

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036258**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.10.20

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

(21) Номер заявки
201792144

(22) Дата подачи заявки
2016.03.23

(54) СТАБИЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ТАПЕНТАДОЛА

(31) **15161487.2; 15169730.7**

(56) WO-A1-2012119728

(32) **2015.03.27; 2015.05.28**

WO-A1-2012119727

(33) **EP**

WO-A1-2011071400

(43) **2018.03.30**

WO-A1-2008110323

(86) **PCT/EP2016/056376**

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: 0377-828, the whole document

(87) **WO 2016/156147 2016.10.06**

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

(72) Изобретатель:
**Шиллер Марк, Ван-Хемелрейк
Карлос, Штрауб Штефани, Вульштен
Эва Корнелия, Бертрам Ульрике,
Райнхольд Ульрих (DE)**

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

(57) Изобретение относится к водной фармацевтической композиции для парентерального введения, которая содержит тапентадол или его физиологически приемлемую соль, где концентрация тапентадола находится в диапазоне от 0,10 до 8,00 мг/мл на основании веса свободного основания тапентадола и на основании общего объема композиции; и где значение pH композиции забуферено и находится в диапазоне от 4,0 до 6,0. Изобретение также относится к контейнеру, который содержит фармацевтическую композицию и способ ее приготовления. Изобретение также относится к набору, который содержит контейнер в соответствии с изобретением в упаковке. Фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением особенно пригодна для лечения боли, в особенности острой боли, предпочтительно у пациентов детского возраста.

B1**036258****036258****B1**

Изобретение относится к водной фармацевтической композиции для парентерального введения, которая содержит тапентадол или его физиологически приемлемую соль, где концентрация тапентадола находится в диапазоне от 0,10 до 8,00 мг/мл на основании веса свободного основания тапентадола и на основании общего объема композиции; и где значение pH композиции забуферено и находится в диапазоне от 4,0 до 6,0. Изобретение также относится к контейнеру, который содержит фармацевтическую композицию и способу ее приготовления. Изобретение также относится к набору, который содержит контейнер в соответствии с изобретением в упаковке. Фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением особенно пригодна для лечения боли, в особенности острой боли, предпочтительно у пациентов детского возраста.

Из уровня техники известны различные препараты для парентерального введения.

В WO 01/22998 описан терапевтический раствор кальцитриола, который пригоден для упаковывания в фармацевтические емкости без вызывания обесцвечивания антиоксидантного компонента раствора.

WO 01/93830 относится к способу получения водных препаратов с легко окисляемыми активными компонентами, особенно фенолами, стабильными в течение длительного периода, который предусматривает подвергание их экстремальному дезоксигенированию путем барботирования с инертным газом и/или помещение в вакуум, защищая их от возможного поглощения кислорода путем содержания их в атмосфере инертного газа путем заполнения, в инертном газе, в емкости, предварительно очищенной от воздуха путем инсуфляции с инертным газом, после этого подвергая их, в то время как они закрыты пробкой, низкому давлению, как получают в емкости 65 кПа, и получая таким образом водные растворы, имеющие остаточную концентрацию кислорода в растворе ниже 2 ч/млн и предпочтительно порядка 1 и даже 0,5 ч/млн.

WO 02/072080 относится к вводимым парентерально, в особенности трудноплавким, водным растворам парацетамола, которые стабильны при хранении и не содержат частиц и изменения цвета. Указанные растворы содержат смесь: а) от 1 до 17 г парацетамола на 1 л и б) от 0,01 до 0,17 г по меньшей мере одного физиологически совместимого антиоксиданта на 1 л, выбранного из группы, которая включает аскорбиновую кислоту, N-ацетил-L-цистеин и стабилизирующие соединения, содержащие SH группы, которые отличаются от N-ацетил-L-цистеина. Водный раствор не содержит органических растворителей и имеет значение pH в диапазоне от 5,5 до 6,5 и содержание кислорода меньше чем 0,5 мг на 1 л.

В WO 03/041687 описан способ получения стабилизированных растворов, не содержащих антиоксиданта, на основании фенольных веществ, который предусматривает дезоксигенирование растворов с инертным газом и дезоксигенирование задерживаемых газов емкостей, изготовление трубок и продувку ампул и колб, содержащих растворенное вещество, плотным инертным редким газом, таким как аргон, при низкой температуре и со значением pH, доведенным выше 3,0 и ниже 5,0, для получения стабильных растворов фенольных веществ, содержащих не более чем 0,02 ч./млн кислорода в растворе, который фильтруют двойной стерилизующей фильтрацией.

В WO 2004/062689 описаны стабилизированные водные композиции ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) или вариантов TFPI, которые содержат солюбилизирующее средство, антиоксидант и буфер. Комбинация солюбилизирующего средства и антиоксиданта может приводить к существенному улучшению времени хранения композиций TFPI или варианта TFPI. Солюбилизирующее средство и антиоксидант существенно противодействуют эффектам разложения TFPI или варианта TFPI посредством агрегации и окисления.

WO 2008/135601 относится к жидкому препарату, стабильному к окислению, на основании фенольного компонента, чувствительного к окислению, такого как парацетамол, в водном растворителе и к способу получения такого препарата. Препарат и способ характеризуются тем, что действующее вещество смешивают в водном растворителе, имеющем температуру в диапазоне от 60 до 105°C, значение pH от 5,0 до 6,0 и концентрацию кислорода ниже 0,0002%.

WO 2009/124586 описывает стабильную водную фармацевтическую композицию, которая содержит 5-[(2RS)-2-циклопропил-7,8-диметокси-2Н-1-бензопиран-5-илметил]пиримидин-2,4-диамин в форме растворимой в соде соли метансульфоновой кислоты, физиологического раствора хлорида натрия, этанола и Повидон 12 PF, жидкости, имеющей pH свыше и больше 4,8, но не превышающее 5,2, и где количество кислорода контролируется на уровне 0,8 ч./млн или меньше; которая может стерилизоваться путем фильтрации и/или обработки нагреванием, храниться в течение длительных периодов времени и которая может использоваться для болюсной инъекции или разводиться для в/в инфузии.

WO 2011/071400 относится к стабильным жидким препаратам парацетамола для фармацевтического применения и к способу приготовления стабильных растворов парацетамола.

В WO 2013/144814 описана стабильная готовая к использованию фармацевтическая композиция, которая содержит пеметрексед или его фармацевтически приемлемые соли, где композиция не содержит антиоксидантов, аминокислот и хелатирующих агентов. Также обеспечивается способ получения стабильной готовой к использованию фармацевтической композиции, который включает стадии: I) продувание инертного газа в парентерально приемлемом водном растворителе до тех пор, пока содержание растворенного кислорода растворителя станет меньше чем 7 мг/л, предпочтительно меньше чем 3 мг/л; II) добавление динатрий пеметрекседа при перемешивании; III) доведение pH полученного раствора до

значения в интервале от 4 до 9; IV) необязательно добавление дополнительного водного растворителя; где композицию продувают инертным газом в течение всего процесса.

Также из уровня техники известны фармацевтические дозированные формы тапентадола, например WO 02/67651, WO 03/035053, WO 2006/002886, WO 2007/128412, WO 2007/128413, WO 2008/110323, WO 2009/067703, WO 2009/092601, US 2010/272815 и T.M. Tzschentke et al., Drugs of the future, 31(12), 2006, 1053-1061.

WO 2012/119727 относится к водной фармацевтической композиции, содержащей тапентадол или его физиологически приемлемую соль и которая адаптирована для перорального введения. Композиция имеет чрезвычайно хорошую стабильность при хранении без учета присутствия высоких количества консервантов.

В WO 2012/119728 описаны парентеральные препараты для введения тапентадола. Концентрация тапентадола в этих препаратах в этих препаратах предпочтительно ниже 100 мг/мл. Концентрация тапентадола в типичных препаратах в соответствии с WO 2012/119728 составляет 15 и 20 мг/мл соответственно. В соответствии с WO 2012/119728 тапентадол проявляет антимикробные свойства. Эти антимикробные свойства более выражены при более высоких значениях pH. Вследствие этого, консерванты могут не использоваться или их содержание в препаратах, по меньшей мере, может быть снижено. Полное отсутствие консервантов является предпочтительным, если содержание тапентадола достаточно высокое, таким образом, что благодаря этому его консервирующему свойству, может достигаться срок хранения или срок годности после вскрытия упаковки путем присутствия самого тапентадола. Для этой цели концентрация тапентадола предпочтительно составляет по меньшей мере 10 мг/мл на основании общего объема композиции.

Однако было обнаружено, что в разведенных растворах растворенный тапентадол имеет склонность к разложению, оказывая отрицательное воздействие на стабильность при хранении парентеральных препаратов при таких низких концентрациях тапентадола.

Задачей изобретения является обеспечения парентеральных препаратов тапентадола, которые имеют преимущества по сравнению с парентеральными препаратами тапентадола из известного уровня техники. Парентеральные препараты будут содержать тапентадол или его физиологически приемлемые соли в сравнительно низких концентрациях, но в то же время должны иметь хорошую стабильность при хранении и срок хранения.

Эта задача решается с помощью объектов, раскрытых в пунктах формулы изобретения.

Неожиданно было обнаружено, что в разведенных растворах при значениях pH в диапазоне от 6 до 7,5 при иных обстоятельствах чрезвычайно химически стабильный фармакологически активный компонент тапентадол подвергается неприемлемому химическому разложению. Изобретателями неожиданно было обнаружено, что химическая стабильность может быть существенно улучшена путем снижения значения pH и путем повышения буферной емкости для обеспечения установленного и точно поддерживаемого значения pH. В то время как общепринятые разведенные растворы тапентадола являются нестабильными и проявляют последующее повышение значения pH после автоклавирования и хранение в течение длительного времени, значение pH композиции в соответствии с изобретением остается по существу неизменным.

Следовательно, неожиданно было обнаружено, что в сравнительно низких концентрациях тапентадола ниже 8,0 мг/мл, в особенности ниже 5,0 мг/мл, в частности при концентрациях приблизительно 1,0 мг/мл, снижение значения pH фармацевтической композиции для парентерального введения имеет стабилизирующий эффект таким образом, что разложение (распад) тапентадола может быть существенно уменьшен или даже подавлен, также в стрессовых условиях после повторного автоклавирования. Таким образом, полагают, что в определенных условиях антимикробный эффект тапентадола с одной стороны (ср. WO 2012/119728) и химическая стабильность тапентадола с другой стороны обе являются функцией значения pH, но в противоположных направлениях.

