0	0
30	17	19	18	14		14	15	16	10	15
60	26	28	27	22		23	23	26	18	23
90	33	36	34	28		30	30	33	24	30
120	39	42	40	33		35	36	39	29	36
150	45	48	46	38		41	41	45	33	41
180	49	54	51	42		45	46	50	36	46
210	54	58	55	46		49	50	54	40	50
240	58	63	60	50		53	54	58	43	54
270	62	67	64	53		57	58	62	46	58
300	66	71	67	57		61	62	66	48	61
330	69	74	71	60		64	65	69	51	64
360	72	77	74	63		67	68	72	53	67
390	75	80	77	65		70	71	75	55	70
420	78	83	79	68		73	74	78	58	73
450	80	85	82	70		75	77	80	60	76
480	82	87	84	73		78	79	83	62	78
510	84	89	86	75		80	82	85	64	81
540	86	91	88	77		82	84	87	65	83
570	88	92	89	79		84	86	88	67	86
600	89	93	91	81		86	88	90	69	88
630	90	94	92	82		88	90	91	71	90
660	92	95	93	84		89	91	93	72	91
690	93	96	94	85		91	92	94	74	93
720	93	96	95	87		92	93	95	76	94

[0234] Queda claro a partir de los datos anteriores que el perfil de disolución *in vitro* de los comprimidos de la invención de acuerdo con los Ejemplos I-1 y I-3 a pH 4.5 son casi idénticos. Por lo tanto, tal como se demostró, el tamaño de partícula de la sal de Tapentadol con ácido fosfórico (Ejemplo I-1 relativamente finas, Ejemplo I-3 relativamente gruesas), no altera significativamente el perfil de disolución *in vitro*.

[0235] En la Figura 7, se muestran los perfiles de disolución *in vitro* en HCl 0.1 N (pH 1.0) y en HCl 0.1 N que contiene 40 % en vol. de etanol acuoso (pH 1.0). En la Figura 7 queda claro que en HCl 0.1 N (pH 1.0), la disolución *in vitro* de dihidrogenofosfato de Tapentadol es muy similar a la disolución *in vitro* de clorhidrato de Tapentadol. Además, en la Figura 7 queda claro que en HCl 0.1 N (pH 1.0) que contiene 40 % en vol. de etanol, la disolución *in vitro* se retarda en comparación con pH 1.0 tanto para el dihidrogenofosfato de Tapentadol como para el clorhidrato de Tapentadol. Por lo tanto, las formas de dosificación no muestran descarga de dosis inducida por etanol e incluso proporcionan un retardo adicional en etanol acuoso.

[0236] Sin embargo, este efecto retardante adicional es significativamente más fuerte para el dihidrogenofosfato de Tapentadol en comparación con el clorhidrato de Tapentadol. Como las formas de dosificación contenían los mismos excipientes en las mismas cantidades, este efecto es atribuible a la forma de sal de Tapentadol (dihidrogenofosfato frente a clorhidrato). Por lo tanto, tal como se demostró, el dihidrogenofosfato de Tapentadol proporciona características de seguridad adicionales con respecto al uso concomitante de etanol, por ejemplo, bebidas alcohólicas.

[0237] En la Figura 8 se muestran los perfiles de disolución *in vitro* a pH 4.5 en amortiguador acuoso (sin etanol). En la Figura 8 queda claro que a pH 4.5 la diferencia de disolución *in vitro* de dihidrogenofosfato de Tapentadol en comparación con clorhidrato de Tapentadol es más pronunciada que a pH 6.8 (véase la Figura 7, Δ frente a $\blacktriangle$). A pH 4.5, por ejemplo, se logra una liberación de 70 % para el hidrocloruro de Tapentadol significativamente antes que para el dihidrogenofosfato de Tapentadol, siendo la diferencia de tiempo de más de una hora. Dado que las formas farmacéuticas contenían los mismos excipientes en las mismas cantidades, se puede concluir que para el dihidrogenofosfato de Tapentadol se necesitará menos material de matriz de liberación prolongada (por ejemplo, HPMC) para lograr la misma disolución *in vitro* que el clorhidrato de Tapentadol. Por lo tanto, tal como se ha demostrado, la disolución intrínseca más lenta (velocidad de disolución) del dihidrogenofosfato de Tapentadol permite reducir la cantidad de excipientes, especialmente, la cantidad de material de matriz de liberación prolongada, para lograr el perfil de disolución *in vitro* deseado.

