

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035750**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.08.05

(51) Int. Cl. *A61K 31/137* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
201692443

(22) Дата подачи заявки
2012.03.02

(54) **ВОДНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ТАПЕНТАДОЛА ДЛЯ
ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ**

(31) **61/449,287; 11003601.9**

(32) **2011.03.04; 2011.05.03**

(33) **US; EP**

(43) **2017.08.31**

(62) **201300989; 2012.03.02**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ГРЮНЕНТАЛЬ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
**Райнхольд Ульрих, Шиллер Марк,
Вульстен Эва (DE), Ингельбрехт
Сабине Карине Катрин, Эмбрехтс
Роже Каролус Аугуста (BE), Файль
Ульрих (DE)**

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Кузенкова Н.В.,
Веселицкий М.Б., Белоусов Ю.В.,
Каксис Р.А., Куликов А.В., Кузнецова
Е.В., Соколов Р.А., Кузнецова Т.В.
(RU)**

(56) **WO-A1-2008110323**

WO-A2-02067651

US-A1-2010272815

**TZSCHENTKE T.M. ET AL.: "Tapentadol
hydrochloride. Analgesic, Mu-opioid receptor agonist,
noradrenaline reuptake inhibitor", DRUGS OF THE
FUTURE, vol. 31, no. 12, December 2006 (2006-12),
pages 1053-1061, XP002660111, ISSN: 0377-8282
the whole document**

WO-A1-2007128412

(57) Изобретение относится к водной фармацевтической композиции, которая содержит тапентадол или его физиологически приемлемую соль и является приспособленной для перорального введения. Композиция обладает превосходной стабильностью при хранении, не полагаясь на присутствие большого количества консервантов.

B1**035750****035750****B1**

Изобретение относится к водной фармацевтической композиции, которая содержит тапентадол или его физиологически приемлемую соль, а также является приспособленной для перорального введения.

Тапентадол является анальгетиком централизованного действия с двойным механизмом действия, в качестве агониста μ -опиоидного рецептора и в качестве ингибитора обратного захвата норадреналина (см. T.M. Tzschenke et al., *Drugs of the future*, 2006, 12, 1053-1061). Твердые пероральные лекарственные формы тапентадола известны из уровня техники, например WO 02/067651, WO 03/035053, WO 2006/002886, WO 2007/128412, WO 2007/128413, WO 2008/110323, WO 2009/092601, WO 2009/067703 и US 2007128412.

Тем не менее, твердые пероральные лекарственные формы, которые содержат тапентадол, не являются удовлетворительными во всех отношениях, и существует потребность в фармацевтических композициях, которые имеют преимущества по сравнению с известными твердыми пероральными лекарственными формами.

Стабильность активного компонента в конечном продукте является главной задачей при составлении препаратов. В целом, лекарственные вещества являются менее стабильными в водной среде, чем твердые лекарственные формы, и важно должным образом стабилизировать и сохранить водные жидкие композиции, такие как растворы, суспензии и эмульсии. Кислотно-основные реакции, кислотный или основной катализ, окисление и уменьшение может произойти в этих продуктах. Эти реакции могут возникнуть в результате взаимодействий компонентов лекарственного вещества, взаимодействий компонент-компонент или взаимодействий продукт-контейнер. Для pH-чувствительных соединений любое из этих взаимодействий может изменить pH и может вызвать осаждение.

Окислительные лабильные лекарственные вещества или витамины, эфирные масла и почти все жиры и масла могут быть окислены путем автоокисления. Такие реакции могут быть инициированы воздействием тепла, света, перекиси или других лабильных соединений или тяжелых металлов, таких как медь или железо.

Эффект следов металлов можно свести к минимуму с помощью хелатирующих агентов, таких как EDTA. Антиоксиданты могут замедлять или задерживать окисление путем быстрой реакции со свободными радикалами по мере того, как они образуются (гашение). Общие антиоксиданты включают пропил, октил и сложные додецилэферы галловой кислоты, бутилированный гидроксианизол (БНА), бутилированный гидрокситолуол (БНТ), аскорбиновую кислоту, аскорбат натрия, монотиоглицерин, метабисульфит калия или натрия, пропионовую кислоту, пропилгаллат, бисульфит натрия, сульфит натрия, и токоферолы или витамин Е.

В дополнение к стабилизации фармацевтических препаратов от химической и физической деградации, жидкие и полутвердые препараты, в особенности препараты многократного дозирования, как правило, должны быть защищены от микробного загрязнения. В отличие от твердых препаратов водные растворы, сиропы, эмульсии и суспензии часто обеспечивают отличную питательную среду для микроорганизмов, таких как плесень, дрожжи и бактерии (например, *Pseudomonas Aeruginosa*, *E. Coli*, *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*). Загрязнения этими микроорганизмами могут возникнуть в процессе изготовления или когда доза берется из препарата многократного дозирования. Рост микроорганизмов происходит, когда достаточное количество воды присутствует в композиции.

Офтальмологические и инъекционные препараты, как правило, стерилизуют с помощью автоклавирования или фильтрации. Тем не менее, многие из них требуют присутствия антимикробного консерванта для поддержания асептических условий на протяжении всего указанного срока годности, в частности, для препаратов многократного дозирования.

Когда требуется консервант, его выбор основан на ряде соображений, в частности места использования - внутреннее, наружное или офтальмологическое (более подробно можно рассмотреть, например, в Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

Многие жидкие композиции для перорального введения, в частности композиции многократного дозирования, содержат парабены в качестве консервантов, например метилпарабен (метил-4-гидроксибензоат) и пропилпарабен (пропил-4-гидроксибензоат). Например, в Федеративной Республике Германия жидкие пероральные композиции, которые содержат парабены, являются коммерчески доступными под торговыми марками ben-u-ron®, Cetirizin-ratiopharm®, Pipamperon HEXAL®, Sedotussin®, TALOXAL®, Truxal®, XUSAL®, talvosilen® и Timonil®. Другие коммерчески доступные жидкие композиции содержат сорбиновую кислоту или ее калиевую соль в качестве консерванта, например жидкие композиции ибупрофена и жидкие композиции морфина.

Из-за большого количества наполнителей и добавок в этих препаратах рекомендуется, чтобы все ингредиенты были перечислены на контейнере для снижения рисков, с которыми сталкиваются гиперчувствительные пациенты, когда им вводят эти вещества.

Консерванты хлорид бензалкония и сорбат калия также широко используются, например, в носовых каплях и спреях. Недавно были замечены побочные эффекты в результате повреждения слизистой оболочки, вызванные хлоридом бензалкония и сорбатом калия (см. C.Y. Ho et al., *Am. J. Rhinol.* 2008, 22(2),

125-9). Что касается беспокойства по поводу реакции гиперчувствительности консервантов в местной офтальмологической терапии, четвертичные аммонии (хлорид бензалкония), как правило, связаны с раздражающими токсическими реакциями в то время как ртутьорганические соединения (тимеросал) и спирты (хлорбутанол) имеют высокую ассоциативность, соответственно, с аллергическими реакциями (см. J. Hong et al., Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2009, 9(5), 447-53). Парабены были вовлечены в многочисленные случаи контактной чувствительности, связанной с кожным выделением (см. M.G. Soni et al., Food Chem Toxicol. 2001, 39(6), 513-32) и были отмечены в проявлении слабой эстрогенной активности (см. S. Oishi, Food Chem Toxicol. 2002, 40(12), 1807-13 и M.G. Soni et al., Food Chem Toxicol. 2005, 43(7), 985-015).

Ввиду этих нежелательных побочных эффектов известных консервантов, желательно обеспечить фармацевтические композиции для перорального введения, которые обладают достаточным сроком хранения и стабильностью в использовании при отсутствии консерванта или, по меньшей мере, его присутствии в сравнительно небольших количествах.

В WO 2008/110323 раскрывается композиция для парентерального введения 20 г гидрохлорида ((1R,2R)-3-(3-диметиламино-1-этил-2-метилпропил)фенола в 1 л воды для инъекций, которая была изотонирована путем добавления NaCl.

Задачей настоящего изобретения является обеспечение фармацевтических композиций тапентадола, которые имеют преимущества по сравнению с фармацевтическими композициями из предшествующего уровня техники.

Фармацевтические композиции не должны обладать побочными эффектами на основе вышеперечисленных консервантов, которые обычно наблюдаются у фармацевтических композиций, которые содержат консерванты, например аллергические реакции.

Эта цель была достигнута путем сущности патентной заявки.

Неожиданно было обнаружено, что тапентадол как таковой обладает свойствами консерванта и, таким образом, при разработке сравнительно лабильных композиций, в частности водных или полутвердых композиций, консерванты могут быть полностью опущены или, по меньшей мере, должны присутствовать в относительно небольших количествах, чтобы достичь заявленного срока годности.

Первый аспект изобретения относится к водной фармацевтической композиции, которая содержит тапентадол или его физиологически приемлемую соль, а также является приспособленной для перорального введения.

Для целей описания термин "тапентадол" включает свободное основание ((1R,2R)-3-(3-диметиламино-1-этил-2-метилпропил)фенол), равно как и его любую физиологически приемлемую соль, в частности ((1R,2R)-3-(3-диметиламино-1-этил-2-метилпропил)фенол гидрохлорид). Таким образом, если явно не указано иное, термин "тапентадол" относится не только к свободному основанию но и к его любым физиологически приемлемым солям. Кроме того, если явно не указано иное, все количества, содержания и концентрации являются эквивалентами, связанными со свободным основанием тапентадола.

Композиция в соответствии с настоящим изобретением является водной. Для целей описания термин "водная" означает, что содержание в ней воды предпочтительно выше типичного содержания воды в твердых дозированных фармацевтических формах, которые являются увлажненными из атмосферы в связи с более или менее выраженными гигроскопическими свойствами их компонентами.

Предпочтительно содержание воды в композиции является по меньшей мере 0.5 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 1.0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 2.0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 3.0 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 4.0 мас.% и, в частности, по меньшей мере 5.0 мас.% исходя из общего объема композиции.

В предпочтительном варианте осуществления содержание воды в композиции является по меньшей мере 5 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 10 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 20 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 30 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 40 мас.% и в частности по меньшей мере 50 мас.% исходя из общего объема композиции.

В другом предпочтительном варианте осуществления содержание воды в композиции находится в диапазоне 35 ± 30 мас.%, более предпочтительно 35 ± 25 мас.%, еще более предпочтительно 35 ± 20 мас.%, еще более предпочтительно 35 ± 15 мас.%, наиболее предпочтительно 35 ± 10 мас.% и в частности 35 ± 5 мас.% исходя из общего объема композиции.