Более того, неожиданно было обнаружено, что даже при значениях pH композиции в диапазоне от 4,0 до 6,0 и даже при таких сравнительно низких концентрациях тапентадола могут быть обеспечены стабильные фармацевтические композиции для парентерального введения, в которых нет необходимости ни в консерванте, ни в антиоксиданте, и, тем не менее, они стабильны при хранении в течение длительного периода времени. Это является особенно неожиданным, так как сам антимикробный эффект тапентадола зависит от его концентрации и значения pH, таким образом, что антимикробный эффект тапентадола должен принципиально снижаться, если его концентрация и значение pH являются сравнительно низкими.

Кроме того, неожиданно было обнаружено, что композиция остается химически стабильной в жестких условиях автоклавирования, например, в течение по меньшей мере 20 мин при 2 бар и 121°C. Таким образом, стабильность при хранении композиции в соответствии с изобретением не должна основываться только на антимикробном эффекте тапентадола. Автоклавирование обеспечивает достаточную стабильность при хранении от антимикробного загрязнения без необходимости использования консервантов.

Более того, неожиданно было обнаружено, что тапентадол может быть достаточно стабилизирован

от химического разложения путем дегазирования и обеспечивает композицию в атмосфере инертного газа соответственно, например, путем дегазирования при продувании азотом. Таким образом можно избежать применения антиоксидантов.

Первый аспект изобретения относится к стабильной водной фармацевтической композиции для парентерального введения, которая содержит тапентадол или его физиологически приемлемую соль, где концентрация тапентадола находится в диапазоне от 0,10 до 8,00 мг/мл, предпочтительно находится в диапазоне от 0,10 до 5,00 мг/мл, более предпочтительно находится в диапазоне от 0,50 до 1,50 мг/мл на основании веса свободного основания тапентадола и на основании общего объема композиции; где значение pH композиции забуферено, предпочтительно с помощью цитратного буфера, и где значение pH находится в диапазоне от 4,0 до 6,0, предпочтительно находится в диапазоне от 4,5 до 5,5, в особенности перед и после автоклавирования. Таким образом, предпочтительно композиция в соответствии с изобретением подвергается автоклавированию, предпочтительно по меньшей мере в течение по меньшей мере 20 мин при по меньшей мере при 2 бар и при по меньшей мере при 121°C, и значение pH перед автоклавированием, а также значение pH после автоклавирования независимо находится в диапазоне от 4,0 до 6,0, предпочтительно находится в диапазоне от 4,5 до 5,5.

Термин "фармацевтическая композиция" включает любой фармацевтически состав или препарат, который приспособлен для введения человеку или животному. Предпочтительно композиция представляет собой водный раствор.

Если специально не указано иначе, все процентные значения представляют собой проценты по весу относительно общего веса фармацевтической композиции в соответствии с изобретением.

Если специально не указано иначе, все значения в мл относятся к общему объему фармацевтической композиции в соответствии с изобретением.

Если специально не указано иначе, параметры и условия (такие как температура, давление, относительная влажность, объем, вес, концентрация, значение pH, титрационная кислотность, буферная емкость, осмолярность, содержание молекулярного кислорода, стабильность при хранении, цвет и другие) определяются и измеряются в соответствии с требованиями и рекомендациями, как указано в Европейской Фармакопее (Ph. Eur.). Если специально не указано иначе, все ссылки на Ph. Eur. относятся к версии, которая официально действует с марта 2015 г. Общими условиями типично являются условия окружающей среды.

Для целей настоящего описания термин "тапентадол" включает свободное основание ((1R,2R)-3-(3-диметиламино-1-этил-2-метилпропил)фенол), а также любую его физиологически приемлемую соль, в частности гидрохлорид ((1R,2R)-3-(3-диметиламино-1-этил-2-метилпропил)фенол гидрохлорид).

Таким образом, если специально не указано иначе, термин "тапентадол" относится не только к свободному основанию, но также к любой физиологически приемлемой соли. Более того, если специально не указано иначе, все количества, содержания и концентрации эквивалентны по отношению к свободному основанию тапентадола.

Предпочтительно тапентадол присутствует в композиции в соответствии с изобретением в виде гидрохлорида тапентадола. В предпочтительном варианте осуществления тапентадол присутствует в виде солюбилизированной гидрохлоридной солевой формы А тапентадол. Форма А гидрохлорида тапентадола известна из уровня техники. В этом отношении можно привести ссылку, например, на US 2007/0213405. Предпочтительно форма А характеризуется проявлением по меньшей мере одного или нескольких рентгеновских линий (значение 2-тета) на рентгеновской порошковой дифрактограмме, как измеряют с использованием Cu K α излучения, выбранного из перечня, который включает 15,1 \pm 0,2, 16,0 \pm 0,2, 18,9 \pm 0,2, 20,4 \pm 0,2, 22,5 \pm 0,2, 27,3 \pm 0,2, 29,3 \pm 0,2 и 30,4 \pm 0,2.

Концентрация тапентадола находится в диапазоне от 0,10 до 8,00 мг/мл, предпочтительно находится в диапазоне от 0,10 до 5,00 мг/мл, более предпочтительно находится в диапазоне от 0,50 до 1,50 мг/мл на основании веса свободного основания тапентадола и на основании общего объема композиции. В предпочтительных вариантах осуществления указанная концентрация находится в диапазоне 1,0 \pm 0,8 мг/мл, или 1,0 \pm 0,7 мг/мл, или 1,0 \pm 0,6 мг/мл, или 1,0 \pm 0,5 мг/мл, или 1,0 \pm 0,4 мг/мл, или 1,0 \pm 0,3 мг/мл, или 1,0 \pm 0,2 мг/мл, или 1,0 \pm 0,1 мг/мл.

Композиция в соответствии с изобретением является водной, то есть композиция содержит воду, которая типично представляет собой воду для инъекций, то есть тщательно очищенную и стерильную воду.

Предпочтительно содержание воды составляет по меньшей мере 50 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 60 мас.%, также более предпочтительно по меньшей мере 70 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 80 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 85 мас.% и в особенности по меньшей мере 90 мас.% на основании общего веса композиции.

Предпочтительно содержание воды составляет по меньшей мере 95 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 96 мас.%, также более предпочтительно по меньшей мере 97 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 98 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 99 мас.% и в особенности по меньшей мере 99,5 мас.% на основании общего веса композиции.

В предпочтительных вариантах осуществления, содержание воды находится в диапазоне от $99,020 \pm 0,970$ мас.%, или $99,020 \pm 0,900$ мас.%, или $99,020 \pm 0,800$ мас.%, или $99,020 \pm 0,700$ мас.%, или $99,020 \pm 0,600$ мас.%, или $99,020 \pm 0,500$ мас.%, или $99,020 \pm 0,400$ мас.%, или $99,020 \pm 0,300$ мас.% на основании общего веса композиции.

Кроме воды, композиция в соответствии с изобретением может содержать также растворители.

Более того подходящие растворители включают все типы физиологически приемлемых гидрофильных растворителей, предпочтительно выбранных из группы, включающей этанол, глицерин, пропиленгликоль, 1,3-бутандиол и макрогол 300.

Тем не менее, предпочтительно композиция в соответствии с изобретением не содержит других растворителей, кроме воды.

Значение pH композиции в соответствии с изобретением забуферено, то есть композиция содержит буфер (то есть пару конъюгированной кислоты и сопряженного основания).

Предпочтительные буферы являются производными следующих кислот: органические кислоты, такие как уксусная кислота, пропионовая кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, молочная кислота, малоновая кислота, яблочная кислота, миндальная кислота, лимонная кислота, винная кислота, янтарная кислота; или неорганические кислоты, такие как фосфорная кислота. Если буфер является производным любой из вышеописанных кислот, то буфер состоит из указанной кислоты и ее сопряженного основания(й). Особенно предпочтительными являются буферы, производные уксусной кислоты, лимонной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты или фосфорной кислоты.

Квалифицированный специалист в данной области техники полностью отдает себе отчет в том, что мультипротонные кислоты могут образовывать больше одной пары сопряженной кислоты и сопряженного основания. Например, лимонная кислота является трипротонной кислотой, таким образом она образует следующие пары сопряженной кислоты и сопряженного основания: (i) лимонная кислота - дигидроцитрат, (ii) дигидроцитрат - гидроцитрат и (iii) гидроцитрат - цитрат. Другими словами, любая лимонная кислота, дигидроцитрат и гидроцитрат может представлять собой кислоту буфера с сопряженным основанием. Квалифицированный специалист в данной области техники также полностью отдает себе отчет в том, что сопряженные кислоты и сопряженные основания являются уравновешенными друг с другом и что преобладающие виды, которые присутствуют в смеси цитрата, гидроцитрата, дигидроцитрата и лимонной кислоты могут быть определены на основании значений pK_A и значение pH композиции.

Для целей настоящего описания выражение "буфер" относится к общему количеству сопряженных кислот и сопряженных оснований. Например, если буфер является производным лимонной кислоты, то есть представляет собой цитратный буфер, то выражение "буфер" относится к общему количеству цитрата, гидроцитрата, дигидроцитрата и лимонной кислоты. Более того, квалифицированный специалист в данной области техники полностью отдает себе отчет в том, что буфер, например лимонная кислота в качестве сопряженной кислоты и дигидроцитрат натрия в качестве сопряженного основания, может быть получен либо путем добавления лимонной кислоты и подходящего количества гидроксида натрия, или цитрата натрия и подходящего количества соляной кислоты, или лимонной кислоты и дигидроцитрата натрия так таковых. Если специально не указано иначе, "цитрат натрия" является синонимом "трицитрата натрия". Следовательно, дигидрат цитрата натрия (= дигидрат трицитрата натрия) имеет линейную формулу

$\text{HOC}(\text{COONa})(\text{CH}_2\text{COONa})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и относительный молекулярный вес 294,10 г/моль.

Таким образом, в случае, если композиция содержит подходящее количество тапентадола в форме его гидрохлорида, буфер может быть приготовлен путем добавления цитрат натрия, например, в форме дигидрата цитрата натрия. Тем не менее, тапентадол и его физиологически приемлемые соли не рассматриваются в качестве сопряженной кислоты или сопряженного основания буфера.

Предпочтительно концентрацию буфера, предпочтительно цитрата натрия или его дигидрата, корректируют для обеспечения достаточной буферной емкости.

