

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **028149**(13) **B1**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2017.10.31**

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

(21) Номер заявки  
**201600088**

(22) Дата подачи заявки  
**2012.03.02**

---

### (54) ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ТАПЕНТАДОЛА

---

(31) **61/449,317; 11003602.7**

(32) **2011.03.04; 2011.05.03**

(33) **US; EP**

(43) **2016.07.29**

(62) **201300990; 2012.03.02**

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

(72) Изобретатель:  
**Кристоф Томас (DE), Ингхельбрехт  
Сабине-Карине-Катрин, Эмбрехтс  
Роже-Каролус Аугуста (BE), Вульстен  
Эва, Шине Клаус, Шиллер Марк,  
Бломс-Функе Петра, Райнхольд  
Ульрих, Файль Ульрих (DE)**

(74) Представитель:  
**Веселицкая И.А., Кузенкова Н.В.,  
Веселицкий М.Б., Каксис Р.А.,  
Белоусов Ю.В., 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 фармацевтической композиции на водной основе для парентерального введения тапентадола или его физиологически приемлемой соли, имеющей значение pH, составляющее по меньшей мере 4,0. Указанная композиция дополнительно содержит буферный раствор, где буферный раствор получен из уксусной кислоты, лимонной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты или фосфорной кислоты. Настоящее изобретение также относится к фармацевтической лекарственной форме, содержащей указанную фармацевтическую композицию. Настоящее изобретение обеспечивает такую фармацевтическую лекарственную форму тапентадола, которая имеет преимущества над фармацевтическими лекарственными формами предшествующего уровня техники.

**028149 B1**

**028149 B1**

Изобретение относится к фармацевтической композиции на водной основе, подходящей для парентерального введения тапентадола или его физиологически приемлемой соли, имеющей значение pH, составляющее по меньшей мере 4,0, предпочтительно составляющее по меньшей мере 5,4.

Тапентадол представляет собой анальгетик центрального действия с двойным механизмом действия в качестве агониста  $\mu$ -опиоидного рецептора и в качестве ингибитора обратного захвата норэпинеффрина (см. T.M. Tzschentke и др. *Drugs of the future*, 2006, 12, 1053-1061). У людей аффинность тапентадола к рекомбинантно выработанному  $\mu$ -опиоидному рецептору является в 18 раз меньше, чем аффинность морфина. Однако клинические испытания показали облегчающее боль действие тапентадола, которое является только в два-три раза меньше, чем облегчающее боль действие морфина. Только немного уменьшенное анальгезирующее действие одновременно со сниженной в 18 раз аффинностью к рекомбинантному  $\mu$ -опиоидному рецептору показывает, что свойство тапентадола ингибировать перенос норадреналина также способствует его анальгетическому действию. Вследствие этого, можно предположить, что тапентадол обладает анальгетическим действием, подобным анальгетическому действию чистых агонистов  $\mu$ -опиоидных рецепторов, но при этом имеет меньше побочных эффектов, связанных с  $\mu$ -опиоидным рецептором. Соединение может быть применено в виде его свободного основания или в качестве соли или сольвата. Изготовление свободного основания является известным, например, из EP-A 693 475. Лекарственные формы тапентадола являются известными из предшествующего уровня техники, 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, а также US 2010-272815.

Однако указанные известные лекарственные формы, содержащие тапентадол, не являются удовлетворительными во всех отношениях и при этом существует потребность в фармацевтических лекарственных формах, которые имеют преимущества в сравнении с известными лекарственными формами. В частности, существует потребность в фармацевтических композициях, подходящих для парентерального введения тапентадола.

Устойчивость действующего вещества в конечном продукте является главной задачей для составителя рецептур лекарственных средств. Как правило, действующие вещества являются менее устойчивыми в водной среде, чем твердые лекарственные формы, и при этом является важным надлежащим образом стабилизировать и сохранить жидкие лекарственные формы на водной основе в качестве растворов, суспензий, а также эмульсий. В указанных продуктах могут возникать кислотно-основные реакции, кислотный или основной катализ, реакции окисления, а также реакции восстановления. Указанные реакции могут происходить по причине взаимодействий между действующим веществом и ингредиентами, взаимодействий между ингредиентами или взаимодействий между емкостью и продуктом. Для соединений, чувствительных к pH, любое из указанных взаимодействий может изменить значение pH и может стать причиной образования осадка.