В другом предпочтительном варианте осуществления содержание воды в композиции находится в диапазоне 45 ± 30 мас.%, более предпочтительно 45 ± 25 мас.%, еще более предпочтительно 45 ± 20 мас.%, еще более предпочтительно 45 ± 15 мас.%, наиболее предпочтительно 45 ± 10 мас.% и в частности 45 ± 5 мас.% исходя из общего объема композиции.

В другом предпочтительном варианте осуществления содержание воды в композиции находится в диапазоне 55 ± 30 мас.%, более предпочтительно 55 ± 25 мас.%, еще более предпочтительно 55 ± 20 мас.%, еще более предпочтительно 55 ± 15 мас.%, наиболее предпочтительно 55 ± 10 мас.% и в частности 55 ± 5 мас.% исходя из общего объема композиции.

В другом предпочтительном варианте осуществления содержание воды в композиции находится в диапазоне 65 ± 30 мас.%, более предпочтительно 65 ± 25 мас.%, еще более предпочтительно 65 ± 20 мас.%, еще более предпочтительно 65 ± 15 мас.%, наиболее предпочтительно 65 ± 10 мас.% и в частности 65 ± 5 мас.% исходя из общего объема композиции.

В другом предпочтительном варианте осуществления содержание воды в композиции находится в диапазоне 75 ± 24 мас.%, более предпочтительно 75 ± 22 мас.%, еще более предпочтительно 75 ± 20 мас.%, еще более предпочтительно 75 ± 15 мас.%, наиболее предпочтительно 75 ± 10 мас.% и в частности 75 ± 5 мас.% исходя из общего объема композиции.

В другом предпочтительном варианте осуществления содержание воды в композиции находится в диапазоне 85 ± 14 мас.%, более предпочтительно 85 ± 12 мас.%, еще более предпочтительно 85 ± 10 мас.%, наиболее предпочтительно $85 \pm 7,5$ мас.% и в частности 85 ± 5 мас.% исходя из общего объема композиции.

В другом предпочтительном варианте осуществления содержание воды в композиции находится в диапазоне $95 \pm 4,75$ мас.%, более предпочтительно $95 \pm 4,5$ мас.%, еще более предпочтительно 95 ± 4 мас.%, еще более предпочтительно $95 \pm 3,5$ мас.%, наиболее предпочтительно 95 ± 3 мас.% и в частности $95 \pm 2,5$ мас.% исходя из общего объема композиции.

В предпочтительном варианте осуществления содержание воды в композиции находится в диапазоне от 75 до 99,99 мас.%, более предпочтительно от 80 до 99,98 мас.%, еще более предпочтительно от 85 до 99,95 мас.%, еще более предпочтительно от 90 до 99,9 мас.%, наиболее предпочтительно от 95 до 99,7 мас.% и в частности от 96,5 до 99,5 мас.% исходя из общего объема композиции.

В предпочтительном варианте осуществления композиция обладает вязкостью в диапазоне от 15 ± 12 мПа, более предпочтительно 15 ± 10 мПа, еще более предпочтительно 15 ± 8 мПа, еще более предпочтительно 15 ± 6 мПа, наиболее предпочтительно 15 ± 4 мПа, и в частности 15 ± 2 мПа.

В другом предпочтительном варианте осуществления композиция обладает вязкостью в диапазоне от 30 ± 28 мПа, более предпочтительно 30 ± 20 мПа, еще более предпочтительно 30 ± 16 мПа, еще более предпочтительно 30 ± 12 мПа, наиболее предпочтительно 30 ± 8 мПа и в частности 30 ± 4 мПа.

В еще другом предпочтительном варианте осуществления композиция обладает вязкостью в диапазоне от 60 ± 56 мПа, более предпочтительно 60 ± 40 мПа, еще более предпочтительно 60 ± 32 мПа, еще более предпочтительно 60 ± 24 мПа, наиболее предпочтительно 60 ± 16 мПа и в частности 60 ± 8 мПа.

Еще в одном предпочтительном варианте осуществления композиция обладает вязкостью в диапазоне от 120 ± 112 мПа, более предпочтительно 120 ± 80 мПа, еще более предпочтительно 120 ± 64 мПа, еще более предпочтительно 120 ± 48 мПа, наиболее предпочтительно 120 ± 32 мПа, и в частности 120 ± 16 мПа.

В другом предпочтительном варианте осуществления композиция обладает вязкостью в диапазоне от 240 ± 224 мПа, более предпочтительно 240 ± 160 мПа, еще более предпочтительно 240 ± 128 мПа, еще более предпочтительно 240 ± 96 мПа, наиболее предпочтительно 240 ± 64 мПа и в частности 240 ± 32 мПа.

Еще в одном предпочтительном варианте осуществления композиция обладает вязкостью в диапазоне от 500 ± 400 мПа, более предпочтительно 500 ± 300 мПа, еще более предпочтительно 500 ± 200 мПа, еще более предпочтительно 500 ± 150 мПа, наиболее предпочтительно 500 ± 100 мПа и в частности 500 ± 50 мПа.

Специалист в данном уровне техники знает, как измерить вязкость из фармацевтических композиций. Предпочтительно вязкость измеряется при комнатной температуре.

Кроме воды композиция в соответствии с настоящим изобретением может содержать дополнительные растворители.

Другие пригодные растворители включают все физиологически приемлемые вещества, которые обычно являются жидкими при температуре окружающей среды или комнатной температуре. Предпочтительно дополнительный растворитель является растворимым в воде или смешиваемым с водой. Дополнительные растворители могут быть выбраны из группы, состоящей из пропиленгликоля, этанола, поли(этиленгликоля) или PEG, пропиленкарбоната, моноэтилового эфира диэтиленгликоля, полоксамера, гликофуrolа, глицерина и их смесей.

Дополнительные растворители включают поверхностно-активные вещества (эмульгаторы) и/или жиры.

В предпочтительном варианте осуществления композиция содержит поверхностно-активное вещество. В предпочтительном варианте осуществления композиция содержит одно поверхностно-активное вещество. В другом предпочтительном варианте осуществления композиция содержит смесь двух или более поверхностно-активных веществ.

Предпочтительно поверхностно-активное вещество имеет гидрофильно-липофильный баланс (HLB) по меньшей мере 10. Более предпочтительно гидрофильно-липофильный баланс (HLB) является по меньшей мере 12. Наиболее предпочтительно гидрофильно-липофильный баланс (HLB) находится в диапазоне 14 и 16.

Поверхностно-активное вещество может быть ионным поверхностно-активным веществом, амфотерным поверхностно-активным веществом или неионным поверхностно-активным веществом.

В предпочтительном варианте осуществления поверхностно-активное вещество является ионным, в частности анионным. Пригодные анионные ионные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваясь ими, лаурилсульфат натрия (додецилсульфат натрия), цетилстеарилсульфат натрия, натрий диоктилсульфосукцинат (докузат натрия), а также их соответствующие калиевые или кальциевые соли.

В другом предпочтительном варианте осуществления поверхностно-активное вещество является неионным. Пригодные неионные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваясь ими, сложные эфиры полиоксиэтилен-сорбитан-жирной кислоты, например моно- и трилауриловый, пальмитиловый, стеариловый и олеиловый сложные эфиры, такие как тип, известный под названием "полисорбат" и коммерчески доступный под торговым названием "Tween®", включая поверхностно-активные вещества твин 20 [полиоксиэтилен(20)сорбитан монолаурат], твин 40 [полиоксиэтилен(20)сорбитан монопальмитат], 60 [полиоксиэтилен(20)сорбитан моностеарат], твин 65 [полиоксиэтилен(20)сорбитан тристеарат], твин 80 [полиоксиэтилен(20)сорбитан моноолеат], твин 85 [полиоксиэтилен(20)сорбитан триолеат], твин 21 [полиоксиэтилен(4)сорбитан монолаурат] и твин 81 [полиоксиэтилен(5) сорбитанмоноолеат]; полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирных кислот, жирная кислота предпочтительно содержит от примерно, 8 до, примерно, 18 атомов углерода, например, сложные эфиры полиоксиэтилена и 12-гидроксистеариновой кислоты, такие как известного типа и коммерчески доступные под торговой маркой "Solutol®"; полиоксиэтиленовые сложные эфиры α -токоферол сукцината, например D- α -токоферол-ПЭГ-1000-сукцинат (TPGS); полигликолизированные глицериды, такие как известного типа и коммерчески доступные под торговыми марками "Gelucire®" и "Labrasol®"; продукты реакции природного или гидрогенизированного касторового масла и этиленоксида, такие как различные жидкие поверхностно-активные вещества, известны и коммерчески доступны под торговым наименованием "Cremophor®"; сложные эфиры глицерина жирных кислот, например моно- и трилауриловый, пальмитиловый, стеариловый и олеиловый сложные эфиры, такие как, например, моноолеат глицерина 40, известны и коммерчески доступны под торговым названием "Pecol®".

Примеры жиров включают моностеарат глицерина, монопальмитат глицерина, стеариновую кислоту, стеарат диэтиленгликоля, триолеат глицерина, карнаубский воск, пчелиный воск, цетилстеариловый спирт и т.п.

Предпочтительно, однако, вода является единственной жидкой составляющей композиции в соответствии с настоящим изобретением.

Композиция в соответствии с настоящим изобретением адаптирована для перорального введения. В связи с этим пероральное введение включает каждый путь введения через полость рта, такой как оральный, сублингвальный, буккальный, и т.п. Предпочтительно пероральное введение нацелено на системное введение тапентадола при глотании.

Термин "фармацевтическая композиция" включает любой фармацевтический препарат или состав, который изготовлен для введения человеку или животному. Предпочтительно композиция содержит один или более физиологически приемлемых носителей, предпочтительно воду, и/или наполнители. Фармацевтическая композиция может быть субъединицей фармацевтической лекарственной формы, например жидкое ядро капсулы.

Предпочтительно композиция в соответствии с настоящим изобретением является буферной, т.е. содержит один или более буферов и буферных систем (т.е. сопряженные кислотно-основные пары) соответственно. Предпочтительные буферные системы выводятся из следующих кислот: органические кислоты, такие как уксусная кислота, пропионовая кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, яблочная кислота, миндальная кислота, лимонная кислота, винная кислота или неорганические кислоты, такие как фосфорная кислота. Лимонная кислота или моногидрат лимонной кислоты являются особенно предпочтительными. Когда буферные системы выведены из любой из вышеуказанных кислот, буферная система образуется из указанной кислоты и сопряженным с ней основанием.

Неожиданно было обнаружено, что антимикробная активность тапентадола зависит от значения pH.