Неожиданно было обнаружено, что путем корректировки содержания буфера в фармацевтической композиции срок хранения может быть существенно улучшен, в частности химическая стабильность тапентадола в композиции при его сравнительно низких концентрациях, в частности также в условиях автоклавирования. Было обнаружено, что оптимальная концентрация буфера может быть установлена таким образом, что с одной стороны обеспечивает достаточную стабильность композиции, но с другой стороны, не обуславливает попадание в организм, подвергаемый лечению, существенных количеств материала и существенно не изменяет значение pH жидкостей организма, подвергаемого лечению.

Предпочтительно композиция в соответствии с изобретением содержит буфер, содержащий одно или несколько сопряженных оснований и одну или несколько сопряженных кислот, выбранных из группы, включающей цитрат, гидроцитрат, дигидроцитрат и лимонную кислоту.

В предпочтительных вариантах осуществления композиция в соответствии с изобретением содержит буфер, содержащий одно или несколько сопряженных оснований и одну или несколько сопряженных кислот и имеющий концентрацию по меньшей мере 0,015 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 0,020 мас.%, также более предпочтительно по меньшей мере 0,025 мас.% и наиболее предпоч-

тительно по меньшей мере 0,030 мас.% на основании общего веса одного или нескольких сопряженных оснований и одной или нескольких сопряженных кислот и на основании общего веса композиции.

В предпочтительных вариантах осуществления композиция в соответствии с изобретением содержит буфер, содержащий одно или несколько сопряженных оснований и одну или несколько сопряженных кислот и имеющий концентрацию не более чем 0,055 мас.%, более предпочтительно не более чем 0,050 мас.%, также более предпочтительно не более чем 0,045 мас.%, еще более предпочтительно не более чем 0,040 мас.% и наиболее предпочтительно не более чем 0,035 мас.% на основании общего веса одного или нескольких сопряженных оснований и одной или нескольких сопряженных кислот и на основании общего веса композиции.

В предпочтительных вариантах осуществления композиция в соответствии с изобретением содержит буфер, содержащий одно или несколько сопряженных оснований и одну или несколько сопряженных кислот и имеющий концентрацию в диапазоне от 0,015 до 0,055 мас.%, более предпочтительно находится в диапазоне 0,020 до 0,050 мас.%, также более предпочтительно находится в диапазоне 0,025 до 0,045 мас.%, наиболее предпочтительно находится в диапазоне от 0,030 до 0,045 мас.% на основании общего веса одного или нескольких сопряженных оснований и одной или нескольких сопряженных кислот и на основании общего веса композиции.

В предпочтительном варианте осуществления содержание буфера, предпочтительно цитрата натрия или его дигидрата, находится в диапазоне $0,020 \pm 0,018$ мас.%, или $0,020 \pm 0,016$ мас.%, или $0,020 \pm 0,014$ мас.%, или $0,020 \pm 0,012$ мас.%, или $0,020 \pm 0,010$ мас.%, или $0,020 \pm 0,008$ мас.%, или $0,020 \pm 0,006$ мас.%, или $0,020 \pm 0,004$ мас.% на основании общего веса одного или нескольких сопряженных оснований и одной или нескольких сопряженных кислот и на основании общего веса композиции.

В другом предпочтительном варианте осуществления содержание буфера, предпочтительно цитрата натрия или его дигидрата, находится в диапазоне от $0,030 \pm 0,018$ мас.%, или $0,030 \pm 0,016$ мас.%, или $0,030 \pm 0,014$ мас.%, или $0,030 \pm 0,012$ мас.%, или $0,030 \pm 0,010$ мас.%, или $0,030 \pm 0,008$ мас.%, или $0,030 \pm 0,006$ мас.%, или $0,030 \pm 0,004$ мас.% на основании общего веса одного или нескольких сопряженных оснований и одной или нескольких сопряженных кислот и на основании общего веса композиции.

В еще другом предпочтительном варианте осуществления содержание буфера, предпочтительно цитрата натрия или его дигидрата, находится в диапазоне от $0,040 \pm 0,035$ мас.%, или $0,040 \pm 0,030$ мас.%, или $0,040 \pm 0,025$ мас.%, или $0,040 \pm 0,020$ мас.%, или $0,040 \pm 0,015$ мас.%, или $0,040 \pm 0,010$ мас.%, или $0,040 \pm 0,005$ мас.% на основании общего веса одного или нескольких сопряженных оснований и одной или нескольких сопряженных кислот и на основании общего веса композиции.

В другом предпочтительном варианте осуществления содержание буфера, предпочтительно цитрата натрия или его дигидрата, находится в диапазоне от $0,060 \pm 0,035$ мас.%, или $0,060 \pm 0,030$ мас.%, или $0,060 \pm 0,025$ мас.%, или $0,060 \pm 0,020$ мас.%, или $0,060 \pm 0,015$ мас.%, или $0,060 \pm 0,010$ мас.%, или $0,060 \pm 0,005$ мас.% на основании общего веса одного или нескольких сопряженных оснований и одной или нескольких сопряженных кислот и на основании общего веса композиции.

В еще другом предпочтительном варианте осуществления содержание буфера, предпочтительно цитрата натрия или его дигидрата, находится в диапазоне от $0,080 \pm 0,035$ мас.%, или $0,080 \pm 0,030$ мас.%, или $0,080 \pm 0,025$ мас.%, или $0,080 \pm 0,020$ мас.%, или $0,080 \pm 0,015$ мас.%, или $0,080 \pm 0,010$ мас.%, или $0,080 \pm 0,005$ мас.% на основании общего веса одного или нескольких сопряженных оснований и одной или нескольких сопряженных кислот и на основании общего веса композиции.

В особенно предпочтительном варианте осуществления содержание буфера, предпочтительно цитрата натрия или его дигидрата, находится в диапазоне от $0,032 \pm 0,030$ мас.%, $0,032 \pm 0,026$ мас.%, $0,032 \pm 0,024$ мас.%, $0,032 \pm 0,020$ мас.%, $0,032 \pm 0,016$ мас.%, $0,032 \pm 0,012$ мас.%, $0,032 \pm 0,008$ мас.%, $0,032 \pm 0,004$ мас.% на основании общего веса одного или нескольких сопряженных оснований и одной или нескольких сопряженных кислот и на основании общего веса композиции.

Если буфер не представляет собой ни цитрат натрия ни его дигидрат, а другой буфер, то содержание указанного другого буфера предпочтительно находится в количестве, эквивалентном такому содержанию, которое необходимо для достижения такой же буферной емкости при данном значении pH, как если бы буфер содержал цитрат натрия или его дигидрат в вышеуказанном содержании в мас.%.

В предпочтительных вариантах осуществления композиция в соответствии с изобретением содержит буфер, содержащий одно или несколько сопряженных оснований и одну или несколько сопряженных кислот и имеющий концентрацию по меньшей мере 0,5 ммоль/л, более предпочтительно по меньшей мере 0,6 ммоль/л, также более предпочтительно по меньшей мере 0,7 ммоль/л, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,8 ммоль/л и наиболее предпочтительно по меньшей мере 0,9 ммоль/л на основании общего содержания одного или нескольких сопряженных оснований и одной или нескольких сопряженных кислот и на основании общего объема композиции.

В предпочтительных вариантах осуществления композиция в соответствии с изобретением содержит буфер, содержащий одно или несколько сопряженных оснований и одну или несколько сопряженных кислот и имеющий концентрацию не более чем 1,5 ммоль/л, более предпочтительно не более чем 1,4

ммоль/л, также более предпочтительно не более чем 1,3 ммоль/л и наиболее предпочтительно не более чем 1,2 ммоль/л на основании общего содержания одного или нескольких сопряженных оснований и одной или нескольких сопряженных кислот и на основании общего объема композиции.

В предпочтительных вариантах осуществления композиция в соответствии с изобретением содержит буфер, содержащий одно или несколько сопряженных оснований и одну или несколько сопряженных кислот и имеющий концентрацию в диапазоне от 0,5 до 1,5 ммоль/л, более предпочтительно в диапазоне от 0,6 до 1,4 ммоль/л, также более предпочтительно в диапазоне от 0,7 до 1,3 ммоль/л и наиболее предпочтительно в диапазоне от 0,8 до 1,2 ммоль/л на основании общего содержания одного или нескольких сопряженных оснований и одной или нескольких сопряженных кислот и на основании общего объема композиции

Забуференное значение pH композиции в соответствии с изобретением находится в диапазоне от 4,0 до 6,0, предпочтительно находится в диапазоне от 4,5 до 5,5.

В предпочтительном варианте осуществления композиция имеет забуференное значение pH в диапазоне $4,5 \pm 0,5$, более предпочтительно $4,5 \pm 0,4$, также более предпочтительно $4,5 \pm 0,3$, еще более предпочтительно $4,5 \pm 0,2$ и в особенности $4,5 \pm 0,1$.

В другом предпочтительном варианте осуществления композиция имеет забуференное значение pH в диапазоне $5,0 \pm 1,0$, более предпочтительно $5,0 \pm 0,9$, также более предпочтительно $5,0 \pm 0,8$, еще более предпочтительно $5,0 \pm 0,7$, еще более предпочтительно $5,0 \pm 0,6$ или $5,0 \pm 0,5$, наиболее предпочтительно $5,0 \pm 0,4$ или $5,0 \pm 0,3$ и в особенности $5,0 \pm 0,2$ или $5,0 \pm 0,1$.

В еще другом предпочтительном варианте осуществления композиция имеет забуференное значение pH в диапазоне $5,5 \pm 0,5$, более предпочтительно $5,5 \pm 0,4$, также более предпочтительно $5,5 \pm 0,3$, еще более предпочтительно $5,5 \pm 0,2$ и в особенности $5,5 \pm 0,1$.

Предпочтительно содержание молекулярного кислорода композиции, то есть содержание растворенного молекулярного кислорода, составляет не более чем 9,0 мг/л, более предпочтительно не более чем 7,0 мг/л, также более предпочтительно не более чем 5,0 мг/л, еще более предпочтительно не более чем 3,0 мг/л и наиболее предпочтительно не более чем 1,0 мг/л на основании общего объема композиции.

Предпочтительно содержание молекулярного кислорода в композиции составляет не более чем 0,2 мг/л, более предпочтительно 0,1 мг/л, также более предпочтительно 0,05 мг/л на основании общего объема композиции.