[0238] La Figura 9 compara los perfiles de disolución *in vitro* de un comprimido convencional que contiene clorhidrato de Tapentadol a pH 1.0, pH 4.5, pH 6.8, en cada caso en amortiguador acuoso sin etanol, y en HCl 0.1 N en 40 % en vol. de etanol (pH

1.0).

[0239] La Figura 10 compara los perfiles de disolución *in vitro* del comprimido de la invención que contiene sal de Tapentadol con ácido fosfórico a pH 1.0, pH 4.5, pH 6.8, en cada caso en amortiguador acuoso sin etanol, y en HCl 0.1 N en 40 % en vol. de etanol (pH 1.0).

[0240] Además, queda claro a partir de los datos comparativos anteriores que para comprimidos con la misma dosis de Tapentadol, se necesita una fuerza de compresión significativamente menor cuando se emplea Tapentadol como sal con ácido fosfórico en lugar de ácido clorhídrico para proporcionar comprimidos con una resistencia a la rotura comparable. (véase, por ejemplo, C-1 frente a I-1; C-2 frente a I-2). Por ejemplo, los comprimidos C-1 e I-1 tienen una resistencia a la rotura promedio de 222 N; la sal de clorhidrato requiere fuerzas de compresión de 12.8 kN y 11.3 kN, respectivamente, mientras que la sal de ácido fosfórico solo requiere 7.4 kN y 5.0 kN, respectivamente.

[0241] Además, queda claro a partir de los datos comparativos anteriores que este efecto no depende significativamente del tamaño de partícula de la sal de Tapentadol con ácido fosfórico (véase C-1 frente a I-1 e I-3). Las partículas más gruesas de la sal de Tapentadol empleada en el Ejemplo I-3 aún requieren fuerzas de compresión bajas como las partículas más finas de la sal de Tapentadol empleadas en el Ejemplo I-1. En ambos casos, las fuerzas de formación de comprimidos son significativamente inferiores a las del Ejemplo C-1 (clorhidrato de Tapentadol).

Ejemplo 5 - perfiles de disolución *in vitro* de las formas de dosificación farmacéuticas:

[0242] Se prepararon comprimidos que tenían la siguiente composición mediante la mezcla de todos los ingredientes y la compresión de las mezclas resultantes:

	comparativo	invención
[mg]	C-3	I-4
clorhidrato de Tapentadol ¹	250.00	-
dihidrogenofosfato de Tapentadol ^{1,2,3}	-	250.00
Kollidon® SR	320.00	320.00
Aerosil 200	6.80	6.80
estearato de magnesio	3.20	3.20
resistencia a la rotura promedio, Ph. Eur. 2.9.8. [N]	237	230
fuerza de formación de comprimidos promedio de punzón	12.4	8.1

superior [kN]		
fuerza de formación de comprimidos promedio de punzón inferior [kN]	9.9	4.4

¹ dosis equivalente en base a la base libre de Tapentadol

² forma mixta

³ tamaño de partículas relativamente finas (diámetro promedio de alrededor de 20 µm tras inspección visual)

- 5 [0243] La disolución *in vitro* de Tapentadol de los comprimidos (carga de fármaco 250 mg, I-4) se midió en un aparato de paletas de acuerdo con Ph. Eur., equipado con plomada, a una velocidad de rotación de 50 rpm a 37 °C en 900 ml de HCl 0,1 N sin etanol (pH 1.0) y en HCl 0.1 N con 40 % en vol. de etanol (pH 1.0). Los resultados experimentales se recopilan en la siguiente tabla:

tiempo [min]	pH 1.0 [%]	pH 1.0 40 % en vol. de etanol [%]
0	0	0
30	30	14
60	40	21
90	47	26
120	53	30
150	58	34
180	63	38
210	67	42
240	71	45
270	75	49
300	78	53
330	81	56
360	84	60
390	87	63
420	89	67

450	91	71
480	92	76
510	94	81
540	95	85
570	96	87
600	97	89
630	97	91
660	98	93
690	98	94
720	98	95

[0244] Queda claro a partir de los datos anteriores que en HCl 0.1 N (pH 1.0) que contiene 40 % en vol. de etanol, la disolución *in vitro* se retarda en comparación con pH 1.0. Por lo tanto, la forma de dosificación no muestra descarga de dosis inducida por etanol e incluso proporciona un retardo adicional en etanol acuoso. Por lo tanto, este efecto retardante adicional puede atribuirse a la sal de Tapentadol con ácido fosfórico y se observa en diferentes formas de dosificación, por ejemplo, en matrices de liberación prolongada a base de hipromelosa (véanse los ejemplos I-1 e I-3) y también en matrices de liberación prolongada basadas en Kollidon® SR (mezcla que contiene acetato de polivinilo y povidona).