Предпочтительно композиция имеет значение pH в диапазоне от 3.0 до 6.5, более предпочтительно 3.0-6.0, еще более предпочтительно 3.0-5.5, еще более предпочтительно 3.0-5.0, наиболее предпочтительно 3.2-4.8 и в частности 3.4-4.6. Высшие значения pH являются также возможными, например, 3.0-9.0, 3.0-8.5, 3.0-8.0 или 3.0-7.5.

В предпочтительном варианте осуществления композиция имеет значение pH в диапазоне от 3.0 ± 1.4 или 3.0 ± 1.3 , более предпочтительно 3.0 ± 1.2 или 3.0 ± 1.1 , еще более предпочтительно 3.0 ± 1.0 или 3.0 ± 0.9 , еще более предпочтительно 3.0 ± 0.8 или 3.0 ± 0.7 , даже более предпочтительно 3.0 ± 0.6 или 3.0 ± 0.5 , наиболее предпочтительно 3.0 ± 0.4 или 3.0 ± 0.3 , и в частности 3.0 ± 0.2 или 3.0 ± 0.1 .

В предпочтительном варианте осуществления композиция имеет значение pH в диапазоне от 3.5 ± 1.4 или 3.5 ± 1.3 , более предпочтительно 3.5 ± 1.2 или 3.5 ± 1.1 , еще более предпочтительно 3.5 ± 1.0 или 3.5 ± 0.9 , еще более предпочтительно 3.5 ± 0.8 или 3.5 ± 0.7 , даже более предпочтительно 3.5 ± 0.6 или 3.5 ± 0.5 , наиболее предпочтительно 3.5 ± 0.4 или 3.5 ± 0.3 и в частности 3.5 ± 0.2 или 3.5 ± 0.1 .

В предпочтительном варианте осуществления композиция имеет значение pH в диапазоне от

из общего объема композиции.

Еще в одном предпочтительном варианте осуществления буфер и буферная система, соответственно, предпочтительно лимонная кислота или ее моногидрат, имеет концентрацию в диапазоне от 2.0 ± 0.6 мг/мл, более предпочтительно 2.0 ± 0.5 мг/мл, еще более предпочтительно 2.0 ± 0.4 мг/мл, еще более предпочтительно 2.0 ± 0.3 мг/мл, наиболее предпочтительно 2.0 ± 0.2 мг/мл и в частности 2.0 ± 0.1 мг/мл исходя из общего объема композиции.

Еще в одном предпочтительном варианте осуществления буфер и буферная система, соответственно, предпочтительно лимонная кислота или ее моногидрат, имеет концентрацию в диапазоне от 2.5 ± 0.6 мг/мл, более предпочтительно 2.5 ± 0.5 мг/мл, еще более предпочтительно 2.5 ± 0.4 мг/мл, еще более предпочтительно 2.5 ± 0.3 мг/мл, наиболее предпочтительно 2.5 ± 0.2 мг/мл и в частности 2.5 ± 0.1 мг/мл исходя из общего объема композиции.

Специалисту в данном уровне техники хорошо известно, что многоосновные кислоты могут образовывать более чем одну буферную систему. Например, лимонная кислота является триосновой кислотой так, что она образует сопряженные кислотно-основные пары лимонная кислота-дигидроцитрат, дигидроцитрат-гидроцитрат и гидроцитрат-цитрат. Другими словами, любое из лимонной кислоты, дигидроцитрата и гидроцитрата может быть кислотой буферной системы с сопряженным основанием. Для целей описания выражение "буфер и буферная система, соответственно" предпочтительно относится к количеству как кислоты, так и ее и ее сопряженного основания. Кроме того, специалисту в данной области техники хорошо известно, что буферная система, например сопряженная система лимонная кислота/натрий дигидроцитрат, может быть установлена либо путем добавления лимонной кислоты и соответствующего количества гидроксида натрия или лимонной кислоты и натрия дигидроцитрата как такового.

В предпочтительном варианте осуществления содержание тапентадола находится в диапазоне от 0.01 до 50 мас.%, более предпочтительно от 0.05 до 45 мас.%, еще более предпочтительно от 0.1 до 40 мас.%, еще более предпочтительно от 0.5 до 35 мас.%, наиболее предпочтительно от 1.0 до 30 мас.% и в частности от 5.0 до 25 мас.% исходя из общего объема композиции.

В другом предпочтительном варианте осуществления содержание тапентадола находится в диапазоне от 0.0001 до 5.0 мас.%, более предпочтительно от 0.0005 до 4.5 мас.%, еще более предпочтительно от 0.001 до 4.0 мас.%, еще более предпочтительно от 0.005 до 3.5 мас.%, наиболее предпочтительно от 0.01 до 3.0 мас.% и в частности от 0.05 до 2.5 мас.% исходя из общего объема композиции. В предпочтительном варианте осуществления содержание тапентадола находится в диапазоне от 0.01 до 3.0 мас.%, более предпочтительно от 0.05 до 2.8 мас.%, еще более предпочтительно от 0.1 до 2.6 мас.%, еще более предпочтительно от 0.2 до 2.4 мас.%, наиболее предпочтительно от 0.3 до 2.2 мас.% и в частности от 0.4 до 2.0 мас.% исходя из общего объема композиции.

Предпочтительно концентрация тапентадола является равной или ниже 200 мг/мл, более предпочтительно равной или ниже 150 мг/мл, еще более предпочтительно равной или ниже 100 мг/мл, еще более предпочтительно равной или ниже 75 мг/мл и наиболее предпочтительно равной или ниже 50 мг/мл, в частности равной или ниже 30 мг/мл исходя из общего объема композиции.

Предпочтительно концентрация тапентадола находится в диапазоне от 0.5 до 200 мг/мл, более предпочтительно в диапазоне от 1.0 до 150 мг/мл, еще более предпочтительно в диапазоне от 1.5 до 100 мг/мл, еще более предпочтительно в диапазоне от 2.0 до 75 мг/мл, наиболее предпочтительно в диапазоне от 2.5 до 50 мг/мл и в частности в диапазоне от 3.0 до 25 мг/мл исходя из общего объема композиции.

В предпочтительном варианте осуществления концентрация тапентадола является равной или ниже 20 мг/мл исходя из общего объема композиции.

Было обнаружено, что антимикробное действие тапентадола, его эффект консерванта является функцией значения pH. Таким образом, в данном значении pH определенная минимальная концентрация тапентадола уже является достаточной для того, чтобы достичь желаемого сохранения эффекта, тогда как при другом значении pH другая минимальная концентрация тапентадола необходима для того, чтобы достичь того же консервирующего эффекта. Эта минимальная концентрация для заданного значения pH может быть определена путем стандартного исследования.

В предпочтительном варианте осуществления концентрация тапентадола находится в диапазоне от 20 ± 6 мг/мл, более предпочтительно 20 ± 5 мг/мл, еще более предпочтительно 20 ± 4 мг/мл, еще более предпочтительно 20 ± 3 мг/мл, наиболее предпочтительно 20 ± 2 мг/мл и в частности 20 ± 1 мг/мл исходя из общего объема композиции.

В другом предпочтительном варианте осуществления концентрация тапентадола находится в диапазоне от 17.5 ± 6 мг/мл, более предпочтительно 17.5 ± 5 мг/мл, еще более предпочтительно 17.5 ± 4 мг/мл, еще более предпочтительно 17.5 ± 3 мг/мл, наиболее предпочтительно 17.5 ± 2 мг/мл и в частности 17.5 ± 1 мг/мл исходя из общего объема композиции.

В другом предпочтительном варианте осуществления концентрация тапентадола находится в диапазоне от 15 ± 6 мг/мл, более предпочтительно 15 ± 5 мг/мл, еще более предпочтительно 15 ± 4 мг/мл, еще более предпочтительно 15 ± 3 мг/мл, наиболее предпочтительно 15 ± 2 мг/мл и в частности 15 ± 1 мг/мл исходя из общего объема композиции.

Еще в одном предпочтительном варианте осуществления концентрация тапентадола находится в диапазоне от 12.5 ± 6 мг/мл, более предпочтительно 12.5 ± 5 мг/мл, еще более предпочтительно 12.5 ± 4 мг/мл, еще более предпочтительно 12.5 ± 3 мг/мл, наиболее предпочтительно 12.5 ± 2 мг/мл и в частности 12.5 ± 1 мг/мл исходя из общего объема композиции.

Еще в одном предпочтительном варианте осуществления концентрация тапентадола находится в диапазоне от 10 ± 6 мг/мл, более предпочтительно 10 ± 5 мг/мл, еще более предпочтительно 10 ± 4 мг/мл, еще более предпочтительно 10 ± 3 мг/мл, наиболее предпочтительно 10 ± 2 мг/мл и в частности 10 ± 1 мг/мл исходя из общего объема композиции.

Еще в одном предпочтительном варианте осуществления концентрация тапентадола находится в диапазоне от 7.5 ± 6 мг/мл, более предпочтительно 7.5 ± 5 мг/мл, еще более предпочтительно 7.5 ± 4 мг/мл, еще более предпочтительно 7.5 ± 3 мг/мл, наиболее предпочтительно 7.5 ± 2 мг/мл и в частности 7.5 ± 1 мг/мл исходя из общего объема композиции.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления концентрация тапентадола находится в диапазоне от 4 ± 3 мг/мл, более предпочтительно 4 ± 2.5 мг/мл, еще более предпочтительно 4 ± 2 мг/мл, еще более предпочтительно 4 ± 1.5 мг/мл, наиболее предпочтительно 4 ± 1 мг/мл и в частности 4 ± 0.5 мг/мл исходя из общего объема композиции.

В другом предпочтительном варианте осуществления концентрация тапентадола является равной или выше 20 мг/мл, исходя из общего объема композиции.

В предпочтительном варианте осуществления концентрация тапентадола находится в диапазоне от 22.5 ± 6 мг/мл, более предпочтительно 22.5 ± 5 мг/мл, еще более предпочтительно 22.5 ± 4 мг/мл, еще более предпочтительно 22.5 ± 3 мг/мл, наиболее предпочтительно 22.5 ± 2 мг/мл и в частности 22.5 ± 1 мг/мл исходя из общего объема композиции.

В другом предпочтительном варианте осуществления концентрация тапентадола находится в диапазоне от 25 ± 6 мг/мл, более предпочтительно 25 ± 5 мг/мл, еще более предпочтительно 25 ± 4 мг/мл, еще более предпочтительно 25 ± 3 мг/мл, наиболее предпочтительно 25 ± 2 мг/мл и в частности 25 ± 1 мг/мл исходя из общего объема композиции.