В предпочтительных вариантах осуществления, содержание молекулярного кислорода в композиции составляет не более чем 0,20 мг/л, или 0,18 мг/л, или 0,16 мг/л, или 0,14 мг/л, или 0,12 мг/л, или 0,10 мг/л, или 0,09 мг/л, или 0,08 мг/л, или 0,07 мг/л, или 0,06 мг/л, или 0,05 мг/л, или 0,04 мг/л, или 0,03 мг/л, или 0,02 мг/л.

В предпочтительных вариантах осуществления, содержание молекулярного кислорода в композиции составляет не более чем 0,048 мг/л, или 0,046 мг/л, или 0,044 мг/л, или 0,042 мг/л, или 0,040 мг/л, или 0,038 мг/л, или 0,036 мг/л, или 0,034 мг/л, или 0,032 мг/л, или 0,030 мг/л, или 0,028 мг/л, или 0,026 мг/л, или 0,024 мг/л, или 0,022 мг/л, или 0,020 мг/л, или 0,018 мг/л, или 0,016 мг/л, или 0,014 мг/л, или 0,012 мг/л, или 0,010 мг/л.

Композиция в соответствии с изобретением предпочтительно упакована в контейнеры, например в стеклянные ампулы. Внутреннее пространство контейнера типично содержит по меньшей мере две фазы, а именно жидкую фазу и газообразную фазу (свободное пространство). Поскольку содержание молекулярного кислорода ограничено, то содержание кислорода в жидкой фазе и содержание кислорода в свободном пространстве типично уравновешено. Таким образом, измерение содержания молекулярного кислорода в газообразной фазе свободного пространства предоставляет возможность сделать также выводы относительно содержания растворенного молекулярного кислорода жидкой фазы, то есть водной композиции как таковой.

В предпочтительных вариантах осуществления при заполнении 2,0 мл композиции в закрытую стеклянную ампулу, имеющую внутренний объем 3,0 мл и содержащую чистый газообразный азот таким образом, что заполненная ампула содержит композицию в виде жидкой фазы и газообразной фазы в свободном пространстве выше жидкой фазы, и предоставляет возможность газу, растворенному в жидкой фазе, и газу в газообразной фазе, уравновешиваться -газообразная фаза имеет содержание молекулярного кислорода не более чем 2,5 об.% бар, более предпочтительно не более чем 2,4 об.% бар, также более предпочтительно не более чем 2,3 об.% бар, еще более предпочтительно не более чем 2,2 об.% бар, еще более предпочтительно не более чем 2,1 об.% бар и наиболее предпочтительно не более чем 2,0 об.% бар. В предпочтительных вариантах осуществления, при данных условиях, газообразная фаза имеет предпочтительно содержание молекулярного кислорода не более чем 1,8 об.% бар, более предпочтительно не более чем 1,6 об.% бар, также более предпочтительно не более чем 1,4 об.% бар, еще более предпочтительно не более чем 1,2 об.% бар, еще более предпочтительно не более чем 1,0 об.% бар и наиболее предпочтительно не более чем 0,8 об.% бар.

Подходящие способы для корректировки и определения содержания кислорода в водных фармацевтических композициях известны квалифицированному специалисту в данной области техники и подхо-

дящие измерительные приборы являются коммерчески доступными. Содержание кислорода может быть уменьшено путем продувания композиции с помощью инертного газа, такого как азот, и/или путем подвешивания композиции пониженному давлению и/или путем продувания свободного пространства композиции с помощью инертного газа, такого как азот. Предпочтительно содержание кислорода в свободном пространстве определяют с помощью электрохимического кислородного датчика, например, Head Space Analyzer Orbisphere 510, Hach Lange.

Неожиданно было обнаружено, что путем уменьшения содержания кислорода в фармацевтической композиции срок хранения может быть существенно улучшен, в частности химическая стабильность тапентадола в композиции при его сравнительно низких концентрациях.

Осмолярность композиции зависит от содержания ее компонентов и предпочтительно регулируется при приготовлении композиции путем добавления подходящего количества изотонизирующего средства, предпочтительно хлорида натрия. Также дополнительно или альтернативно могут быть добавлены другие изотонизирующие средства, такие как маннит или сорбит. Предпочтительными являются ионные изотонизирующие средства.

Таким образом, предпочтительно композиция в соответствии с изобретением содержит изотонизирующее средство, более предпочтительно хлорид натрия.

Предпочтительно содержание хлорида натрия составляет не более чем 1,0 мас.%, более предпочтительно не более чем 0,8 мас.%, также более предпочтительно не более чем 0,6 мас.%, еще более предпочтительно не более чем 0,4 мас.%, наиболее предпочтительно не более чем 0,2 мас.% и в особенности не более чем 0,1 мас.% на основании общего веса композиции.

В предпочтительных вариантах осуществления, содержание хлорида натрия находится в диапазоне от $0,848 \pm 0,800$ мас.%, или $0,848 \pm 0,700$ мас.%, или $0,848 \pm 0,600$ мас.%, или $0,848 \pm 0,500$ мас.%, или $0,848 \pm 0,400$ мас.%, или $0,848 \pm 0,300$ мас.%, или $0,848 \pm 0,200$ мас.%, или $0,848 \pm 0,100$ мас.% на основании общего веса композиции.

Предпочтительно композиция в соответствии с изобретением не содержит какого-либо консерванта. Для целей настоящего описания, "консервант" предпочтительно относится к любому веществу, которое обычно добавляют к фармацевтическим композициям для предохранения их от микробного распада или роста микроорганизмов. В этом отношении, рост микроорганизмов типично играет решающую роль, то есть основной задачей консерванта является избегание микробного загрязнения. В качестве другого аспекта также может являться желательным избегать какого-либо влияния микроорганизмов на активные компоненты и наполнители соответственно, то есть избегать распада микроорганизмов.

Репрезентативные примеры консервантов включают хлорид бензалкония, бензетония хлорид, бензойную кислоту, бензоат натрия, бензиловый спирт, бронопл, цетримид, цетилпиридиния хлорид, хлоргексидин, хлорбутанол, хлоркрезол, хлорксиленол, крезол, этиловый спирт, глицерин, гексетидин, имидмочевину, фенол, феноксиэтанол, фенилэтиловый спирт, нитрат фенилртути, пропиленгликоль, пропионат натрия, тимеросал, метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, бутилпарабен, изобутилпарабен, бензилпарабен, сорбиновую кислоту и сорбат калия.

Предпочтительно композиция в соответствии с изобретением не содержит каких-либо хелатирующих средств, таких как EDTA или ее натриевая или кальциевая соли. Тем не менее, композиция в соответствии с изобретением может содержать цитратный буфер и в этих условиях лимонная кислота и ее соли рассматриваются как буфер, а не как хелатирующее средство, хотя известно, что лимонная кислота и ее соль также имеет определенную степень хелатирующей способности.

Предпочтительно композиция в соответствии с изобретением не содержит каких-либо антиоксидантов. Примеры антиоксидантов, которые предпочтительно не содержатся в композиции в соответствии с изобретением, включают, но не ограничиваются только ими

пропил, октил и додецил-сложные эфиры галлиевой кислоты,
бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ),
аскорбиновую кислоту, аскорбат натрия,
монотиоглицерин,
метабилизульфит калия или натрия,
пропионовую кислоту,
пропилгаллат,
натрий бисульфит, натрий сульфит и
токоферолы или витамин Е.

Предпочтительно композиция в соответствии с изобретением не содержит ни какого-либо консерванта, ни какого-либо антиоксиданта.

В предпочтительном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением по существу состоит из тапентадола, буфера, изотонизирующего средства и воды.

Особенно предпочтительные варианты осуществления A¹-A⁸ композиции в соответствии с изобретением обобщены в таблице, представленной далее в настоящей заявке:

	A ¹	A ²	A ³	A ⁴
Тапентадол [мг/мл]	1,0±0,8	1,0±0,7	1,0±0,6	1,0±0,5
буфер [мас. %]	0,032±0,030	0,032±0,026	0,032±0,024	0,032±0,020
хлорид натрия [мас. %]	0,848±0,800	0,848±0,700	0,848±0,600	0,848±0,500
вода [мас. %]	99,020±0,970	99,020±0,900	99,020±0,800	99,020±0,700
	A ¹	A ²	A ³	A ⁴
кислородное свободное пространство [%об. бар]	≤2,5%	≤2,4%	≤2,3%	≤2,2%
значение pH	5,0±1,0	5,0±0,9	5,0±0,8	5,0±0,7
	A ⁵	A ⁶	A ⁷	A ⁸
Тапентадол [мг/мл]	1,0±0,4	1,0±0,3	1,0±0,2	1,0±0,1
буфер [мас. %]	0,032±0,016	0,032±0,012	0,032±0,008	0,032±0,004
хлорид натрия [мас. %]	0,848±0,400	0,848±0,300	0,848±0,200	0,848±0,100
вода [мас. %]	99,020±0,600	99,020±0,500	99,020±0,400	99,020±0,300
кислородное свободное пространство [%об. бар]	≤2,1%	≤2,1%	≤2,0%	≤2,0%
значение pH	5,0±0,6	5,0±0,6	5,0±0,5	5,0±0,5

Предпочтительно композиция в соответствии с изобретением имеет титрационную кислотность не более чем 1,8 ммоль/л, более предпочтительно не более чем 1,7 ммоль/л, также более предпочтительно не более чем 1,6 ммоль/л, еще более предпочтительно не более чем 1,5 ммоль/л и наиболее предпочтительно не более чем 1,4 ммоль/л.

Предпочтительно композиция в соответствии с изобретением имеет титрационную кислотность в диапазоне от 1,0 до 1,8 ммоль/л, более предпочтительно 1,4 до 1,8 ммоль/л. В особенности у пациентов детского возраста титрационная кислотность является важным параметром с учетом небольшого объема циркулирующей крови.

Предпочтительно титрационную кислотность определяют при парциальном давлении CO₂ 0 мм рт. ст. в атмосфере аргона при 37°C. При титровании композиции в соответствии с изобретением в этих условиях с 0,01 М NaOH вплоть до конечной точки pH 7,4.

В предпочтительном варианте осуществления, в частности, если композиция имеет значение pH в диапазоне 5,0±0,5, то титрационная кислотность предпочтительно находится в диапазоне 1,20±0,20 ммоль/л, более предпочтительно 1,20±0,10 ммоль/л.

В другом предпочтительном варианте осуществления, в частности, если композиция имеет значение pH в диапазоне 4,5±0,5, то титрационная кислотность предпочтительно находится в диапазоне 1,60±0,20 ммоль/л, более предпочтительно 1,60±0,10 ммоль/л.