Окислительные нестабильные действующие вещества или витамины, эфирные масла, а также почти все жиры и масла могут быть окислены в результате самоокисления. Такие реакции могут быть вызваны теплом, светом, пероксидами, или другими нестабильными соединениями или тяжелыми металлами, такими как медь или железо.

Действие следов металлов может быть минимизировано с помощью применения хелатообразующих агентов, таких как ЭДТК или его натриевых или кальциевых солей. Противоокислители могут замедлить или задержать окисление посредством быстрого вступления в реакцию со свободными радикалами, как только они образуются (подавление). Распространенные противоокислители включают пропил, октил и сложные додециловые эфиры галлиевой кислоты, бутилированный гидроксианизол (БГА), бутилированный гидрокситолуол (БГТ), аскорбиновую кислоту, аскорбат натрия, монотиоглицерин, метабисульфит калия или натрия, пропионовую кислоту, пропилгаллат, бисульфит натрия, сульфит натрия, а также токоферолы или витамин Е.

В дополнение к стабилизации фармацевтических препаратов против химического и физического разложения, жидкие и мягкие препараты, в особенности стандартные лекарственные препараты для многократного применения, обычно должны быть защищены от микробного заражения. В отличие от твердых препаратов, растворы, сиропы, эмульсии, а также суспензии на водной основе часто обеспечивают отличную среду для роста микроорганизмов, таких как плесенные грибы, дрожжи, а также бактерии (например, *Pseudomonas Aeruginosa*, *E. Coli*, *Salmonella* spp. *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*). Заражения указанными микроорганизмами может возникать во время изготовления или когда из стандартной лекарственной формы для многократного применения берут дозу. Рост микроорганизмов возникает тогда, когда в лекарственной форме присутствует достаточное количество воды.

Офтальмологические препараты и препараты для инъекционного применения традиционно стерилизуют с помощью обработки в автоклаве или фильтрации.

Однако многие из них требуют присутствия антимикробного консерванта для того, чтобы поддерживать стерильные условия на всем протяжении их указанного срока годности, в особенности в случае стандартных лекарственных препаратов для многократного применения.

Когда необходим консервант, то при его выборе учитывают несколько факторов, в частности учи-

тывают способ применения, будь то внутреннее, внешнее или офтальмологическое применение (для получения дополнительной информации можно сослаться, например, на Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21-е издание, Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

Многие жидкие и мягкие лекарственные формы, в особенности стандартные лекарственные формы для многократного применения, в качестве консервантов содержат парабы, например метилпарабен (метил-4-гидроксibenзоат) и пропилпарабен (пропил-4-гидроксibenзоат).

По причине многих вспомогательных веществ и добавок в фармацевтических лекарственных формах, рекомендуют, чтобы все ингредиенты были перечислены на емкости для того, чтобы снизить риски, с которыми сталкиваются гиперчувствительные пациенты, когда применяют указанные продукты.

Другие запущенные в серийное производство фармацевтические лекарственные формы содержат в качестве консерванта сорбиновую кислоту или ее калиевую соль (например, Mobilat®) или бензалкония хлорид. В последнее время, были отмечены побочные эффекты, возникающие в результате повреждения слизистой, вызванные бензалконием хлорида и сорбатом калия (см. C.Y. Ho и др. *Am J. Rhinol.* 2008, 22(2), 125-9). Поскольку описаны гиперчувствительные реакции консервантов при местной офтальмологической терапии, то четвертичные аммонии (бензалкония хлорид) в основном связаны с раздражающими токсическими реакциями, в то время как ртутьорганические соединения (тимеросал) и спирты (хлоробутанол) имеют высокую связь, соответственно, с аллергическими реакциями (см. J. Hong и др. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009, 9(5), 447-53). Парабы вовлечены во многие случаи контактной чувствительности, связанной с контактом кожи (см. M.G. Soni и др. *Food Chem Toxicol.* 2001, 39(6), 513-32), а также было отмечено, что они вызывают слабое эстрогенное действие (см. S. Oishi, *Food Chem Toxicol.* 2002, 40(12), 1807-13 и M.G. Soni и др. *Food Chem Toxicol.* 2005, 43(7), 985-015).