В другом предпочтительном варианте осуществления концентрация тапентадола находится в диапазоне от 27.5 ± 6 мг/мл, более предпочтительно 27.5 ± 5 мг/мл, еще более предпочтительно 27.5 ± 4 мг/мл, еще более предпочтительно 27.5 ± 3 мг/мл, наиболее предпочтительно 27.5 ± 2 мг/мл и в частности 27.5 ± 1 мг/мл исходя из общего объема композиции.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления концентрация тапентадола находится в диапазоне от 30 ± 6 мг/мл, более предпочтительно 30 ± 5 мг/мл, еще более предпочтительно 30 ± 4 мг/мл, еще более предпочтительно 30 ± 3 мг/мл, наиболее предпочтительно 30 ± 2 мг/мл и в частности 30 ± 1 мг/мл, исходя из общего объема композиции.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления концентрация тапентадола находится в диапазоне от 32.5 ± 6 мг/мл, более предпочтительно 32.5 ± 5 мг/мл, еще более предпочтительно 32.5 ± 4 мг/мл, еще более предпочтительно 32.5 ± 3 мг/мл, наиболее предпочтительно 32.5 ± 2 мг/мл и в частности 32.5 ± 1 мг/мл исходя из общего объема композиции.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления концентрация тапентадола находится в диапазоне от 35 ± 6 мг/мл, более предпочтительно 35 ± 5 мг/мл, еще более предпочтительно 35 ± 4 мг/мл, еще более предпочтительно 35 ± 3 мг/мл, наиболее предпочтительно 35 ± 2 мг/мл и в частности 35 ± 1 мг/мл исходя из общего объема композиции.

В предпочтительном варианте осуществления, композиция не содержит никакого консерванта. Для целей описания, термин "консервант" предпочтительно относится к любому веществу, которое обычно добавляется к фармацевтическим композициям для того, чтобы сохранить их от микробной деградации или микробного роста. В этом отношении микробный рост обычно играет существенную роль, то есть основной целью использования консерванта является избежание микробного загрязнения. В качестве побочного аспекта, он также может быть желательным, чтобы избежать влияния микробов на активные компоненты и наполнители, соответственно, то есть, чтобы избежать микробной деградации.

Характерные примеры консервантов включают хлорид бензалкония, хлорид бензетония, бензойную кислоту, бензоат натрия, бензиловый спирт, бронопол, цетримид, цетилпиридиний хлорид, хлоргексидин, хлорбутанол, хлоркрезол, хлороксиленол, крезол, этиловый спирт, глицерин, гексетидин, имидамочевину, фенол, феноксиэтанол, фенилэтиловый спирт, нитрат фенилртути, пропиленгликоль, пропионат натрия, тиомерсал, метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, бутилпарабен, изобутиловый парабен, бензиловый парабен, сорбиновую кислоту и сорбат калия. Бензоат натрия является особенно предпочтительным.

Полное отсутствие консервантов в композиции является предпочтительным, когда содержание тапентадола достаточно высоко, так что из-за его свойства консерванта желаемый срок хранения или стабильность в использовании могут быть достигнуты наличием самого препарата. Предпочтительно в этих условиях концентрация тапентадола является по меньшей мере 10 мг/мл, по меньшей мере 12,5 мг/мл, по

меньшей мере 15 мг/мл, или, по меньшей мере, 17,5 мг/мл, исходя из общего объема композиции.

Полное отсутствие консервантов в композиции также предпочтительно, когда значение pH водной композиции является достаточно высоким, так что из-за его консервирующего свойства желаемые сроки годности или стабильности в использовании могут быть достигнуты наличием самого препарата. Предпочтительно при этих условиях значение pH композиции является по меньшей мере 3,0, по меньшей мере 3,5, по меньшей мере 4,0 или по меньшей мере 4,5 мг/мл.

Для целей описания предпочтительно провести различие между сроком годности и стабильностью при использовании. Срок годности предпочтительно относится к стабильности при хранении закрытого контейнера с фармацевтической композицией. Стабильность при использовании предпочтительно относится к хранению контейнера, который содержит препарат многократного дозирования, который был использован в первый раз. Как правило, срок годности нескольких доз препарат значительно дольше, чем его стабильность при использовании.

В другом предпочтительном варианте осуществления композиция дополнительно содержит консервант, который предпочтительно является выбранным из группы, которая состоит из хлорида бензалкония, хлорида бензетония, бензойной кислоты, бензоата натрия, бензилового спирта, бронопола, цетримида, цетилпиридиния хлорида, хлоргексидина, хлорбутанола, хлоркрезола, хлороксиленола, крезола, этилового спирта, глицерина, гексетидина, имидомочевины, фенола, феноксиэтанола, фенилэтилового спирта, нитрата, пропиленгликоля, пропионата натрия, тимеросала, метилпарабена, этилпарабена, пропилпарабена, бутилпарабена, изобутилового парабена, бензилового парабена, сорбиновой кислоты и сорбата калия.

Неожиданно было обнаружено, что водные композиции тапентадола, которые содержат бензоат натрия показывают более низкое снижение консерванта при 50°C и меньший распад продуктов по сравнению с водными композициями тапентадола, которые содержат парабены.

Таким образом, бензоат натрия является особенно предпочтительным консервантом в соответствии с настоящим изобретением.

Предпочтительно содержание консерванта является самое большее 5.0 мас.%, более предпочтительно самое большее 4.0 мас.%, еще более предпочтительно самое большее 3.0 мас.%, еще более предпочтительно самое большее 2.0 мас.%, наиболее предпочтительно самое большее 1.0 мас.% и в частности самое большее 0.5 мас.% исходя из общего объема композиции.

В предпочтительном варианте осуществления консервант, предпочтительно бензойная кислота или ее натриевая соль, имеет концентрацию в диапазоне от 1.0±0.6 мг/мл, более предпочтительно 1.0±0.5 мг/мл, еще более предпочтительно 1.0±0.4 мг/мл, еще более предпочтительно 1.0±0.3 мг/мл, наиболее предпочтительно 1.0±0.2 мг/мл и в частности 1.0±0.1 мг/мл исходя из общего объема композиции.

В другом предпочтительном варианте осуществления, консервант, предпочтительно бензойная кислота или ее натриевая соль, имеет концентрацию в диапазоне от 1.5±0.6 мг/мл, более предпочтительно 1.5±0.5 мг/мл, еще более предпочтительно 1.5±0.4 мг/мл, еще более предпочтительно 1.5±0.3 мг/мл, наиболее предпочтительно 1.5±0.2 мг/мл и в частности 1.5±0.1 мг/мл исходя из общего объема композиции.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления консервант, предпочтительно бензойная кислота или ее натриевая соль, имеет концентрацию в диапазоне от 2.0±0.6 мг/мл, более предпочтительно 2.0±0.5 мг/мл, еще более предпочтительно 2.0±0.4 мг/мл, еще более предпочтительно 2.0±0.3 мг/мл, наиболее предпочтительно 2.0±0.2 мг/мл и в частности 2.0±0.1 мг/мл исходя из общего объема композиции.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления консервант, предпочтительно бензойная кислота или ее натриевая соль, имеет концентрацию в диапазоне от 2.5±0.6 мг/мл, более предпочтительно 2.5±0.5 мг/мл, еще более предпочтительно 2.5±0.4 мг/мл, еще более предпочтительно 2.5±0.3 мг/мл, наиболее предпочтительно 2.5±0.2 мг/мл и в частности 2.5±0.1 мг/мл исходя из общего объема композиции.

Дополнительное присутствие консерванта в композиции является предпочтительным, когда содержание тапентадола является слишком низким, так что из-за его свойства консерванта желаемый срок годности или стабильность в использовании не могут быть достигнуты присутствием самого препарата. Как уже упоминалось выше, свойство консерванта тапентадола является функцией значения pH и, следовательно, при одном значении pH добавление еще одного консерванта может быть необходимым, в то время как при другом значении pH оно может быть полностью опущено. Предпочтительно при этих условиях концентрация тапентадола самое большее 12,5 мг/мл, самое большее 10 мг/мл, самое большее 8 мг/мл, самое большее 7,5 мг/мл, самое большее 5,0 мг/мл, самое большее 4,0 мг/мл, самое большее 3,0 мг/мл или самое большее 2,5 мг/мл исходя из общего объема композиции.

В предпочтительном варианте осуществления относительное массовое соотношение тапентадола к консерванту находится в диапазоне от 10:1 до 0.25:1, более предпочтительно от 9:1 до 0.33:1, еще более предпочтительно от 8:1 до 0.5:1, еще более предпочтительно от 7:1 до 0.66:1, наиболее предпочтительно от 6:1 до 0.75:1 и в частности от 5:1 до 1:1. Предпочтительно относительное массовое соотношение тапентадола к консерванту находится в диапазоне от 5:1 до 1:1, более предпочтительно от 4.5:1 до 1:1, еще

более предпочтительно от 4:1 до 1:1, еще более предпочтительно от 3.5:1 до 1:1, наиболее предпочтительно от 3:1 до 1:1 и в частности от 2.5:1 до 1:1.

Предпочтительно сумма концентрации тапентадола и концентрации консерванта является равной или ниже 50 мг/мл, предпочтительно равной или ниже 20 мг/мл исходя из общего объема композиции.

В предпочтительном варианте осуществления сумма концентрации тапентадола и концентрации консерванта находится в диапазоне от 4.0 ± 3.5 мг/мл, более предпочтительно 4.0 ± 3.0 мг/мл, еще более предпочтительно 4.0 ± 2.5 мг/мл, еще более предпочтительно 4.0 ± 2.0 мг/мл, наиболее предпочтительно 4.0 ± 1.5 мг/мл и в частности 4.0 ± 1.0 мг/мл исходя из общего объема композиции.

В другом предпочтительном варианте осуществления сумма концентрации тапентадола и концентрации консерванта находится в диапазоне от 6.0 ± 3.5 мг/мл, более предпочтительно 6.0 ± 3.0 мг/мл, еще более предпочтительно 6.0 ± 2.5 мг/мл, еще более предпочтительно 6.0 ± 2.0 мг/мл, наиболее предпочтительно 6.0 ± 1.5 мг/мл и в частности 6.0 ± 1.0 мг/мл исходя из общего объема композиции.

Еще в одном предпочтительном варианте осуществления сумма концентрации тапентадола и концентрации консерванта находится в диапазоне от 8.0 ± 3.5 мг/мл, более предпочтительно 8.0 ± 3.0 мг/мл, еще более предпочтительно 8.0 ± 2.5 мг/мл, еще более предпочтительно 8.0 ± 2.0 мг/мл, наиболее предпочтительно 8.0 ± 1.5 мг/мл и в частности 8.0 ± 1.0 мг/мл исходя из общего объема композиции.