Для соответствия требованиям высокого качества для инфузионных и инъекционных растворов соответственно композиция должна проявлять физиологически приемлемую осмолярность и физиологически приемлемое pH.

Изотонический раствор хлорида натрия (солевой) содержит, например, 0,9 мас. % хлорида натрия и проявляет осмолярность 0,308 осмоль/л, которая близка к осмолярности крови.

Предпочтительно композиция имеет осмолярность по меньшей мере 0,20 или по меньшей мере 0,22 осмоль/л, более предпочтительно по меньшей мере 0,23 осмоль/л, также более предпочтительно по меньшей мере 0,24 осмоль/л, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,25 осмоль/л, наиболее предпочтительно по меньшей мере 0,26 осмоль/л и в особенности по меньшей мере 0,27 осмоль/л.

Предпочтительно композиция имеет осмолярность не более чем 0,36 осмоль/л, более предпочтительно не более чем 0,34 осмоль/л, также более предпочтительно не более чем 0,32 осмоль/л, еще более предпочтительно не более чем 0,31 осмоль/л, наиболее предпочтительно не более чем 0,30 осмоль/л и в особенности не более чем 0,29 осмоль/л.

В предпочтительных вариантах осуществления композиция имеет осмолярность 0,28±0,08 осмоль/л, более предпочтительно 0,28±0,06 осмоль/л, также более предпочтительно 0,28±0,04 осмоль/л, еще более предпочтительно 0,28±0,03 осмоль/л, наиболее предпочтительно 0,28±0,02 осмоль/л, и в особенности 0,28±0,01 осмоль/л.

Другой аспект изобретения относится к контейнеру, который содержит фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением, где контейнер представляет собой предпочтительно закрытый и герметический контейнер. Все предпочтительные варианты осуществления, которые были определены выше для композиции в соответствии с изобретением, аналогично также применяются и для контейнера в соответствии с изобретением.

Контейнер в соответствии с изобретением содержит определенный объем композиции в соответствии с изобретением, который адаптирован для парентерального введения пациенту. Так как водная композиция в соответствии с изобретением типично представляет собой жидкость, то предпочтительно она обеспечивается в контейнере. Перед парентеральным введением композицию в соответствии с изобре-

нием удаляют полностью (однократная доза) или частично (многократная доза) из контейнера.

Предпочтительно контейнер представляет собой стеклянную ампулу. Предпочтительно контейнер изготовлен из стекла качества I, которое удовлетворяет требованиям Европейской Фармакопеи для парентеральных препаратов.

Предпочтительно контейнер содержит композицию в качестве жидкой фазы и газообразную фазу в свободном пространстве выше жидкой фазы, где газообразная фаза имеет содержание молекулярного кислорода не более чем 2,5 об.% бар, более предпочтительно не более чем 2,4 об.% бар, также более предпочтительно не более чем 2,3 об.% бар, еще более предпочтительно не более чем 2,2 об.% бар, еще более предпочтительно не более чем 2,1 об.% бар и наиболее предпочтительно не более чем 2,0 об.% бар. В предпочтительных вариантах осуществления, при данных условиях, газообразная фаза предпочтительно имеет содержание молекулярного кислорода не более чем 1,8 об.% бар, более предпочтительно не более чем 1,6 об.% бар, также более предпочтительно не более чем 1,4 об.% бар, еще более предпочтительно не более чем 1,2 об.% бар, еще более предпочтительно не более чем 1,0 об.% бар и наиболее предпочтительно не более чем 0,8 об.% бар.

Контейнер в соответствии с изобретением может содержать одну дозу тапентадола или может содержать несколько доз. Для целей настоящего описания "несколько доз" предпочтительно обозначает, что контейнер охватывает более одной дозированной единицы.

В предпочтительном варианте осуществления контейнер содержит композицию в соответствии с изобретением в количестве, превышающем однократно вводимую дозу (дозированную единицу). В этих условиях, контейнер содержит множественные дозируемые единицы, то есть используется больше одного введения, предпочтительно путем инъекции.

Например, если контейнер содержит инъекционный раствор для многократного дозирования, то его суммарный объем больше объема, который типично вводят за один раз. Вместо этого, инъекционный раствор для многократного дозирования скорректирован для разделения на множество дозируемых единиц, которые будут вводить с интервалами для лечения, типично охватывающими несколько дней. Индивидуальные дозируемые единицы предпочтительно могут быть отделены от многократной дозируемой единицы с помощью шприца. Типичным примером контейнера в соответствии с изобретением, который содержит множественные дозируемые единицы, является предпочтительно стерильный стеклянный контейнер, закрытый перегородкой. Указанный стеклянный контейнер содержит объем фармацевтической композиции, значительно превышающий индивидуальный объем индивидуальной дозируемой единицы, которая предназначена для однократного введения пациенту. Например, если контейнер имеет общий объем 250 мл и прописанная дозируемая единица составляет 25 мл один раз в сутки, в день 1 интервала лечения пациент отбирает 25 мл, таким образом 225 мл остается в контейнере; в день 2 интервала лечения пациент отбирает другие 25 мл, таким образом 200 мл остается в контейнере; и так далее, до дня 10 все количество отбирается пациентом.

Предпочтительно контейнер содержит по меньшей мере 2, более предпочтительно по меньшей мере 3, еще более предпочтительно по меньшей мере 5, еще более предпочтительно по меньшей мере 10, наиболее предпочтительно по меньшей мере 12 и в особенности по меньшей мере 15 индивидуальных дозируемых единиц.

В другом предпочтительном варианте осуществления контейнер содержит однократную дозируемую единицу, то есть только одну индивидуальную дозируемую единицу. При таких обстоятельствах, контейнер предпочтительно содержит от 1,0 до 3,0 мл композиции.

Предпочтительно индивидуальные дозируемые единицы имеют объем 0,25-3,0 мл, более предпочтительно 0,5-2,75 мл, также более предпочтительно 0,75-2,5 мл и наиболее предпочтительно 1,0-2,0 мл.

В предпочтительном варианте осуществления индивидуальные дозируемые единицы имеют объем $1,0 \pm 0,9$ мл, более предпочтительно $1,0 \pm 0,75$ мл, также более предпочтительно $1,0 \pm 0,5$ мл, еще более предпочтительно $1,0 \pm 0,4$ мл, еще более предпочтительно $1,0 \pm 0,2$ мл, наиболее предпочтительно $1,0 \pm 0,15$ мл и в особенности $1,0 \pm 0,1$ мл.

В другом предпочтительном варианте осуществления индивидуальные дозируемые единицы имеют объем $2,0 \pm 0,9$ мл, более предпочтительно $2,0 \pm 0,75$ мл, также более предпочтительно $2,0 \pm 0,5$ мл, еще более предпочтительно $2,0 \pm 0,4$ мл, еще более предпочтительно $2,0 \pm 0,2$ мл, наиболее предпочтительно $2,0 \pm 0,15$ мл и в особенности $2,0 \pm 0,1$ мл.

В еще другом предпочтительном варианте осуществления индивидуальные дозируемые единицы имеют объем $3,0 \pm 0,9$ мл, более предпочтительно $3,0 \pm 0,75$ мл, также более предпочтительно $3,0 \pm 0,5$ мл, еще более предпочтительно $3,0 \pm 0,4$ мл, еще более предпочтительно $3,0 \pm 0,2$ мл, наиболее предпочтительно $3,0 \pm 0,15$ мл и в особенности $3,0 \pm 0,1$ мл.

Одна или несколько индивидуальных дозируемых единиц, которые содержатся в контейнере, могут быть приспособлены для введения один, два, три, четыре раза, пять, шесть раз или еще более часто, обязательно с одинаковыми временными интервалами.

Композиция, которая содержится в контейнере, также может быть приспособлена для продолжительного введения, предпочтительно путем инфузии. Предпочтительно композиция, которая содержится

в контейнере, адаптирована для продолжительного введения в течение по меньшей мере 30 или 45 мин, более предпочтительно в течение по меньшей мере 1 или 2 ч, также более предпочтительно в течение по меньшей мере 3 или 4 ч, еще более предпочтительно в течение по меньшей мере 6 или 8 ч, наиболее предпочтительно в течение по меньшей мере 10 ч и в особенности в течение по меньшей мере 12 ч.

Тапентадол вводят в терапевтически эффективном количестве. Количество, которое составляет терапевтически эффективное количество, изменяется в зависимости от состояния, подвергаемого лечению, тяжести указанного состояния и пациента, подвергаемого лечению.

Предпочтительно количество тапентадола, которое содержится в индивидуальной дозируемой единице, предпочтительно находится в диапазоне от 0,2 до 0,6 мг/кг веса тела.

В предпочтительном варианте осуществления количество тапентадола, которое содержится в индивидуальной дозируемой единице, предпочтительно находится в диапазоне от 10 до 250 мг, более предпочтительно находится в диапазоне от 15 до 200 мг, также более предпочтительно находится в диапазоне от 20 до 150 мг, еще более предпочтительно находится в диапазоне от 30 до 130 мг, наиболее предпочтительно находится в диапазоне от 40 до 115 мг и в особенности находится в диапазоне от 50 до 100 мг.

В другом предпочтительном варианте осуществления количество тапентадола, которое содержится в индивидуальной дозируемой единице, предпочтительно находится в диапазоне от 0,1 до 60 мг, более предпочтительно находится в диапазоне от 0,1 до 55 мг, также более предпочтительно находится в диапазоне от 0,2 до 50 мг.

Предпочтительно контейнер в соответствии с изобретением содержит тапентадол в количестве в диапазоне от 1,00 до 3,00 мг на основании веса свободного основания тапентадола.

Предпочтительно суточная доза тапентадола составляет не более чем 250 мг, более предпочтительно не более чем 225 мг, еще более предпочтительно не более чем 200 мг, также более предпочтительно не более чем 175 мг и в особенности не более чем 150 мг.

Предпочтительно суточная доза тапентадола составляет по меньшей мере 15 мг, более предпочтительно по меньшей мере 20 мг, еще более предпочтительно по меньшей мере 25 мг, также более предпочтительно по меньшей мере 30 мг, наиболее предпочтительно по меньшей мере 35 мг и в особенности по меньшей мере 40 мг.

Композиция в соответствии с изобретением, в частности, когда она содержится в контейнере в соответствии с изобретением, имеет чрезвычайно хороший срок хранения и стабильность при хранении. Таким образом, предпочтительно композиция в соответствии с изобретением стабильна при хранении.