По причине указанных нежелательных побочных эффектов известных консервантов, является желательным обеспечить фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения тапентадола, которые демонстрируют надлежащий срок годности при отсутствии консервантов или, по меньшей мере, в присутствии сравнительно низкого их количества.

Задачей изобретения является обеспечение фармацевтических лекарственных форм тапентадола, которые имеют преимущества над фармацевтическими лекарственными формами предшествующего уровня техники. Фармацевтические лекарственные формы не должны иметь приведенных выше побочных эффектов от консервантов, таких как аллергические реакции, как это традиционно наблюдается в случае фармацевтических лекарственных форм, содержащих консерванты, и должны быть подходящими для парентерального введения тапентадола.

Указанная задача была достигнута с помощью объекта, выраженного в формуле изобретения.

Неожиданно было выявлено, что тапентадол как таковой демонстрирует консервирующие свойства и, таким образом, когда составляют сравнительно нестабильные композиции, в особенности жидкие или мягкие композиции на водной основе, то от консервантов можно полностью отказаться или, по меньшей мере, необходимо их присутствие в сравнительно низких количествах для того, чтобы достичь указанного срока годности.

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

Кроме того, неожиданно было выявлено, что комбинация интрацеребровентрикулярного введения и интратекального введения демонстрирует синергическое действие в случае лечения боли.

Первый аспект изобретения относится к фармацевтической композиции на водной основе, подходящей для парентерального введения тапентадола или его физиологически приемлемой соли, имеющей значение pH, составляющее по меньшей мере 4,0, предпочтительно составляющее по меньшей мере 4,5, более предпочтительно составляющее по меньшей мере 5,0, еще более предпочтительно составляющее по меньшей мере 5,4.

Для целей описания термин "тапентадол" включает свободное основание ((1R,2R)-3-(3-диметиламино-1-этил-2-метилпропил)фенола), так же как и любую его физиологически приемлемую соль, в особенности гидрохлорид ((1R,2R)-3-(3-диметиламино-1-этил-2-метилпропил)фенол гидрохлорид).

Таким образом, пока однозначно не указано иначе, термин "тапентадол" относится не только к свободному основанию, но также к любой его физиологически приемлемой соли. Кроме того, пока однозначно не указано иначе, все количества, состав и концентрации являются эквивалентами, которые относятся к тапентадолу в виде свободного основания.

Предпочтительно содержание тапентадола находится в пределах 0,0001-20,0 мас.%, более предпочтительно 0,001-15,0 мас.%, еще более предпочтительно 0,005-10 мас.%, еще дополнительно более предпочтительно 0,01-5,0 мас.%, наиболее предпочтительно 0,05-3,0 мас.% и, в частности, 0,1-2,0 мас.%, из расчета общей массы композиции.

В предпочтительном варианте осуществления содержание тапентадола находится в пределах 0,05-5 мас.%, более предпочтительно 0,1-4 мас.%, еще более предпочтительно 0,5-3,0 мас.%, еще дополнительно более предпочтительно 1,0-2,5 мас.%, наиболее предпочтительно 1,25-2,25 мас.% и, в частности, 1,5-2,0 мас.%, из расчета общей массы композиции.

В другом предпочтительном варианте осуществления содержание тапентадола находится в преде-

лах 0,001-2,5 мас.%, более предпочтительно 0,005-1,0 мас.%, еще более предпочтительно 0,01-0,75 мас.%, еще дополнительно более предпочтительно 0,025-0,5 мас.%, наиболее предпочтительно 0,05-0,25 мас.% и, в частности, 0,075-0,15 мас.%, из расчета общей массы композиции. В предпочтительном варианте осуществления содержание тапентадола находится в пределах 0,01-3,0 мас.%, более предпочтительно 0,05-2,8 мас.%, еще более предпочтительно 0,1-2,6 мас.%, еще дополнительно более предпочтительно 0,2-2,4 мас.%, наиболее предпочтительно 0,3-2,2 мас.% и, в частности, 0,4-2,0 мас.%, из расчета общей массы композиции.