[0245] La Figura 11 compara los perfiles de disolución *in vitro* de un comprimido de la invención que contiene sal de Tapentadol con ácido fosfórico en HCl 0.1 N (pH 1.0) sin etanol y en HCl 0.1 N (pH 1.0) en 40 % en vol. de etanol.

[0246] Además, queda claro a partir de los datos comparativos anteriores que la fuerza de formación de comprimidos reducida de la sal de ácido fosfórico de Tapentadol en comparación con la sal de clorhidrato de Tapentadol no depende de los otros excipientes del comprimido (C-1, I-1, I-3, todos hidroxipropilmetilcelulosa) pero también se observa con Kollidon® SR. Nuevamente, para comprimidos con la misma dosis de Tapentadol, se necesita una fuerza de compresión significativamente menor cuando se emplea Tapentadol como sal con ácido fosfórico en lugar de ácido clorhídrico para proporcionar comprimidos con una resistencia a la rotura comparable. (véase C-3 frente a I-4). Los comprimidos C-3 e I-4 tienen una resistencia a la rotura promedio de alrededor de 235 N;

la sal de clorhidrato requiere fuerzas de compresión de 12.4 kN y 9.9 kN, respectivamente, mientras que la sal de ácido fosfórico solo requiere 8.1 kN y 4.4 kN, respectivamente.

Ejemplo 6 - perfiles de disolución *in vitro* de las formas de dosificación farmacéuticas:

- 5 [0247] Se prepararon gránulos recubiertos que tenían la siguiente composición mediante pulverización de un líquido acuoso de pulverización que contenía Tapentadol sobre esferas inertes:

Excipiente	Función	invención	comparativo
		Dihidrogenofosfato, 184 mg/g (anhidro)	Clorhidrato 150 mg/g
		Cantidad [% en peso]	Cantidad [% en peso]
<i>Material de partida sólido:</i>			
Cellets 350	Portador	77.965	83.499
<i>Líquido acuoso de pulverización:</i>			
clorhidrato de Tapentadol	Activo	n/a	14.993
Dihidrogenofosfato de Tapentadol	Activo	20.022	n/a
Pharmacoat 603	Aglutinante	1.006	0.754
Syloid 244 FP	Agente antiadherente	1.006	0.754
Agua purificada (eliminada)	Solvente		
Total		100.000	100.000
Sólidos en líquido de pulverización		20.000	20.000
<i>Análisis granulométrico:</i>			
315 a <355 [µm]		0.06	0.00
355 a < 400 [µm]		1.76	2.10
400 a < 500 [µm]		73.81	78.02

500 a <560 [μm]		24.45	19.28
560 a <630 [μm]		0.10	0.30
Ensayo		98.9 %	101.9 %

[0248] Se investigó la velocidad de disolución *in vitro* de estos gránulos cargados de activo en 900 ml de HCl 0.1 M a 37 °C y se confirmó la liberación inmediata (>95 % en alrededor de 1 minuto).

- 5 [0249] Estos gránulos con carga activa se recubrieron con diferentes aumentos de peso con dos formulaciones líquidas diferentes que contenían etilcelulosa, formador de poros y plastificante/lubricante con la siguiente composición:

Excipiente	Función	EC/PVP/DBS	EC/HPMC/MgSt
		Cantidad [% en peso]	Cantidad [% en peso]
Ethocel Standard 20 Premium	Polímero de liberación prolongada	71.40	57.68
Polivinilpirrolidona K-30 (Kollidon K30)	Formador de poros	21.40	n/a
Pharmacoat 603 (HPMC)	Formador de poros	n/a	19.23
Sebacato de dibutilo	Plastificante	7.20	n/a
Parteck LUB MST (estearato de Mg)	Agente antiadherente / lubricante	n/a	23.09
Etanol 96 % (eliminado)			
Sólidos en líquido de pulverización		10	10
Aumento de peso [% en peso]		+20, +25, +30, +40	+20, +30, +40, +50

- 10 [0250] La Figura 12 compara los perfiles de disolución *in vitro* en 900 mL de HCL 0.1 N (pH 1.0, n=3) a 37 °C de las formulaciones en gránulos de la invención que contienen dihidrogenofosfato de Tapentadol en gránulos recubiertos con cantidades variables de

una formulación de recubrimiento que contiene etilcelulosa, polivinilpirrolidona y sebacato de dibutilo (EC/PVP/DBS) con las formulaciones en gránulos comparativas correspondientes que contienen clorhidrato de Tapentadol (resultados preliminares sin corrección de ensayo).