Предпочтительно композиция в соответствии с изобретением стабильна при хранении в условиях ускоренного хранения при 40°C и 75% относительной влажности в течение по меньшей мере 3 месяца, более предпочтительно по меньшей мере 6 месяцев. Предпочтительно критерии стабильности устанавливаются в соответствии с Европейской Фармакопеей и указаниями ЕМЕА соответственно предпочтительно в соответствии с реакцией, которая вступила в силу с марта 2015 г.

В предпочтительных вариантах осуществления, значение рН композиции после хранения в условиях ускоренного хранения при 40°C и 75% относительной влажности в течение по меньшей мере 3 месяца, более предпочтительно по меньшей мере 6 месяцев, отличается относительно не более чем на $\pm 0,4$ рН единицы, более предпочтительно не более чем на $\pm 0,3$ рН единицы, более предпочтительно не более чем на $\pm 0,2$ рН единицы, от исходного значения рН композиции перед хранением.

Предпочтительно композиция бесцветна перед хранением и после хранения в условиях ускоренного хранения при 40°C и 75% относительной влажности в течение по меньшей мере 3 месяца, более предпочтительно по меньшей мере 6 месяцев. Предпочтительно композиция бесцветна перед хранением и во время/после хранения, в особенности во время/после периода хранения более чем три месяца, предпочтительно более чем 6 месяцев, более предпочтительно более чем 12 месяцев, наиболее предпочтительно по меньшей мере в течение 24 месяцев.

В предпочтительных вариантах осуществления, композиция имеет содержание продуктов разложения тапентадола после хранения в условиях ускоренного хранения при 40°C и 75% относительной влажности в течение по меньшей мере 3 месяца, более предпочтительно по меньшей мере 6 месяцев, не более чем 1,0 мас.%, более предпочтительно не более чем 0,9 мас.%, также более предпочтительно не более чем 0,8 мас.%, еще более предпочтительно не более чем 0,7 мас.%, еще более предпочтительно не более чем 0,6 мас.%, и наиболее предпочтительно не более чем 0,5 мас.%, относительно общего содержания тапентадола, который изначально содержался в композиции перед хранением и на основании веса свободного основания тапентадола. Продукты разложения тапентадола предпочтительно анализируют с помощью ВЭЖХ.

Для целей настоящего описания, может быть дополнительное отличие между сроком хранения и сроком годности после вскрытия упаковки. Срок хранения предпочтительно относится к стабильности при хранении запечатанного контейнера. Срок годности после вскрытия упаковки предпочтительно относится к хранению контейнера, содержащего препарат с множественными дозируемыми единицами, который был использован впервые. Типично, срок хранения препарата с множественными дозируемыми единицами значительно больше, чем его срок годности после вскрытия упаковки. Предпочтительно кри-

терии стабильности устанавливаются в соответствии с Европейской Фармакопеей и указаниями ЕМЕА соответственно предпочтительно в соответствии с реакцией, которая вступила в силу с марта 2015 г.

Предпочтительно композиция в соответствии с изобретением, в частности, которая содержится в контейнере в соответствии с изобретением, проявляет срок хранения в условиях окружающей среды по меньшей мере 6 месяцев, более предпочтительно по меньшей мере 12 месяцев, также более предпочтительно по меньшей мере 15 месяцев, еще более предпочтительно по меньшей мере 18 месяцев, наиболее предпочтительно по меньшей мере 21 месяцев и в особенности по меньшей мере 24 месяцев.

Предпочтительно композиция в соответствии с изобретением, в частности, которая содержится в контейнере в соответствии с изобретением, обеспечивается в виде препарата с множественными дозируемыми единицами, который проявляет срок годности после вскрытия упаковки в условиях окружающей среды по меньшей мере 1 неделю, более предпочтительно по меньшей мере 2 недели, также более предпочтительно по меньшей мере 3 недели, еще более предпочтительно по меньшей мере 4 недели, наиболее предпочтительно по меньшей мере 5 недель и в особенности по меньшей мере 6 недель.

Неожиданно было обнаружено, что даже при сравнительно низких концентрациях тапентадола значение рН и содержание молекулярного кислорода можно контролировать таким образом, что может быть уменьшены нежелательные реакции разложения тапентадола. Для стабилизации не нужны дополнительные вспомогательные вещества.

Предпочтительно композиция в соответствии с изобретением проявляет противомикробную устойчивость, соответствуя требованиям Европейской Фармакопеи, предпочтительно в ее версии для 2010 г. Предпочтительно противомикробная устойчивость достигается по отношению к *S. aureus*, *Ps. Aeruginosa*, *S. spp.*, *C. albicans*, и/или *A. niger*, предпочтительно удовлетворяя требования логарифмического уничтожения (микроорганизмов) 1, предпочтительно 3 через 7 и отсутствия повышения через 28 дней. В особенно предпочтительном варианте осуществления противомикробная устойчивость достигается по отношению к бактериям, удовлетворяя требования логарифмического уничтожения (микроорганизмов) 3 через 14 дней и по отношению к плесневым грибам и дрожжам логарифмического уничтожения (микроорганизмов) 1 через 14 дней.

Композиция в соответствии с изобретением, в частности, которая содержится в контейнере в соответствии с изобретением, проявляет чрезвычайно хорошую способность выдерживать автоклавную обработку, то есть она может подвергаться автоклавированию в подходящих условиях в течение подходящего периода времени, не вызывая существенного распада тапентадола в типично жестких условиях автоклавирования. Предпочтительно композиция стабильна при автоклавировании и предпочтительно проявляет неизменное значение рН при автоклавировании.

Предпочтительно композиция стабильна при автоклавировании в течение 20 мин при 121°C и 2 бар. Предпочтительно композиция стабильна при автоклавировании в течение 20 мин при 121°C и 2 бар и предпочтительно проявляет неизменное значение рН при автоклавировании в этих условиях.

Предпочтительно критерии стабильности устанавливаются в соответствии с Европейской Фармакопеей и указаниями ЕМЕА соответственно предпочтительно в соответствии с реакцией, которая вступила в силу с марта 2015 г.

В предпочтительных вариантах осуществления композиция в соответствии с изобретением, в частности, которая содержится в контейнере в соответствии с изобретением, имеет содержание продуктов разложения тапентадола после автоклавирования не более чем 0,05 мас.%, более предпочтительно не более чем 0,04 мас.%, и наиболее предпочтительно не более чем 0,03 мас.% относительно общего содержания тапентадола, который изначально содержался в композиции перед автоклавированием и на основании веса свободного основания тапентадола.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением предназначена для применения для лечения боли.

Таким образом, в дальнейшем аспекте изобретение относится к способу лечения боли, который включает парентеральное введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции в соответствии с изобретением, как описано выше, которая может быть обеспечена в контейнере в соответствии с изобретением, как описано выше, субъекту, который в этом нуждается.

Более того, изобретение также относится к применению тапентадола или его физиологически приемлемой соли для приготовления фармацевтической композиции в соответствии с изобретением, как описано выше, или контейнера, содержащего фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением, как описано выше, для лечения боли. Предпочтительно тапентадол применяют в виде полиморфной формы А гидрохлорида тапентадола. Форма А гидрохлорида тапентадола известна из уровня техники. В этом отношении можно привести ссылку, например, на US 2007/0213405. Форма А предпочтительно характеризуется проявлением по меньшей мере одной или нескольких линий рентгенограммы (значения 2-тета) на порошковой рентгенограмме при измерении с использованием Cu K α излучения, выбранных из перечня, который включает 15,1 \pm 0,2, 16,0 \pm 0,2, 18,9 \pm 0,2, 20,4 \pm 0,2, 22,5 \pm 0,2, 27,3 \pm 0,2, 29,3 \pm 0,2 и 30,4 \pm 0,2.

Боль может представлять собой либо хроническую боль или острую боль. Предпочтительной явля-

ется острая боль.

Предпочтительно боль выбирают из группы, включающей воспалительную боль, невропатическую боль, висцеральную боль, родовую боль, раковую боль, периоперационную и постоперационную боль.

В предпочтительном варианте осуществления боль представляет собой раковую боль, предпочтительно невропатическую боль, индуцированную злокачественным новообразованием, включая невропатическую боль как непосредственный результат злокачественного новообразования на периферических нервах, или как побочный эффект химиотерапии, хирургии или лучевой терапии.

В другом предпочтительном варианте осуществления боль представляет собой периоперационную или постоперационную (постхирургическую) боль.

В еще другом предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением предназначена для применения для устранения критической боли.

Предпочтительно композиция в соответствии с изобретением предназначена для применения для лечения боли у млекопитающих. Предпочтительно млекопитающие представляют собой людей.

Предпочтительно люди представляют собой пациентов детского возраста.

Для целей настоящего описания пациенты детского возраста предпочтительно включают недоношенных новорожденных, новорожденных, грудничков, детей в возрасте до 2-х лет включительно, детей дошкольного и школьного возраста. Предпочтительно верхним возрастным пределом для пациентов детского возраста является возраст 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16 или 17 лет. Предпочтительно нижний предел веса тела для пациентов детского возраста составляет 30 или 25 кг, более предпочтительно 20 или 15 кг, также более предпочтительно 10 или 7,5 кг, еще более предпочтительно 5 или 3 кг, наиболее предпочтительно 2 или 1 кг и в особенности 500 г.

В предпочтительном варианте осуществления композиция адаптирована для парентерального введения детям, имеющим вес тела 10-15 кг, 16-20 кг, 21-25 кг, 26-30 кг, 31-35 кг, 36-40 кг и/или 41-45 кг. В другом предпочтительном варианте осуществления композиция адаптирована для парентерального введения новорожденным или детям, имеющим вес тела ниже 0,5 кг, 0,6-0,9 кг, 1,0-1,9 кг, 2,0-2,9 кг, 3,0-3,9 кг, 4,0-4,9 кг, 5,0 до 5,9 кг, 6,0-8,0 кг и/или 8,1-9,9 кг.

В предпочтительном варианте осуществления пациенты детского возраста представляют собой новорожденных. Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением предназначена для применения для лечения острой боли у новорожденных.

В другом предпочтительном варианте осуществления пациенты детского возраста представляют собой недоношенных новорожденных. Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением предназначена для применения для лечения острой боли у недоношенных новорожденных.