В предпочтительном варианте осуществления содержание консерванта является самое большее 90%, более предпочтительно самое большее 80%, еще более предпочтительно самое большее 70%, еще более предпочтительно самое большее 60%, наиболее предпочтительно самое большее 50% и в частности самое большее 40% содержания, которое будет необходимым в соответствии с Европейской Фармакопеей для того, чтобы сохранить достаточно фармацевтической композиции в отсутствие тапентадола, либо в отношении его срока годности, или, в случае препаратов многократного дозирования, необязательно относительно его стабильности при использовании. Достаточное сохранение в соответствии с Европейской Фармакопеей предпочтительно определяется как в экспериментальной части (например, для логарифмического уменьшения плесени и дрожжей на 1 после 14 и без увеличения после 28 дней).

Предпочтительно композиция в соответствии с настоящим изобретением обладает антимикробной устойчивостью, которая соответствует требованиям Европейской Фармакопеи предпочтительно в редакции 2010 г. Предпочтительно противомикробная устойчивость достигается от *E. coli*, *S. aureus*, *Ps. Aeruginosa*, *S. spp.*, *C. albicans* и/или *A. niger*, предпочтительно удовлетворяя требование логарифмического уменьшения на 1 после 14 и без увеличения по истечению 28 дней. В особенно предпочтительном варианте антимикробная устойчивость достигается в отношении бактерий, удовлетворяя требование логарифмического уменьшения на 3 после 14 дней и против плесени и дрожжевых грибов исходя из логарифмического уменьшения на 1 через 14 дней.

Предпочтительно композиция в соответствии с настоящим изобретением имеет срок хранения в условиях ускоренного хранения по меньшей мере 1 месяц, более предпочтительно по меньшей мере 2 месяца, еще более предпочтительно по меньшей мере 3 месяца, еще более предпочтительно по меньшей мере 4 месяца, наиболее предпочтительно по меньшей мере 5 месяцев и в частности по меньшей мере 6 месяцев. Предпочтительно срок годности определяется в соответствии с Европейской Фармакопеей, в частности, как это описано в экспериментальной части. Условия ускоренного хранения предпочтительно означают $40^\circ\text{C}/75\%$ относительной влажности.

Предпочтительно композиция в соответствии с настоящим изобретением имеет срок хранения при условиях окружающей среды по меньшей мере 6 месяцев, более предпочтительно по меньшей мере 12 месяцев, еще более предпочтительно по меньшей мере 15 месяцев, еще более предпочтительно по меньшей мере 18 месяцев, наиболее предпочтительно по меньшей мере 21 месяц и в частности по меньшей мере 24 месяца.

Предпочтительно композиция в соответствии с настоящим изобретением представляет собой препарат многократного дозирования, который обладает стабильностью при использовании в условиях окружающей среды по меньшей мере 1 неделю, более предпочтительно по меньшей мере 2 недели, еще более предпочтительно по меньшей мере 3 недели, еще более предпочтительно по меньшей мере 4 недели, наиболее предпочтительно по меньшей мере 5 недель и в частности по меньшей мере 6 недель.

Предпочтительно композиция в соответствии с настоящим изобретением является жидкой или полутвердой.

Предпочтительно композиция в соответствии с настоящим изобретением является выбранной из группы, которая состоит из сиропов, капель, растворов, дисперсий, суспензий и эмульсий. Эмульсии могут быть в м/в-типа (масло-в-воде) или без в/м-типа (вода-в-масле).

Когда фармацевтическая композиция представляет собой раствор, он может быть выбран из группы, которая состоит из ароматических вод, водных кислот, разбавленных кислот, душей, клизм, полосканий, жидкостей для полоскания рта, соков и оросительных растворов.

Предпочтительно композиция относится к группе сладких и других вязких водных решений растворов, которые включают сиропы, мед, мази на основе камеди и желе.

Другие примеры композиций в соответствии с настоящим изобретением включают коллоиды, элик-

сыры, глицерины, мази и спиртовые растворы.

В предпочтительном варианте осуществления композиция в соответствии с настоящим изобретением представляет собой эмульсию, предпочтительно выбранную из группы, которая состоит из обычных эмульсий, гетерогенных эмульсий, микроэмульсий и липосомов.

В другом предпочтительном варианте осуществления композиция в соответствии с настоящим изобретением представляет собой суспензию, предпочтительно выбранную из группы, которая состоит из суспензий с замедленным высвобождением, гелей и мазей и лосьонов.

Предпочтительно композиция представляет собой лекарственную форму многократного дозирования, т.е. адаптированную для более чем однократного введения.

Для целей описания "многократного дозирования" предпочтительно означает, что композиция включает более чем одну единицу дозирования.

Например, когда композиция представляет собой пероральный раствор многократного дозирования, его общий объем составляет более чем объем, который обычно должен быть введен перорально за раз. Вместо этого пероральный раствор многократного дозирования адаптируется путем деления на множество единиц дозирования, которые должны быть введены в течение периода времени лечения, который обычно охватывает несколько дней. Например, когда пероральная лекарственная форма многократного дозирования, которая содержится в контейнере для хранения, имеет общий объем 250 мл, и предписана единица дозирования 25 мл один раз в день, в 1-й день периода лечения пациент принимает 25 мл, так что 225 мл остается в контейнере для хранения, на 2-й день периода лечения пациент принимает следующие 25 мл, так что 200 мл остаются в контейнере для хранения, и так далее, пока на 10-й день пациентом не будет принято все количество.

В предпочтительном варианте осуществления композиция в соответствии с настоящим изобретением готова к использованию, т.е. не требует определенных шагов обработки, таких как растворение в растворителе, прежде чем ее можно будет вводить пациенту перорально.

Специалист в данной области понимает, что водная композиция в соответствии с настоящим изобретением может в альтернативном варианте быть коммерциализирована, как исходный продукт в виде сухого порошка, который должен быть растворен или диспергирован в соответствующем количестве воды перед первым использованием.

Предпочтительно композиция в соответствии с настоящим изобретением дополнительно включает в себя компонент усиления вкуса.

В предпочтительном варианте осуществления компонент усиления вкуса содержит по меньшей мере один подсластитель, предпочтительно выбранный из группы, которая включает цикламат (E 952), сахарин (E 954) или натрий сахарин, аспартам (E 951), сукралозу (E 955), неотам, тауматин (E 957), неогесперидин (E 959), ацесульфам калия (ацесульфам К, E 950) и соль ацесульфам-аспартама (E 962) и сорбитол (E 420). Сукралоза является особенно предпочтительной.

Предпочтительно содержание подсластителя составляет предпочтительно ≤ 20 мас.%, более предпочтительно ≤ 15 мас.%, еще более предпочтительно ≤ 10 мас.%, наиболее предпочтительно ≤ 5.0 мас.% и в частности $\leq 1.0\%$ исходя из общего объема композиции.

В предпочтительном варианте осуществления концентрация подсластителя, предпочтительно сукралозы, находится в диапазоне от 2.0 ± 1.5 мг/мл, более предпочтительно 2.0 ± 1.25 мг/мл, еще более предпочтительно 2.0 ± 1.0 мг/мл, еще более предпочтительно 2.0 ± 0.75 мг/мл, наиболее предпочтительно 2.0 ± 0.5 мг/мл и в частности 2.0 ± 0.25 мг/мл исходя из общего объема композиции.

В предпочтительном варианте осуществления концентрация подсластителя, предпочтительно сукралозы, находится в диапазоне от 2.5 ± 1.5 мг/мл, более предпочтительно 2.5 ± 1.25 мг/мл, еще более предпочтительно 2.5 ± 1.0 мг/мл, еще более предпочтительно 2.5 ± 0.75 мг/мл, наиболее предпочтительно 2.5 ± 0.5 мг/мл и в частности 2.5 ± 0.25 мг/мл исходя из общего объема композиции.

В предпочтительном варианте осуществления компонент усиления вкуса содержит по меньшей мере один ароматизатор. Вкусовые агенты известны специалистам в данном уровне техники. В этом контексте можно сослаться, например, на рассмотрение Европейской комиссии Decision of the Commission concerning a register of flavouring agents used in or on foodstuffs, от 23 февраля 1999 г.; последний сводный вариант от 29.03.06. Природные или идентичные натуральным фруктовые ароматизаторы являются особенно предпочтительными. Примерами приемлемых ароматизирующих агентов являются добавка со вкусом апельсина, добавка со вкусом красного апельсина, добавка со вкусом лимона, добавка со вкусом лайма, добавка со вкусом грейпфрута, добавка со вкусом клубники, добавка со вкусом малины, добавка со вкусом черной смородины, добавка со вкусом красной смородины, добавка со вкусом ананаса, добавка со вкусом черники, добавка со вкусом вишни, добавка со вкусом ясенника, добавка со вкусом ванили и их смеси, например добавка со вкусом лесных ягод или добавка со вкусом клубники-ванили. Добавка со вкусом малины является особенно предпочтительной.

В предпочтительном варианте осуществления концентрация ароматизирующего агента, предпочтительно добавка со вкусом малины, находится в диапазоне от 2.0 ± 1.5 мг/мл, более предпочтительно 2.0 ± 1.25 мг/мл, еще более предпочтительно 2.0 ± 1.0 мг/мл, еще более предпочтительно 2.0 ± 0.75 мг/мл,

наиболее предпочтительно 2.0 ± 0.5 мг/мл и в частности 2.0 ± 0.25 мг/мл исходя из общего объема композиции.

Композиция может включать один или более дополнительных наполнителей, выбранных из группы, которая включает смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, изотонические агенты, поверхностно-активные компоненты, солюбилизующие агенты, загустители, красители и антиоксидантные компоненты.

Смачивающий агент или компонент поверхностно-активного вещества может быть включен в жидкие композиции настоящего изобретения, которое при использовании включает в себя одно или более соединений четвертичного аммония, такие как хлорид бензалкония, хлорид бензетония и хлорид цетилпиридиния; TPGS, диоктил-натрий-сульфосукцинат; полиоксиэтиленовые простые эфиры алкилфенила, например ноноксинол 9, ноноксинол 10 и октоксинол 9, полоксамеры (полиоксиэтилен и блок-сополимеры полиоксипропилена); полиоксиэтилен глицеридов жирных кислот и масла, такие как полиоксиэтилен (8) каприловые/каприновые моно- и диглицериды, полиоксиэтилен (35) касторовое масло и полиоксиэтилен (40) гидрогенизированное касторовое масло, полиоксиэтилен алкиловые эфиры, такие как полиоксиэтилен (20) цетостеариловый эфир, полиоксиэтиленовые эфиры жирных кислот, такие как полиоксиэтилен (40) стеарат, полиоксиэтиленовые сложные эфиры сорбита, такие как полисорбат 20 и полисорбат 80, сложные пропиленгликолевые эфиры жирных кислот, такие как пропиленгликоль лаурат, лаурилсульфат натрия, жирные кислоты и их соли, например, олеиновой кислоты, олеат натрия и триэтаноламин олеат, глицериновые сложные эфиры жирных кислот, например моностеарат глицерина, сложные эфиры сорбита, такие как монолаурат сорбитана, моноолеат сорбитана сорбитанмонопальмитат и моностеарат сорбитана; тилоксапол; лецитин; стеарил триэтаноламин; лауриламинопропионовая кислота и их смеси. Такой компонент поверхностно-активного вещества или смачивающий агент, если он присутствует, обычно вместе образуют от приблизительно 0,25 до примерно 15 мас.%, предпочтительно примерно от 0,4 до примерно 10 мас.%, даже более предпочтительно примерно от 0,5 до примерно 5 мас.% от общей массы композиции.