- 5 [0251] La Figura 13 compara los perfiles de disolución *in vitro* en 900 mL de HCL 0.1 N (pH 1.0, n=3) a 37 °C de formulaciones en gránulos de la invención que contienen dihidrogenofosfato de Tapentadol en gránulos recubiertos con diversas cantidades de una formulación de recubrimiento que comprende hidroxipropilmetilcelulosa y estearato de magnesio (EC/HPMC/MgSt) con las formulaciones en gránulos comparativas
10 correspondientes que contienen clorhidrato de Tapentadol (resultados preliminares sin corrección de ensayo).

[0252] Queda claro a partir de los perfiles de disolución que se muestran en las Figuras 12 y 13 que la liberación de dihidrogenofosfato de Tapentadol es más lenta en comparación con la liberación de clorhidrato de Tapentadol.

- 15 [0253] La Figura 14 compara los perfiles de disolución *in vitro* de una formulación en gránulos de la invención que contiene dihidrogenofosfato de Tapentadol y una formulación en gránulos comparativa correspondiente que contiene clorhidrato de Tapentadol, en cada caso en 900 mL de HCL 0.1 N (pH 1.0, n=3) a 37 °C sin etanol, y en HCL 0.1 N que contiene 40 % en vol. de etanol (n=6) a 37 °C (resultados preliminares sin
20 corrección de ensayo).

- [0254] La Figura 15 compara los perfiles de disolución *in vitro* de otra formulación en gránulos de la invención que contiene dihidrogenofosfato de Tapentadol y una formulación en gránulos comparativa correspondiente que contiene clorhidrato de Tapentadol, en cada caso en 900 mL de HCL 0.1 N (pH 1.0, n=3) a 37 °C sin etanol, y en
25 HCL 0.1 N que contiene 40 % en vol. de etanol (n=6) a 37 °C (resultados preliminares sin corrección de ensayo).

- [0255] Queda claro a partir de los perfiles de disolución que se muestran en las Figuras 14 y 15 que la liberación de dihidrogenofosfato de Tapentadol en medio etanólico es más lenta en comparación con la liberación de clorhidrato de Tapentadol, especialmente,
30 durante los primeros 120 minutos. Por lo tanto, las formulaciones de gránulos de acuerdo con la invención proporcionan una resistencia mejorada contra la descarga de dosis etanólica.

[0256] La Figura 16 compara los perfiles de disolución *in vitro* en 900 mL de amortiguador

de acetato (pH 4.5, n=3) a 37 °C y en 900 mL de amortiguador de fosfato (pH 6.8, n=3) a 37 °C de las formulaciones en gránulos de la invención que contienen dihidrogenofosfato de Tapentadol en gránulos recubiertos con un 25 % en peso de una formulación de recubrimiento que comprende etilcelulosa, polivinilpirrolidona y sebacato de dibutilo con las formulaciones en gránulos comparativas correspondientes que contienen clorhidrato de Tapentadol (resultados preliminares sin corrección de ensayo).

[0257] La Figura 17 compara los perfiles de disolución *in vitro* en 900 mL de amortiguador de acetato (pH 4.5, n=3) a 37 °C y en 900 mL de amortiguador de fosfato (pH 6.8, n=3) a 37 °C de formulaciones en gránulos de la invención que contienen dihidrogenofosfato de Tapentadol en gránulos recubiertos con 20 % en peso de una formulación de recubrimiento que comprende hidroxipropilmetilcelulosa y estearato de magnesio con las formulaciones en gránulos comparativas correspondientes que contienen clorhidrato de Tapentadol (resultados preliminares sin corrección de ensayo).

[0258] Queda claro a partir de los perfiles de disolución que se muestran en las Figuras 16 y 17 que la liberación de dihidrogenofosfato de Tapentadol es más lenta en comparación con la liberación de clorhidrato de Tapentadol, también con valores de pH fisiológicamente pertinentes diferentes.