Предпочтительно композиция в соответствии с изобретением, в частности, которая содержится в контейнере в соответствии с изобретением, представляет собой парентеральный препарат, выбранные из группы, включающей инъекционные растворы, инъекционные суспензии, инфузионные растворы, инфузионные суспензии, и депо-препараты, такие как депо-инъекционные растворы, депо-инъекционные суспензии, импланты и инфузионные насосы.

По сравнению с пероральными препаратами парентеральные препараты имеют несколько преимуществ, в особенности, если пациентом являет ребенок или имеет проблемы с проглатыванием. Их можно точно дозировать, например, в соответствии с весом тела пациентов, что может быть чрезвычайно важно у пациентов детского возраста. Более того, их можно вводить путем инфузии длительно в течение продолжительного периода времени (например, 24 ч), например, с помощью инфузионного насоса.

В предпочтительном варианте осуществления парентеральный препарат в соответствии с изобретением представляет собой инфузионный раствор или инфузионную суспензию.

В другом предпочтительном варианте осуществления парентеральный препарат представляет собой инъекционный раствор или инъекционную суспензию, который предпочтительно представляет собой однократную дозируемую форму или многократно дозируемую форму. Многократно дозируемые инъекционные растворы предпочтительно содержатся в инъекционном флаконе, в то время как однократные дозируемые формы предпочтительно содержатся в одноразовом шприце.

В еще другом предпочтительном варианте осуществления парентеральный препарат представляет собой имплантируемое устройство, такое как имплантируемый инфузионный насос.

В предпочтительном варианте осуществления парентеральный препарат в соответствии с изобретением представляет собой депо-препарат (препарат с замедленным высвобождением).

Предпочтительно депо-препарат представляет собой инфузионный раствор или инфузионную суспензию, предпочтительно адаптированный для внутримышечного или подкожного введения.

Предпочтительно депо-препарат также содержит наполнители, увеличивающие вязкость, такие как метилцеллюлоза, желатин и поливидон (поливинилпирролидон), предпочтительно имеющий молекулярный вес не более чем 40 кг/моль. Путем выбора подходящего типа и подходящего количества наполнителя, усиливающего вязкость, можно оказывать влияние на депо-эффект депо-препарата.

Предпочтительно депо-препарат способен высвобождать лекарственное средство в течение периода времени по меньшей мере 12 или 14 ч, более предпочтительно по меньшей мере 16 или 18 ч, также более предпочтительно по меньшей мере 20 ч, еще более предпочтительно по меньшей мере 24 ч, наиболее

предпочтительно по меньшей мере 36 ч и в особенности по меньшей мере 48 ч.

Депо-препарат предпочтительно вводят для применения для лечения острой боли и/или послеоперационной боли.

В предпочтительном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением, в частности, которая содержится в контейнере в соответствии с изобретением, адаптирована для местного введения. В этом отношении местное введение включает каждое введение композиции в участок, который идентичен участку нарушения и/или, по меньшей мере, расположен близко к нему. Особенно задачей местного введения является доставка тапентадола непосредственно в желательный участок действия, избегая, таким образом, системных побочных эффектов. При таких обстоятельствах системная концентрация тапентадола предпочтительно поддерживается на уровне субтерапевтической концентрации; то есть в период лечения системная концентрация тапентадола никогда не достигает уровня, который необходим для проявления терапевтического эффекта, когда лекарственное средство вводят только системно.

В другом предпочтительном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением, в частности, которая содержится в контейнере в соответствии с изобретением, адаптирована для системного введения. В этом варианте осуществления введения композиции предпочтительно осуществляют для индуцирования системного действия тапентадола.

Композиция в соответствии с изобретением адаптирована для парентерального введения, предпочтительно путем инъекции или инфузии.

Композиция в соответствии с изобретением адаптирована для парентерального введения тапентадола. Парентеральное введение может осуществляться путем инфузии или инъекции.

Инфузионные растворы или суспензии могут вводиться непрерывно, прерывисто или контролироваться пациентом. Для введения, можно использовать инфузионные устройства, такие как имплантируемые инфузионные насосы, неимплантируемые инфузионные насосы и спинальные насосы.

Введение композиции может осуществляться внутримышечно, внутривенно, подкожно, эпидурально, интратекально, интраспинально и/или интрацеребровентрикулярно. Особенно предпочтительным является внутривенное введение.

В предпочтительном варианте осуществления введение осуществляют интраспинально, либо интратекально или эпидурально, предпочтительно путем инфузии. Интраспинальное введение является особенно подходящим для лечения боли, выбранной из периоперационной боли, послеоперационной боли, родовой боли и раковой боли. Доза интраспинального введения может контролироваться с помощью инфузионного насоса, либо пациентом или путем выбора подходящей постоянной или прерывистой скорости инфузии.

В другом предпочтительном варианте осуществления введения осуществляют внутримышечно, внутривенно или подкожно. Этот тип введения является особенно предпочтительным для местного или регионального лечения боли в дистальных конечностях.

Депо-препараты предпочтительно вводят внутримышечно или подкожно.

Другой аспект изобретения относится к способу приготовления фармацевтической композиции в соответствии с изобретением или контейнера в соответствии с изобретением, соответственно где способ включает стадию (а) приготовления смеси, которая содержит тапентадол или его физиологически приемлемую соль, воду и буфер.

В предпочтительном варианте осуществления тапентадол применяют в виде полиморфной формы А гидрохлорида тапентадола, которая предпочтительно характеризуется проявлением по меньшей мере одной или нескольких линий рентгенограммы (значения 2-тета) на порошковой рентгенограмме при измерении с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранных из перечня, который включает $15,1\pm 0,2$, $16,0\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $20,4\pm 0,2$, $22,5\pm 0,2$, $27,3\pm 0,2$, $29,3\pm 0,2$ и $30,4\pm 0,2$.

Предпочтительно во время приготовления композиции в соответствии с изобретением и контейнера в соответствии с изобретением, соответственно промежуточные смеси, которые получают после стадий способа, продувают инертным газом, предпочтительно азотом, для освобождения от растворенного кислорода и для избегания захвата кислорода с атмосферы газа выше композиции.

Предпочтительно стадия (а) способа в соответствии с изобретением включает подстадию, относящуюся к добавлению каждого компонента к композиции, где подстадия включает добавление, растворение/смешивание и продувание инертным газом, предпочтительно азотом.

Таким образом, стадия (а) способа в соответствии с изобретением предпочтительно включает

подстадию (a_1) обеспечения водой для инъекции и продувания инертным газом;

подстадию (a_2) добавления буфера, предпочтительно дигидрата цитрата натрия, растворения и продувания инертным газом;

подстадию (a_3) добавления тапентадола, предпочтительно гидрохлорида тапентадола, растворения и продувания инертным газом;

подстадию (a_4) добавления изотонизирующего средства, предпочтительно хлорида натрия, растворения и продувания инертным газом;

подстадию (a_5) добавления кислоты, предпочтительно соляной кислоты, смешивания и продувания

инертным газом и

подстадию (а₆) дополнительного добавления воды для инъекции, смешивания и продувания инертным газом.

Подстадии (а₁)-(а₆) можно осуществлять в указанном порядке или в любом другом порядке.

Предпочтительно способ в соответствии с изобретением включает одну или несколько дополнительных стадий, выбранных из группы, включающей:

(б) продувание смеси инертным газом; и/или

(в) фильтрование смеси через фильтр предпочтительно со средним размером пор не более чем 1,0 мкм, более предпочтительно не более чем 0,5 мкм, также более предпочтительно не более чем 0,2 мкм; и/или

(г) заполнение смеси в подходящий контейнер, предпочтительно в стеклянную ампулу; и/или

(д) автоклавирование смеси при повышенной температуре и повышенном давлении предпочтительно при 121°C и 2 бар в течение по меньшей мере 20 мин.

Предпочтительно стадии (б)-(г) и/или (д) осуществляют в алфавитном порядке.

Изобретение также относится к композиции или контейнеру, которую(ый) получают с помощью способа в соответствии с изобретением, как описано выше.

Другой аспект изобретения относится к набору, содержащему контейнер в соответствии с изобретением, как описано выше, и упаковку, где контейнер упакован с помощью упаковки. Контейнер может рассматриваться как первичная упаковка композиции, в то время как упаковка может рассматриваться как вторичная упаковка указанной первичной упаковки.

Таким образом, если композиция в соответствии с изобретением содержится в контейнере, таком как стеклянная ампула, то указанный контейнер предпочтительно также упакован в упаковку. Предпочтительно упаковка содержит напечатанную информацию и/или имеет защиту от воздействия света.

Предпочтительно упаковка сделана с материала, который непроницаем для видимого света.

Предпочтительно упаковка является одноразовой. Подходящие упаковочные материалы известны квалифицированному специалисту в данной области техники и включают, но не ограничиваются только ими, бумагу, картон, пластмассы и металлическую фольгу. Предпочтительно упаковка содержит или по существу состоит из картона.

Предпочтительно композиция, которая содержится в контейнере и упакована с помощью упаковки, является фотостабильной.

В предпочтительных вариантах осуществления содержание продуктов разложения тапентадола в композиции после подвергания набора воздействию УФ-излучения в течение 24 ч при 540 Вт·ч/м² и освещении 1320 клк×ч составляет не более чем 0,05 мас.%, более предпочтительно не более чем 0,04 мас.% и наиболее предпочтительно не более чем 0,03 мас.% относительно общего содержания тапентадола, который изначально содержался в композиции перед подверганием композиции воздействию УФ-излучения и на основании веса свободного основания тапентадола.

Другой аспект изобретения относится к применению тапентадола или его физиологически приемлемой соли для приготовления фармацевтической композиции в соответствии с изобретением, как описано выше, или контейнера в соответствии с изобретением, как описано выше. Предпочтительно тапентадол применяют в виде полиморфной формы А гидрохлорида тапентадола, которая предпочтительно характеризуется проявлением по меньшей мере одной или нескольких линий рентгенограммы (значения 2-тета) на порошковой рентгенограмме при измерении с использованием Cu K α излучения, выбранных из перечня, который включает 15,1±0,2, 16,0±0,2, 18,9±0,2, 20,4±0,2, 22,5±0,2, 27,3±0,2, 29,3±0,2 и 30,4±0,2.

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют изобретение, но никоим образом не должны рассматриваться как ограничивающие его объем.

Пример 1. Приготовление композиции и контейнера.

Следующую фармацевтическую композицию (50 л) приготавливали и затем заполняли в стеклянные ампулы (2,00 мл).