Загуститель или агент, усиливающий вязкость, могут быть включены в жидкую композицию для придания густоты, что обычно улучшает вкусовые ощущения от композиции, и/или способствует обволакиванию слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Хотя любые пригодные загустители могут быть включены в композиции в соответствии с настоящим изобретением, предпочтительный загуститель при использовании включает в себя одно или более из акации, бентонита альгиновой кислоты, карбомера, карбоксиметилцеллюлозы кальция или натрия, цетостеарилового спирта, метилцеллюлозы, этилцеллюлозы, глицерина, желатина гуаровой камеди, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, мальтодекстрина, поливинилового спирта, повидона, пропиленкарбоната, пропиленгликоль альгината, альгината натрия, крахмалгликолята натрия, крахмалотрагаканта и ксантановой камеди, а также их любого сочетания. Более предпочтительными загустителями являются глицерин, гидроксипропилметилцеллюлоза и ксантановая камедь, а также их любое сочетание. Такие загустители, если они присутствуют, как правило, составляют от около 0,1 до 20 мас.%, предпочтительно примерно от 0,3 до примерно 15 мас.% и более предпочтительно примерно от 0,5 до 4 мас.% от общей массы композиции.

Краситель, когда он включен, может обеспечить композицию более эстетическим и/или характерным внешним видом. Предпочтительные красители для включения в настоящее изобретение включают одну или более водорастворимую синтетическую органическую пищевую добавку (например, пищевые красители, такие как красный пищевой краситель № 2 и 3, желтый пищевой краситель № 4 и 5 и синий пищевой краситель № 1 и 2), нерастворимые в воде лакообразующие красители (например, алюминиевые соли вышеуказанных водорастворимых синтетических органических пищевых добавок и т.д.), природные пигменты (например, β -каротин, хлорофилл, красный оксид железа и т.п.). Такой краситель, если он присутствует, обычно составляет от около 0,001 до приблизительно 1 мас.%, предпочтительно примерно от 0,001 до приблизительно 0,5 мас.% и более предпочтительно примерно от 0,0075 до 0,25 мас.% от общей массы композиции.

Примеры пригодных компонентов антиоксиданта, если используется, включают одно или более из следующего: сульфиты, аскорбиновая кислота, аскорбаты, например аскорбат натрия, аскорбат кальция, аскорбат калия; аскорбил пальмитат; фумаровая кислота; этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) или ее натриевая или кальциевая соли; токоферол; галлаты, такие как пропилгаллат, октилгаллат или додецилгаллат; витамин Е и их смеси. Антиоксидантный компонент обеспечивает долгосрочную стабильность жидким композициям. Добавление антиоксидантного компонента может помочь расширить и обеспечить стабильность композиций и делает композиции стабильными даже по прошествии шести месяцев при 40°C. Пригодное количество антиоксидантного компонента, если он присутствует, составляет примерно от 0,01 до примерно 3 мас.%, предпочтительно примерно от 0,05 до примерно 2 мас.% от общей массы композиции.

Солюбилизующие и эмульгирующие агенты могут быть включены для облегчения получения более однородной дисперсии активного компонента или другого наполнителя, который обычно не рас-

творим в жидком носителе. Примеры пригодного эмульгирующего агента, если он используется, включают, например, желатин, яичный желток, казеин, холестерин, аравийскую камедь, трагакант, хондрус, пектин, метилцеллюлозу, карбомер, цетостеариловый спирт, цетиловый спирт и их смеси. Примеры пригодных солюбилизующих агентов включают гликоль, глицерин, D-маннит, трегалозу, бензилбензоат, этанол, трисаминометан, холестерин, триэтаноламин, карбонат натрия, цитрат натрия, салицилат натрия, ацетат натрия и их смеси. Предпочтительно солюбилизующий агент включает глицерин. Солюбилизующие или эмульгирующие вещества, как правило, присутствуют в количестве, достаточном для растворения или диспергирования активного компонента, т.е. тапентадола, в носителе. Типичные количества при условии, что солюбилизующие агенты или эмульгаторы включены, составляют от приблизительно 1 до около 80 мас.%, предпочтительно от около 20 до примерно 65 мас.% и более предпочтительно от примерно 25 до примерно 55 мас.% от общей массы композиции.

Пригодный изотонический агент, если он используется, включает хлорид натрия, глицерин, D-маннит, D-сорбитол, глюкозу и их смеси. Подходящее количество изотонического агента, когда он включен, как правило, является, примерно, от 0,01 до примерно 15 мас.%, более предпочтительно примерно от 0,3 до примерно 4 мас.% и более предпочтительно примерно от 0,5 до примерно 3 мас.% от общей массы композиции.

Особенно предпочтительные варианты осуществления E¹-E⁸ в отношении композиции в соответствии с настоящим изобретением приведены в таблице ниже.

	E ¹	E ²	E ³	E ⁴
тапентадол	≤ 50 мг/мл	≤ 50 мг/мл	≤ 30 мг/мл	≤ 30 мг/мл
буфер	необязательно	0.001 – 4.0 масс.%	0.05 - 2.5 масс.%	0.05 - 2.5 масс.%
консервант	0 – 5.0 масс.%	0 – 3.0 масс.%	0 – 1.0 масс.%	-
компонент усиления вкуса	необязательно	подсластитель и/или ароматизатор	≤ 1.0 масс.% подсластитель и ≤ 1.0 масс.% ароматизатор	2.0±1.5 мг/мл подсластитель и 2.0±1.5 мг/мл ароматизатор
вода	≥ 5 масс.%	≥ 50 масс.%	85 – 99.5 масс.%	90 – 99.9 масс.%
	E ⁵	E ⁶	E ⁷	E ⁸
тапентадол	≤ 20 мг/мл	≤ 25 мг/мл	20±5 мг/мл	1 – 10 мг/мл
буфер	0.05 - 2.5 масс.%	0.05 - 1.0 масс.% лимонная кислота или ее моногидрат	2.0±0.6 мг/мл лимонная кислота или ее моногидрат	2.0±0.6 мг/мл лимонная кислота или ее моногидрат
консервант	0.01 – 0.5 масс.%	0 – 0.5 масс.% бензоат натрия	-	2.5±0.5 мг/мл бензоат натрия
компонент усиления вкуса	2.0±1.5 мг/мл подсластитель и 2.0±1.5 мг/мл ароматизатор	2.0±1.5 мг/мл сукралоза и 2.0±1.5 мг/мл ароматизатор	2.0±1.0 мг/мл сукралоза и 2.0±1.0 мг/мл добавка со вкусом малины	2.0±1.0 мг/мл сукралоза и 2.0±1.0 мг/мл добавка со вкусом малины
вода	90 – 99.9 масс.%	90 – 99.9 масс.%	98±1.5 масс.%	98±1.5 масс.%

Особенно предпочтительные варианты осуществления F¹-F⁸ в отношении композиции в соответствии с настоящим изобретением приведены в таблице ниже.

	F ¹	F ²	F ³	F ⁴
тапентадол	4.7±4.2 мг/мл	4.7±2.1 мг/мл	4.7±4.2 мг/мл	4.7±2.1 мг/мл
буфер (pH 3.5 - 4.5)	1.7±1.5 мг/мл лимонная кислота или ее моногидрат	1.7±0.8 мг/мл лимонная кислота или ее моногидрат	1.7±1.5 мг/мл лимонная кислота или ее моногидрат	1.7±0.8 мг/мл лимонная кислота или ее моногидрат
консервант	2.4±2.0 мг/мл	2.4±1.0 мг/мл	2.4±2.0 мг/мл бензоат натрия	2.4±1.0 мг/мл бензоат натрия
компонент усиления вкуса	2.0±1.7 мг/мл подсластитель и 2.0±1.7 мг/мл ароматизатор	2.0±0.8 мг/мл подсластитель и 2.0±0.8 мг/мл ароматизатор	2.0±1.7 мг/мл сукралоза и 2.0±1.7 мг/мл ароматизатор	2.0±0.8 мг/мл сукралоза и 2.0±0.8 мг/мл ароматизатор
вода	90 - 99.9 масс.-%	90 - 99.9 масс.-%	90 - 99.9 масс.-%	90 - 99.9 масс.-%
	F ⁵	F ⁶	F ⁷	F ⁸
тапентадол	23.3±18.0 мг/мл	23.3±9.0 мг/мл	23.3±18.0 мг/мл	23.3±9.0 мг/мл
буфер (pH 3.5 - 4.5)	2.0±1.7 мг/мл лимонная кислота или ее моногидрат; и 0.5±0.3 мг/мл гидроксид щелочного металла	2.0±0.8 мг/мл лимонная кислота или ее моногидрат; и 0.5±0.2 мг/мл гидроксид щелочного металла	2.0±1.7 мг/мл лимонная кислота или ее моногидрат; и 0.5±0.3 мг/мл гидроксид щелочного металла	2.0±0.8 мг/мл лимонная кислота или ее моногидрат; и 0.5±0.2 мг/мл гидроксид щелочного металла
консервант	---	---	---	---
компонент усиления вкуса	2.5±2.0 мг/мл подсластитель и 2.0±1.7 мг/мл ароматизатор	2.5±1.0 мг/мл подсластитель и 2.0±0.8 мг/мл ароматизатор	2.5±2.0 мг/мл сукралоза и 2.0±1.7 мг/мл ароматизатор	2.5±1.0 мг/мл сукралоза и 2.0±0.8 мг/мл ароматизатор
вода	90 - 99.9 масс.-%	90 - 99.9 масс.-%	90 - 99.9 масс.-%	90 - 99.9 масс.-%

Еще один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической лекарственной форме, которая содержит фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением. Все предпочтительные варианты осуществления, которые описаны выше в связи с композицией в соответствии с настоящим изобретением также применяются к лекарственной форме в соответствии с настоящим изобретением.

