

Reivindicaciones de la patente:

1. 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;
- 5 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 base a la base libre de Tapentadol.
- 10 2. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal es la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol, un solvato, un ansolvato y/o un polimorfo de esta.
3. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende uno, dos o más excipientes fisiológicamente aceptables.
- 15 4. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que, después de la administración oral, proporciona niveles plasmáticos de Tapentadol que proporcionan alivio del dolor durante al menos 6 horas.
5. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que proporciona un perfil de disolución in vitro, cuando se
20 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; 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
25 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 pesodel Tapentadol que originalmente estaba contenido en la forma de dosificación ha sido liberado.
- 30 6. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que 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 1 hora 25 ± 15 % en peso;
- después de 2 horas 35 ± 20 % en peso;
- después de 4 horas 50 ± 20 % en peso;
- después de 8 horas 80 ± 20 % en peso;

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

7. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que 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
10 pH 4.5 a 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
- 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.

8. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las
20 reivindicaciones anteriores, que 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 1 hora 25 ± 15 % en peso;
- después de 2 horas 35 ± 20 % en peso;
- 25 - después de 4 horas 50 ± 20 % en peso;
- después de 8 horas 80 ± 20 % en peso;

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

9. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las
30 reivindicaciones anteriores, que 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

- 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

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

5 en peso; más preferentemente, al menos 80 % en peso

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

10. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que 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

- después de 1 hora 25 ± 10 % en peso;

- después de 2 horas 40 ± 30 % en peso;

- después de 4 horas 60 ± 20 % en peso;

15 - después de 8 horas 80 ± 20 % en peso;

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

11. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que proporciona resistencia contra la descarga de dosis inducida por etanol.

12. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, que proporciona una disolución in vitro más lenta de Tapentadol en medio acuoso que contiene etanol que en medio acuoso que no contiene etanol.

13. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, que proporciona una disolución más lenta de Tapentadol en HCl 0.1 N que contiene 40 % en vol. de etanol que en HCl 0.1 N que no contiene 40 % en vol. de etanol, en cada caso, cuando se mide por el Método de la paleta de la USP a 50 rpm en 900 ml a 37 °C.

14. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, 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.

15. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la forma de dosificación tiene un peso total dentro del intervalo de 150 a 750 mg.

16. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, 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.

5 17. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la forma de dosificación tiene un peso total dentro del intervalo de 300 a 1200 mg.

18. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la forma de dosificación contiene un recubrimiento de liberación prolongada que comprende un material de recubrimiento de liberación
10 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.

19. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el material de recubrimiento de liberación prolongada se selecciona del grupo que
15 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, copolímeros de ácido metacrílico, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico), copolímero de poli(ácido metacrílico, alquilamida de ácido metacrílico), poli(metacrilato de metilo), poli(ácido metacrílico) (anhídrido),
20 metacrilato de metilo, polimetacrilato, 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.

20. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la forma de dosificación es multiparticulada; y en
25 donde las partículas individuales comprenden 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.

21. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20, en
30 donde 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.

22. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20 o 21, en donde las partículas contienen

- un núcleo inerte que no contiene nada de Tapentadol,
- una capa de recubrimiento de fármaco que encapsula dicho núcleo y 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.

23. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, en donde 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, copolímeros de ácido metacrílico, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico), copolímero de poli(ácido metacrílico alquilamida de ácido metacrílico), poli(metacrilato de metilo), poli(ácido metacrílico) (anhídrido), metacrilato de metilo, polimetacrilato, 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.

24. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, en donde el recubrimiento de liberación prolongada se elabora a partir de una dispersión acuosa o de una dispersión orgánica o de una solución orgánica de un polímero hidrofóbico, preferentemente, etilcelulosa.

25. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24, en donde el recubrimiento de liberación prolongada comprende un plastificante que también está presente en la dispersión acuosa del polímero hidrofóbico.

26. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25, en donde el polímero hidrofóbico es etilcelulosa, y en donde el plastificante se selecciona de sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo y triacetina.

27. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 26, en donde el material de recubrimiento de liberación prolongada comprende uno o más agentes que modifican la liberación, o en donde se proporcionan uno o más pasajes a través del recubrimiento de liberación prolongada.

28. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, en donde los agentes que modifican la liberación son orgánicos o inorgánicos y funcionan como formadores de poros.

29. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28, en donde los formadores de poros comprenden uno o más polímeros hidrofílicos, preferentemente, hidroxipropilmetilcelulosa.

30. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 29, en donde la sal es la sal de dihidrogenofosfato de Tapentadol, un solvato, un ansolvato y/o un polimorfo de esta.

31. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 30, que es

(i) una cápsula que contiene las partículas individuales, opcionalmente junto con excipientes adicionales; o

(ii) un comprimido que contiene las partículas individuales y un material extraparticulado que contiene, preferentemente, al menos un excipiente seleccionado de aglutinantes, desintegrantes y lubricantes.

32. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el Tapentadol se incorpora a una matriz de liberación prolongada.

33. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 32, en donde la matriz de liberación prolongada comprende o consiste esencialmente en al menos un material de la matriz de liberación prolongada seleccionado del grupo que consiste en polímeros e hidrocarburos hidrofílicos o hidrofóbicos.

34. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 33, en donde la matriz de liberación prolongada comprende o consiste esencialmente 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); ésteres de celulosa (por ejemplo, acetato de celulosa, succinato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa); polialquilenglicoles y óxidos de polialquileño; alcohol polivinílico (PVA), alcohol polivinílico (PVA) reticulado, polivinilpirrolidona (PVP), polivinilpirrolidona (PVP) reticulada, copolímeros de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo, cloruro de polivinilo

(PVC), acetato de polietilenvinilo (PVA), polidimetilsiloxano (PDS), poliéter uretano (PEU), ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA), policaprolactona (PCL), polianhídridos, poliortoésteres; 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 cinaoetilo, 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), 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 materiales derivados de proteínas.

35. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 33 o 34, en donde la matriz de liberación prolongada comprende o consiste esencialmente en al menos un hidrocarburo seleccionado del grupo que consiste en ácidos grasos de cadena larga (C8-C50, especialmente, C12-C40), alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, aceites minerales, aceites vegetales y ceras.

36. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 35, 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);
 - 5 (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);
 - 10 (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 cetostearílico;
 - 15 (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
 - 20 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;
 - 25 (xxv) goma de algarroba; y cualquier mezcla de los anteriores;
- en donde, 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
- 30 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.

37. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de

liberación prolongada hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en una cantidad de 5.0 a 50 % 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, en cada caso con respecto al peso total de la forma de dosificación.

5 38. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada hidroxipropilcelulosa (HPC) 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
10 dosificación.

39. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada hidroxietilcelulosa (HEC) en una cantidad de 5.0 a 50 % en peso, por ejemplo, 15 ± 10 % en peso, o 20 ± 10 % en peso, o 25 ± 10 % en peso, o 30 ± 10 % en
15 peso, o 35 ± 10 % en peso, o 40 ± 10 % en peso, en cada caso con respecto al peso total de la forma de dosificación.

40. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada celulosa microcristalina (MCC) 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 %
20 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.

41. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, en
25 donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada etilcelulosa (EC) 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.

42. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, en
30 donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada acetato de polivinilo (PVAc) en una cantidad de 25 a 70 % en peso, 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, o 60 ± 10 % en peso, en cada caso con respecto al peso total

de la forma de dosificación.

43. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada polivinilpirrolidona (PVP) 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.

44. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo (PVP/PVAc) 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.

45. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, 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) 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.

46. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, 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) 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.

47. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada poli(metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico) 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.

48. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada poli(acrilato de etilo-co-ácido metacrílico) 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.

49. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada poli(acrilato de metilo-co-ácido metacrílico) 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.

50. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo) 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.

51. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada poli(óxido de etileno) (PEO) en una cantidad de 25 a 65 % en peso, 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.

52. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada polietilenglicol (PEG) 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.

53. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, 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, 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.

54. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, en

donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada alcohol cetosteárico 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.

- 5 55. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada alcohol estearílico 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.
- 10 56. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada alcohol cetílico 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.
- 15 57. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, 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
- 20 ramificados, ésteres de glicerilo de dichos ácidos grasos de cadena larga, aceites minerales, aceites vegetales, y ceras; en cada caso 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
- 25 de la forma de dosificación.
58. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada goma xantana 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
- 30 forma de dosificación.
59. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada alginato de sodio 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.

60. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada goma guar 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.

61. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, en donde la matriz de liberación prolongada comprende como material de la matriz de liberación prolongada goma de algarroba 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.

62. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es una cápsula.

63. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 61, que es un comprimido.

64. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 63, en donde el comprimido es monolítico.

65. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 63 o 64, en donde el comprimido tiene una resistencia a la rotura de al menos 100 N.

66. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para el uso en el tratamiento del dolor, en donde la forma de dosificación se administra por vía oral dos veces al día.

67. La forma de dosificación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 66, en donde el dolor es dolor crónico.

68. La forma de dosificación para su uso de acuerdo con la reivindicación 66 o 67, que, en una población de pacientes de al menos 10 pacientes, proporciona un valor promedio de $T_{\text{máx}}$ dentro del intervalo de 5.0 ± 3.0 horas después de la administración oral.

69. La forma de dosificación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 66 a 68, en donde 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 10 pacientes proporciona un valor promedio de $C_{m\acute{a}x}$ dentro del intervalo de 12 ± 3 ng/ml; y/o AUC_{final} dentro del intervalo de 204 ± 50 ng·h/ml; y/o AUC_{∞} dentro del intervalo de 214 ± 50 ng·h/ml.

5 70. La forma de dosificación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 66 a 68, en donde 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 pacientes de al menos 10 pacientes proporciona un valor promedio de $C_{m\acute{a}x}$ dentro del intervalo de 29 ± 6 ng/ml; y/o AUC_{final} dentro del intervalo de 440 ± 100 ng·h/ml; 10 y/o AUC_{∞} dentro del intervalo de 447 ± 100 ng·h/ml.

71. La forma de dosificación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 66 a 68, en donde 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 15 población de pacientes de al menos 10 pacientes proporciona un valor promedio de $C_{m\acute{a}x}$ 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.

72. La forma de dosificación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 66 a 68, en donde 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 20 población de pacientes de al menos 10 pacientes proporciona un valor promedio de $C_{m\acute{a}x}$ 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.

25 73. La forma de dosificación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 66 a 68, en donde 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 10 pacientes proporciona un valor promedio de $C_{m\acute{a}x}$ dentro del intervalo de 85 ± 15 ng/ml; y/o AUC_{final} dentro del intervalo de 1141 ± 250 30 ng·h/ml; y/o AUC_{∞} dentro del intervalo de 1145 ± 250 ng·h/ml.

74. Un método para la preparación de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que contiene partículas que

comprenden un recubrimiento de liberación prolongada, el método comprende las etapas de

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

5 (B) proporcionar una solución o dispersión de Tapentadol en agua o un solvente orgánico o una mezcla de estos, opcionalmente junto con uno o más excipientes;

(C) recubrir los gránulos de partida inertes proporcionados en la etapa (A) con la solución o dispersión de Tapentadol proporcionada en la etapa (B), obteniendo de ese modo partículas intermedias que contienen un núcleo inerte que no contiene nada de

10 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;

15 (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 los uno o más excipientes;

(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

20 recubrimiento de liberación prolongada proporcionada en la etapa (E), 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 recubrimiento de liberación prolongada que encapsula

25 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 las partículas secas de liberación prolongada obtenidas en la etapa (G) en cápsulas; o

30 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.

75. Una forma de dosificación farmacéutica que puede obtenerse mediante el método

de acuerdo con la reivindicación 74.

76. Un método para la preparación de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 73, que contiene partículas que comprenden un recubrimiento de liberación prolongada, el método comprende las etapas

5 de

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

10 (B) preparar gránulos de fármaco a partir de la mezcla proporcionada en la etapa (A) mediante granulación seca, granulación húmeda o extrusión;

(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;

15 (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 los uno o más excipientes;

(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), obteniendo de ese modo partículas de liberación prolongada que contienen un núcleo
20 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

25 (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.

30 77. Una forma de dosificación farmacéutica que puede obtenerse mediante el método de acuerdo con la reivindicación 76.

78. Un método para la preparación de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 73, que contiene una matriz de

liberación prolongada a la que se incorpora el Tapentadol, 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 obtenido en la etapa (c) en comprimidos;
- (e) opcionalmente, recubrir con película los comprimidos que se comprimen en la etapa (d).

79. El método de acuerdo con la reivindicación 78, 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.