Количество	на ампулу	мас.%
Тапентадол HCl	2,33 мг	
Эквивалентный вес относительно свободного основания Тапентадола	2,00 мг	0,0997
дигидрат цитрата натрия	0,64 мг	0,0319
хлорид натрия	17,00 мг	0,8475
раствор соляной кислоты 1 н.	~ 2,18 мг	q. s.
раствор гидроксида натрия 1 н.	q. s.	q. s.
вода	до 2,00 мл	
значение pH	5,0±0,5	
общий объем	2,00 мл	
Общий вес	2006 мг	

Воду для инъекций взвешивали в контейнере с нержавеющей стали и продували азотом. Дигидрат цитрата натрия взвешивали в подходящем контейнере и затем добавляли к воде для инъекций при продувании. Гидрохлорид тапентадола для парентерального применения взвешивали в подходящем контейнере.

нере и затем добавляли к раствору цитрата натрия при продувании азотом. Хлорид натрия взвешивали в подходящем контейнере и затем добавляли к раствору при продувании азотом.

Измеряли значение pH и доводили до 5,0 с помощью 1н. соляной кислоты. При необходимости, добавляли 1н. раствор гидроксида натрия для доведения pH до целевого значения. Оставшуюся воду добавляли к раствору при продувании азотом. Снова измеряли значение pH.

Раствор фильтровали, используя фильтр с порами 0,2 мкм (Fluorodyne® KA3DFLP1, поливинилиден фторид, Pall). Отфильтрованный раствор заполняли (фасовочно-укупорочная машина AFV 6015, Bausch & Strobel) в чистые (машина для промывки AWU 8000, Bausch & Strobel) и стерилизованные (стерилизационный туннель DST 8000, Bausch & Strobel) прозрачные стеклянные ампулы I типа, при этом продували азотом. Ампулы запечатывали путем процесса сварки и срезания (фасовочно-укупорочная машина AFV 6015, Bausch & Strobel).

Измеряли заполненный вес ампул и ампулы автоклавировали при 121°C, 2 бар в течение 20 мин (автоклав Belimed IV, Belimed). Ампулы мыли снаружи (машина для промывки DAR150, Seidenader), visually controlled (EISAI AIM 287, Eisai) и проверяли на герметичность под высоким напряжением (Densok HDB II, Nikka-Densok).

Таким образом полученные композиции в контейнерах были стабильными при автоклавировании и имели чрезвычайно хороший срок хранения.

Пример 2. Стабильность при хранении (pH, цвет, разложение тапентадола).

Фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением и сравнительную композицию приготавливали в соответствии с примером 1. Релевантная информация относительно этих двух композиций обобщена ниже в настоящей заявке:

	сравнительная	заявляемая
дигидрат цитрата натрия	0,15 мас. % (2,76 г в 18,46 кг)	0,03 мас. % (7,36 г в 23,07 кг)
pH диапазон согласно спецификации	6,0 до 7,5	4,5 до 5,5
содержание молекулярного кислорода в свободном пространстве		
- согласно спецификации	5% об. бар	2% об. бар
- измеренное		0,7% об. бар

Исследовали стабильность при хранении. Результаты обобщены в таблице ниже в настоящем описании.

Сравнительная композиция 1.

		цвет раствора	значение pH	чистота, Σ продукты разложения
начало	-	бесцветная	7,2	0,06%
1	25°C/60% о.в.	бесцветная	7,1	0,20%
	40°C/75% о.в.	бесцветная	7,1	0,58%
3	25°C/60% о.в.	бесцветная	7,5	0,38%
	30°C/75% о.в.	бесцветная	7,5	0,62%
	40°C/75% о.в.	Sample 1: BG7 Sample 2: <GG6, >GG7	7,7	1,51%
6	25°C/60% о.в.	бесцветная	7,5	0,51%
	30°C/75% о.в.	бесцветная	7,6	0,93%
	40°C/75% о.в.	GG4	7,6	2,88%
	40°C/75% о.в.			

Композиция в соответствии с изобретением 1.

		цвет раствора	значение pH	чистота, Σ продукты разложения
начало	-	бесцветная	5,2	н.о.
1	25°C/60% о.в.	бесцветная	5,2	н.о.
	40°C/75% о.в.	бесцветная	5,2	н.о.
3	25°C/60% о.в.	бесцветная	5,1	< 0,05%
	40°C/75% о.в.	бесцветная	5,2	< 0,05%
6	25°C/60% о.в.	бесцветная	5,0	
	40°C/75% о.в.	бесцветная	5,1	
9	25°C/60% о.в.	бесцветная	4,9	
12	25°C/60% о.в.	бесцветная	5,0	
18	25°C/60% о.в.	бесцветная	5,1	

Относительно цвета раствора, коды BG7, GG4, GG6 и GG7 относятся к атласу цветов Манселла T Color (Munsell Color Macbeth Division of Kollmorgen Instruments Corporation).

Пример 3. Стабильность при хранении (фотостабильность).

Композицию согласно изобретению в соответствии с примером 1 в прозрачных стеклянных ампулах объемом 2 мл (тип стекла I) (первичная упаковка) подвергали тесту на фотостабильность в соответствии с ICH Q1В исследованием цвета, прозрачности и распада (освещение при 250 Вт/м²). Облучение осуществляли вплоть до 24 ч, что соответствовало 540 Вт·ч/м² и 1320 клк×ч (ICH Q1В требования: не меньше чем 200 Вт·ч/м² и не меньше чем 1200 клк×ч). Параллельно, первичную упаковку помещали в картонную коробку в качестве вторичной упаковки.

Результаты эксперимента обобщены в таблице, представленной ниже в данном описании.

	0 ч	2 ч УФ 45 Вт- часов/м ² , осв 110 клк×ч	4 ч УФ 90 Вт- часов/м ² , осв 220 клк×ч	6 ч УФ 135 Вт- часов/м ² , осв 330 клк×ч	8 ч УФ 180 Вт- часов/м ² , осв 440 клк×ч	24 ч УФ 540 Вт-часов/м ² , осв 1320 клк×ч		24 ч Облу- чение на подо- коннике
упаковка	первичная	первичная	первичная	первичная	первичная	первичная	вторичная	первичная
цвет и прозрачность	прозрачный бесцветный раствор	-	-	-	-	прозрачный бесцветный раствор	-	-
Сумма продуктов распада	н.о.	н.о.	0,12	0,23	0,31	1,00	н.о.	0,25

н.о. = Не обнаруживается или ниже описанного порога;

- = тест не осуществляли.

Как показано с помощью вышеописанных данных, цвет не изменяется в течение 24 ч. Продукты распада повышаются. После облучения в течение 8 ч продукты распада все еще находятся в пределах спецификации, но выходят за пределы через 24 ч. Тем не менее, облучение в течение 24 ч во вторичной картонной коробочной упаковке не приводит к каким-либо изменениям по сравнению с начальным тестированием.

Дополнительно, раствор тапентадола 1 мг/мл для инъекций, упакованный в ампулы, подвергали в течение 4 дней суммарно 24 ч суточному облучению малой дозой на подоконнике для оценки совместимости между искусственным облучением и обычным дневным светом. Степень распада была сходной с 6-часовым искусственным облучением (УФ: 135 Вт·ч/м², освежение: 330 клк×ч). Тем не менее, вторичная упаковка обеспечивала достаточную защиту от света.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Водная фармацевтическая композиция для парентерального введения, которая содержит тапентадол или его физиологически приемлемую соль, где концентрация тапентадола находится в диапазоне от 0,10 до 8,00 мг/мл на основании веса свободного основания тапентадола и на основании общего объема композиции; и где значение pH композиции забуферено и находится в диапазоне от 4,0 до 6,0.

2. Композиция по п.1, где содержание молекулярного кислорода в композиции составляет не более чем 9,0 мг/л на основании общего объема композиции.

3. Композиция по п.2, где содержание молекулярного кислорода в композиции составляет не более чем 0,2 мг/л на основании общего объема композиции.

4. Композиция по любому из предыдущих пунктов, в которой при заполнении 2,0 мл композиции в закрытую стеклянную ампулу, имеющую внутренний объем 3,0 мл и содержащую чистый газообразный азот таким образом, что заполненная ампула содержит композицию в качестве жидкой фазы и газообразную фазу в свободном пространстве выше жидкой фазы, и предоставляется возможность газу, растворенному в жидкой фазе, и газу в газообразной фазе уравниваться, газообразная фаза имеет содержа-

ние молекулярного кислорода не более чем 2,5 об.% бар.

5. Композиция по любому из предыдущих пунктов, в которой значение рН находится в диапазоне от 4,5 до 5,5, в особенности перед и после автоклавирования.

6. Композиция по любому из предыдущих пунктов, которая содержит буфер, содержащий одно или несколько сопряженных оснований и одну или несколько сопряженных кислот, выбранных из группы, включающей цитрат, гидроцитрат, дигидроцитрат и лимонную кислоту.

7. Композиция по любому из предыдущих пунктов, которая содержит буфер, содержащий одно или несколько сопряженных оснований и одну или несколько сопряженных кислот и имеющий концентрацию в диапазоне от 0,015 до 0,055 мас.% на основании общего веса одного или нескольких сопряженных оснований и одной или нескольких сопряженных кислот и на основании общего веса композиции.

8. Композиция по любому из предыдущих пунктов, которая содержит буфер, содержащий одно или несколько сопряженных оснований и одну или несколько сопряженных кислот и имеющий концентрацию в диапазоне от 0,5 до 1,5 ммоль/л на основании общего содержания одного или нескольких сопряженных оснований и одной или нескольких сопряженных кислот и на основании общего объема композиции.

9. Композиция по любому из предыдущих пунктов, в которой концентрация тапентадола находится в диапазоне $1,0 \pm 0,5$ мг/мл на основании веса свободного основания тапентадола и на основании общего объема композиции.

10. Композиция по любому из предыдущих пунктов, которая имеет титрационную кислотность в диапазоне от 1,0 до 1,8 ммоль/л.

11. Композиция по любому из предыдущих пунктов, которая не содержит какого-либо антиоксиданта и/или хелатирующего агента.

12. Композиция по любому из предыдущих пунктов, которая не содержит какого-либо консерванта.

13. Композиция по любому из предыдущих пунктов для лечения боли.

14. Композиция по п.13, где боль лечат у пациентов-людей детского возраста.

15. Композиция по п.14, где пациенты-люди детского возраста являются новорожденными или недоношенными новорожденными.