Предпочтительно лекарственная форма является выбранной из группы, которая состоит из пероральных растворов, пероральных гелей, суспензий, эмульсий, капсул, заполненных жидкостью или гелем, пастилок, заполненных жидкостью, жидкостных дозаторов, форсунок, распылителей, спреев и съедобных капсул, которые высвобождают жидкость.

По сравнению с твердыми лекарственными формами, жидкие лекарственные формы имеют несколько преимуществ. Они могут быть точной дозой, например, в зависимости от веса тела пациента, что может быть особенно важно в педиатрической практике. Кроме того, они могут быть введены с помощью зондов, например, когда пациент молод или имеет проблемы с глотанием.

Кроме того, жидкие лекарственные формы, как правило, имеют более быстрое высвобождение, т.е. концентрация активного компонента в сыворотке или плазме растет быстрее, чем после введения твердой лекарственной формы (быстрое начало), даже если твердая дозированная форма квалифицируется как лекарственная форма немедленного высвобождения (НВ). Такое быстрое начало является особенно желательным при лечении боли, поскольку облегчение боли должно быть достигнуто как можно быстрее.

Предпочтительно лекарственная форма в соответствии с настоящим изобретением приспособлена для введения один раз в день, дважды в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день или даже более часто.

В предпочтительном варианте осуществления лекарственная форма в соответствии с настоящим изобретением приспособлена для введения пациентам в педиатрии. Для целей описания пациенты педиатрии предпочтительно включают младенцев, детей и подростков. Предпочтительно пороговый возрастной предел таких больных составляет 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 21.

В связи с этим удивительные свойства консерванта тапентадола являются даже более полезными, так как власти, которые одобряют лекарственные средства установили более жесткие стандарты в отношении присутствия консервантов в лекарственных препаратах для больных детей. Кроме того, поскольку тапентадол подходит для лечения боли у пациентов, страдающих от серьезных заболеваний, например для лечения боли при раке, таких пациентов, включая пациентов педиатрии, как правило, одновременно лечат другими лекарственными средствами, например химиотерапевтическими средствами, которые имеют серьезные побочные эффекты. При этих условиях даже более желательно не подвергать таких пациентов педиатрии воздействию консервантов, если это можно избежать.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции в соответст-

вии с настоящим изобретением, как описано выше или фармацевтической лекарственной форме в соответствии с настоящим изобретением, как описано выше, для применения при лечении боли.

Еще один аспект данного изобретения относится к применению тапентадола для изготовления фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением, как описано выше, или в фармацевтической лекарственной формы в соответствии с настоящим изобретением, как описано выше, для лечения боли.

Еще один аспект данного изобретения относится к способу лечения боли, который включает в себя пероральное введение фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением, как описано выше, или в фармацевтической лекарственной формы в соответствии с настоящим изобретением, как описано выше, субъекту, который в этом нуждается.

Предпочтительно боль представляет собой выбранную из группы, которая состоит из воспалительной боли, невропатической боли, острой боли, хронической боли, висцеральной боли, мигрени и боли при раке.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению тапентадола или его физиологически приемлемой соли в качестве консерванта.

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют изобретение, их нельзя рассматривать в качестве ограничивающих его объем.

Пример 1. Определение антимикробной эффективной концентрации гидрохлорида тапентадола.

В первоначальных исследованиях было выявлено, что гидрохлорид тапентадола при концентрации 10 мг/мл свободного основания обладает высокой антимикробной активностью и сильным действием против дрожжевых грибов. Активностью против плесени (*Aspergillus Niger*) ниже, но еще в пределах требований Европейской Фармакопеи. Активность гидрохлорида тапентадола против *Aspergillus Niger* была оценена при более низких концентрациях лекарственного средства и при значении pH 4.0 и 5.0 в композициях, которые содержат лимонную кислоту в качестве буферной системы и соляную кислоту и гидроксид натрия для установлении значения pH.

Результаты.

При значении pH 5 наблюдается лучшая антимикробная активность гидрохлорида тапентадола, чем при значении pH 4 по прошествии 14 и 28 дней (см. табл. 1).

Таблица 1

Логарифмическое уменьшение *Aspergillus niger* по прошествии 14 и 28 дней после прививки

Пр.	тапентадол экв. (мг/мл)	pH	положительный контроль, log	14 дней	28 дней
1-1	2	4	5.2	+ 0.1	0.1
1-2	2	5		0.2	0.4
1-3	4	4		0.3	0.4
1-4	4	5		1.2	1.7
1-5	6	4		0.8	1.2
1-6	6	5		1.3	1.8
1-7	8	4		1.2	1.6
1-8	8	5		1.5	2.3
1-9	10	4		1.5	1.9
1-10	10	5		1.5	2.4

Требования Европейской Фармакопеи для пероральных растворов (логарифмическое уменьшение на 1 по прошествии 14 и без увеличения по прошествии 28 дней касательно плесени *A. niger*) встречаются при значении pH 4 для концентраций тапентадола, равных или выше 8 мг/мл при значении pH 5 для концентраций, равных или выше до 4 мг/мл.

Вывод.

При значении pH 4 минимальная концентрация 8 мг/мл тапентадола необходима, чтобы удовлетворить требования Европейской Фармакопеи в отношении *Aspergillus niger*. Существует ограничение концентрации 4-8 мг/мл для антимикробной эффективности тапентадола в зависимости от значения pH.

Пример 2. Исследование антимикробной устойчивости 20 мг/мл перорального раствора тапентадола.

20 мг/мл раствора тапентадола брали для исследования антимикробной устойчивости. В качестве лекарственного вещества гидрохлорид тапентадола действует как консервант, противомикробная активность композиции была определена 100 и 90% лекарственного вещества на трех различных уровнях pH (целевой, верхний и нижний предел - 3.5 - 4 - 4.5). Следующие композиции составов были использованы для исследования антимикробной устойчивости (табл. 2).

Таблица 2

Композиция составов (концентрации в мг/мл)

	100% лекарственное вещество			90% лекарственное вещество		
	2-1	2-2	2-3	2-4	2-5	2-6
пример	23.3	23.3	23.3	20.97	20.97	20.97
тапентадол HCl	23.3	23.3	23.3	20.97	20.97	20.97
Моногидрат лимонной кислоты	2	2	2	2	2	2
сукралоза	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
добавка со вкусом малины	2	2	2	2	2	2
NaOH до pH	4	3.5	4.5	4	3.5	4.5
достаточное количество очищенной воды	1 мл	1 мл	1 мл	1мл	1 мл	1 мл

Результаты исследования показали, что 20 мг/мл перорального раствора тапентадола имеет высокий антибактериальный эффект и высокий эффект на подавление роста *C. albicans* при всех трех испытанных уровнях pH, даже при более низких концентрации 90%. Влияние на *A. niger* ниже, но отвечает при обеих концентрациях требованиям Европейской Фармакопеи и Фармакопеи США, показывая общий спектр гидрохлорида тапентадола в качестве консерванта.

Пример 3. Исследование антимикробной устойчивости 4 мг/мл перорального раствора тапентадола (нижняя концентрация бензоата натрия).

4 мг/мл раствора тапентадола также подвергались исследованию на антимикробную устойчивость. В этой концентрации антимикробное действие лекарственного вещества гидрохлорида тапентадола не достаточно выражено. Таким образом, бензоат натрия был использован в качестве консерванта в композиции. Антимикробная активность композиции была определена с 100% при целевом значении pH 4 и с 80% бензоата натрия при предельных значениях pH 3,5 и 4,5.

Следующие композиции составов были использованы для исследования антимикробной устойчивости (табл. 3).

Таблица 3

Композиция составов (концентрации в мг/мл)

Пример	3-1	3-2	3-3
тапентадол	4.66	4.66	4.66
бензоат натрия	1.77	1.42	1.42
Моногидрат лимонной кислоты	1.31	1.31	1.31
сукралоза	2	2	2
добавка со вкусом малины	2	2	2
NaOH до pH	4.0	3.5	4.5
достаточное количество очищенной воды	1 мл	1 мл	1 мл

Результаты тестирования показали, что 4 мг/мл перорального раствора тапентадола, включая 1,77 мг/мл бензоата натрия при целевом значении pH, не соответствуют требованиям Фармакопеи США и Европейской Фармакопеи, так как увеличение *Ps. Aeruginosa* от 14-го дня до 28-го дня не наблюдается.

Обе композиции, которые содержат 80% консерванта при предельных значениях pH, действительно соответствуют, тем не менее, полученное логарифмическое уменьшение на 3,3 для *E. coli* является граничным.

Пример 4. Исследование антимикробной стабильности 4 мг/мл перорального раствора тапентадола (высшая концентрация бензоата натрия).

На основании полученных результатов исследование было повторено с использованием состава, который содержит более высокую концентрацию консерванта 2,36 мг/мл вместо 1,77 мг/мл бензоата натрия.

Приведенное выше исследование примера 3 повторяли с использованием композиции 4 мг/мл тапентадола и 2,36 мг/мл бензоата натрия (соответствующие 2 мг/мл бензойной кислоты). Антимикробную активность лекарственной формы определяли со 100% при целевом значении pH 4 и с 80% бензоата натрия при предельных значениях pH 3,5 и 4,5.

Следующие композиции состава были использованы для исследования антимикробной стабильности (табл. 4).

Таблица 4

Композиция составов (концентрации в мг/мл)

Пример	4-1	4-2	4-3
тапентадол	4.66	4.66	4.66
бензоат натрия	2.36	1.89	1.89
Моногидрат лимонной кислоты	1.7	1.7	1.7
сукралоза	2	2	2
добавка со вкусом малины	2	2	2
NaOH до pH	4.0	3.5	4.5
достаточное количество очищенной воды	1 мл	1 мл	1 мл

Результаты исследования показали, что все требования Фармакопеи США и Европейской Фармакопеи выполнены при целевом значении pH 4 и 100% бензоата натрия, равно как и для двух других составов (предельные значения pH при 80% бензоата натрия). Таким образом, можно сделать вывод, что 2,36 мг/мл бензоата натрия (соответствующие 2 мг/мл бензойной кислоты) достаточно, чтобы обеспечить антимикробную эффективность для перорального раствора 4 мг/мл гидрохлорида тапентадола.

Пример 5. Исследование стабильности при использовании 20 мг/мл перорального раствора тапентадола.

Для перорального раствора тапентадола, который предназначен для использования в качестве формы многократного дозирования, исследование стабильности при использовании было проведено с акцентом на микробную стабильность. Таким образом, в течение периода приблизительно 4 недель 1 мл продукта был извлечен 2 раза на каждый рабочий день в неконтролируемой среде, которая должна была представлять собой домашние условия для пациентов. Исследование проводили на общее количество 10 бутылок. Раствор удаляли типичным способом (дозировочной пипеткой) и бутылки хранили при комнатной температуре после каждого удаления. По истечении периода 4 недель определения количества микробов проводили на остаточном растворе всех тестируемых бутылок.

Никакого микробного роста не наблюдали во всех бутылках, что показало общие хорошие антимикробные свойства гидрохлорида тапентадола в 20 мг/мл перорального раствора. Можно продемонстрировать, что состав обладает достаточным антимикробным эффектом, исходя из задействованного лекарственного вещества.

Пример 6. Скрининговое исследование химической стабильности 10 мг/мл перорального раствора тапентадола.

Химические свойства предварительной лекарственной формы, которая содержит гидрохлорид тапентадола в концентрации 10 мг/мл, были оценены при различных температурах на протяжении срока хранения 6 месяцев. В качестве консерванта был использован бензоат натрия в одном варианте композиции, в то время как метил- и пропилпарабены были использованы в отдельном варианте композиции.

Результаты.

Через 1, 3 и 6 месяцев при комнатной температуре (25°C) и высокой температуре (50°C) 10 мг/мл раствора оценивали в отношении параметров анализа API тапентадола, продуктов распада, а также анализа консервантов. API анализ остается стабильным в течение срока хранения в 6 месяцев. Для композиции парабена продукт распада наблюдался по прошествии 3 месяцев с повышенным уровнем при более высокой температуре.

Вывод.

Композиция, которая содержит бензоат натрия, показала меньше продуктов распада по сравнению с композицией парабенов. Таким образом, бензоат натрия был выбран в качестве используемого в качестве консерванта для дальнейшего развития.

Пример 7. Химическая стабильность 4 и 20 мг/мл перорального раствора тапентадола.

Чтобы исследовать химическую стабильность пероральных растворов тапентадола в различных концентрациях (4 и 20 мг/мл), стабильность исследования проводили в течение 3 месяцев, оценивая появление следующих параметров, анализа тапентадола, распада, анализа консерванта (только для 4 мг/мл композиции) и значение pH при 25°C/60% относительной влажности, 40°C/75% относительной влажности и 50°C. Кроме того, для 4 мг/мл раствора были проведены 2 недели циклических исследований (от -15 до 30°C, равно как и от 5 до 40°C).

Результаты.

Отсутствие тенденции стабильности для обоих составов (4 и 20 мг/мл) перорального раствора тапентадола независимо от используемой добавки (малина или маскировка вкуса) очевидна после 3 месяцев хранения, что показывает хорошую стабильность гидрохлорида API тапентадола в растворе.

Пример 8. Противомикробное действие тапентадола при значении pH 3 и значении pH 8.

Раствор тапентадола с концентрацией 15 мг/мл тапентадола (свободное основание) был приготов-

лен. Значение pH доводили до целевого значения 3 или 8 с помощью лимонной кислоты и 1N NaOH раствора соответственно. Никакой дополнительной буферной системы не добавляли. Для обеспечения того, что раствор плацебо не проявляет антимикробного действия сам, приготовили раствор плацебо со значением pH 8, с акцентом на то же значение pH, даже при том, что разное количество 1N NaOH раствора было использовано для установления значения pH.

Композиции получали, заполняли стеклянные бутылки и стерилизовали в автоклаве в течение 30 мин при 121°C и 2 бар. В стерилизованные стеклянные бутылки вводили *Staphylococcus aureus* (Staph. aureus), *Pseudomonas aeruginosa* (Ps. aeruginosa), *Aspergillus niger* (Asp. niger) и *Candida albicans* для исследования "Эффективности антимикробного сохранения", основываясь на Европейской Фармакопее 6.6 монография 5.1.3.

Критерии испытаний приемлемости Европейской Фармакопее для парентеральных лекарственных средств приведены в таблице (NI = нет увеличения, NR = нет восстановления). Критерии А выражают рекомендуемую эффективность, которая должна быть достигнута, в обоснованных случаях, когда критерии А не могут быть достигнуты, например, по причине повышенного риска побочной реакции, критерии В должны быть удовлетворены. Чтобы уменьшить количество экспериментов для этого первого ряда исследований значений pH, контрольные пункты в 6 и 24 ч были заменены на контрольные пункты в 30 мин (табл. 5).

Таблица 5

Критерии приемлемости для парентеральных лекарственных средств для "Эффективности антимикробного сохранения" (Европейская Фармакопея)

Логарифмическое уменьшение						
	Критерии исследования	6 ч	24 ч	7 д	14 д	28 д
Бактерии	А	2	3	-	-	NR
	В	-	1	3	-	NI
Грибы	А	-	-	2	-	NI
	В	-	-	-	1	NI

Результаты для микробного тестирования растворов приведены для каждой бактерии/гриба в табл. 6-9.

Таблица 6

Микробный рост Staph. aureus

Микробное число	Плацебо pH 8	Тапентадол pH 8	Тапентадол pH 3
Меченное количество бактерий/грибов	7.4×10^5	1.7×10^6	1.6×10^6
30 мин	8.3×10^5	8×10^5	2.5×10^5
7 дней	2.8×10^5	$< \times 10^2$	2.3×10^3
14 дней	не тестировали	$< \times 10^2$	$< \times 10^2$
28 дней	не тестировали	$< \times 10^2$	$< \times 10^1$
Критерий А	не прошел	прошел	прошел
Критерий В	не прошел	прошел	прошел

Таблица 7

Микробный рост Ps. aeruginosa

Микробное число	Плацебо pH 8	Тапентадол pH 8	Тапентадол pH 3
Меченное количество бактерий/грибов	1.4×10^6	1.7×10^6	1.6×10^6
30 мин	1.6×10^5	$< \times 10^4$	4.5×10^5
7 дней	8.8×10^6	$< \times 10^2$	2×10^3
14 дней	не тестировали	$< \times 10^2$	$< \times 10^2$
28 дней	не тестировали	$< \times 10^2$	$< \times 10^2$
Критерий А	не прошел	прошел	прошел
Критерий В	не прошел	прошел	прошел

Таблица 8

Микробный рост *Asp. niger*

Микробное число	Плацебо pH 8	Тапентадол pH 8	Тапентадол pH 3
Меченное количество бактерий/грибов	4.2×10^5	5.4×10^5	3.9×10^5
30 мин	4.3×10^5	6×10^5	4.5×10^5
7 дней	6.3×10^5	4.5×10^2	8×10^4
14 дней	не тестировали	0.3×10^2	4.1×10^5
28 дней	не тестировали	1.8×10^1	4.5×10^5
Критерий А	не прошел	прошел	не прошел
Критерий В	не прошел	прошел	не прошел

Таблица 9

Микробный рост *Candida albicans*

Микробное число	Плацебо pH 8	Тапентадол pH 8	Тапентадол pH 3
Меченное количество бактерий/грибов	2×10^5	1.7×10^5	2.4×10^5
30 мин	2.5×10^5	$< \times 10^4$	2×10^5
7 дней	3.4×10^5	$< \times 10^2$	1.3×10^3
14 дней	не тестировали	$< \times 10^2$	1.8×10^3
28 дней	не тестировали	$< \times 10^2$	2.5×10^3
Критерий А	не прошел	прошел	не прошел
Критерий В	не прошел	прошел	не прошел

При отсутствии дополнительных консервантов, значение pH 3 раствора тапентадола не достаточно сохраняется в соответствии с Европейской Фармакопеей, (крит. А и В) для *Asp. niger* и *Cand. albicans*, тогда как раствор тапентадола с pH 8 прошел крит. А и В для всех тестируемых бактерий и грибов. Раствор плацебо с pH 8 не показывает эффекта консерванта самого раствора, так что антимикробное действие композиции, которая содержит тапентадол HCl является следствием добавленного количества тапентадола HCl. С учетом этого результата можно было бы показать четкую зависимость от значения pH на консервирующее действие раствора тапентадола HCl.

Раствор тапентадола HCl с более высоким значением pH 8 имеет улучшенный антимикробный эффект по сравнению с раствором с pH 3, исходя из этого, была выяснена четкая зависимость от значения pH раствора на консервирующий эффект тапентадола.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Водная фармацевтическая композиция для перорального введения, которая содержит тапентадол или его физиологически приемлемую соль, причем концентрация тапентадола находится в диапазоне от 0,5 до 200 мг/мл относительно массы свободного основания тапентадола, и указанная композиция дополнительно содержит консервант, выбранный из группы, состоящей из хлорида бензалкония, хлорида бензетония, бензойной кислоты, бензоата натрия, бензилового спирта, бронопола, цетримида, цетилпиридиния хлорида, хлоргексидина, хлорбутанола, хлоркрезола, хлороксиленола, крезола, этилового спирта, глицерина, гексетидина, имидомочевины, фенола, феноксиэтанола, фенилэтилового спирта, нитрата фенилртути, пропиленгликоля, пропионата натрия, тиомерсала, метилпарабена, этилпарабена, пропилпарабена, бутилпарабена, изобутилового парабена, бензилового парабена, сорбиновой кислоты и сорбата калия, при этом содержание консерванта составляет самое большее 5,0 мас.% исходя из общей массы композиции.

2. Композиция по п.1, которая

(i) дополнительно содержит буфер и/или

(ii) имеет значение pH в диапазоне от 3,0 до 6,5.

3. Композиция по п.1 или 2, где концентрация тапентадола является равной или ниже 50 мг/мл исходя из общего объема композиции.

4. Композиция по п.1, где содержание консерванта составляет самое большее 1,0 мас.% исходя из общей массы композиции.

5. Композиция по любому из пп.1-4, где сумма концентрации тапентадола и концентрации консерванта является равной или ниже 50 мг/мл исходя из общего объема композиции.

6. Композиция по любому из предшествующих пунктов, которая имеет срок хранения в ускоренных условиях хранения по меньшей мере 3 месяца.

7. Композиция по любому из предшествующих пунктов, которая является выбранной из группы,

состоящей из сиропов, капель, растворов, дисперсий, суспензий и эмульсий.

8. Фармацевтическая лекарственная форма, которая содержит фармацевтическую композицию по любому из пп.1-7.

9. Лекарственная форма по п.8, которая является выбранной из группы, состоящей из пероральных растворов, пероральных гелей, суспензий, эмульсий и капсул, заполненных жидкостью или гелем.

10. Лекарственная форма по п.8 или 9 для введения пациентам педиатрии.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-7 или фармацевтическая лекарственная форма по любому из пп.8-10 для применения в лечении боли.

12. Фармацевтическая композиция или фармацевтическая лекарственная форма по п.11, где боль является выбранной из группы, которая состоит из острой боли и хронической боли.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