Было выявлено, что антимикробное действие тапентадола, его консервирующее действие, зависит от значения pH. Таким образом, при заданном значении pH определенная минимальная концентрация тапентадола уже является достаточной для того, чтобы достичь желательного консервирующего действия, в то время как при другом значении pH уже другая минимальная концентрация тапентадола является необходимой для того, чтобы достичь того же консервирующего действия. Указанная минимальная концентрация для заданного значения pH может быть определена с помощью обычных опытов.

Предпочтительно концентрация тапентадола равняется или ниже 100 мг/мл, более предпочтительно равняется или ниже 75 мг/мл, еще более предпочтительно равняется или ниже 50 мг/мл, еще дополнительно более предпочтительно равняется или ниже 40 мг/мл, а также наиболее предпочтительно равняется или ниже 35 мг/мл, а также, в частности, равняется или ниже 30 мг/мл, из расчета общего объема композиции.

Предпочтительно концентрация тапентадола находится в пределах от 0,01 до 100 мг/мл, более предпочтительно в пределах диапазона, составляющего от 0,05 до 75 мг/мл, еще более предпочтительно в пределах диапазона, составляющего от 0,1 до 50 мг/мл, еще дополнительно более предпочтительно в пределах диапазона, составляющего от 0,25 до 30 мг/мл, наиболее предпочтительно в пределах диапазона, составляющего от 0,4 до 25 мг/мл, а также, в частности, в пределах диапазона, составляющего от 0,5 до 20 мг/мл, из расчета общего объема композиции.

В предпочтительном варианте осуществления концентрация тапентадола составляет ниже 25 мг/мл, более предпочтительно ниже 20 мг/мл, еще более предпочтительно не более 19 мг/мл, еще дополнительно более предпочтительно не более 18 мг/мл, наиболее предпочтительно не более 17 мг/мл, а также, в частности, не более 16 мг/мл из расчета общего объема композиции.

В предпочтительном варианте осуществления концентрация тапентадола находится в пределах, составляющих  $17,5 \pm 6$  мг/мл, более предпочтительно  $17,5 \pm 5$  мг/мл, еще более предпочтительно  $17,5 \pm 4$  мг/мл, еще дополнительно более предпочтительно  $17,5 \pm 3$  мг/мл, наиболее предпочтительно  $17,5 \pm 2$  мг/мл, а также, в частности,  $17,5 \pm 1$  мг/мл, из расчета общего объема композиции.

В другом предпочтительном варианте осуществления концентрация тапентадола находится в пределах, составляющих  $15 \pm 6$  мг/мл, более предпочтительно  $15 \pm 5$  мг/мл, еще более предпочтительно  $15 \pm 4$  мг/мл, еще дополнительно более предпочтительно  $15 \pm 3$  мг/мл, наиболее предпочтительно  $15 \pm 2$  мг/мл, а также, в частности,  $15 \pm 1$  мг/мл, из расчета общего объема композиции.

В другом предпочтительном варианте осуществления концентрация тапентадола находится в пределах, составляющих  $12,5 \pm 6$  мг/мл, более предпочтительно  $12,5 \pm 5$  мг/мл, еще более предпочтительно  $12,5 \pm 4$  мг/мл, еще дополнительно более предпочтительно  $12,5 \pm 3$  мг/мл, наиболее предпочтительно  $12,5 \pm 2$  мг/мл, а также, в частности,  $12,5 \pm 1$  мг/мл, из расчета общего объема композиции.

В другом предпочтительном варианте осуществления концентрация тапентадола находится в пределах, составляющих  $10 \pm 6$  мг/мл, более предпочтительно  $10 \pm 5$  мг/мл, еще более предпочтительно  $10 \pm 4$  мг/мл, еще дополнительно более предпочтительно  $10 \pm 3$  мг/мл, наиболее предпочтительно  $10 \pm 2$  мг/мл, а также, в частности,  $10 \pm 1$  мг/мл, из расчета общего объема композиции.

В еще другом предпочтительном варианте осуществления концентрация тапентадола находится в пределах, составляющих  $5 \pm 4$  мг/мл, более предпочтительно  $5 \pm 3$  мг/мл, еще более предпочтительно  $5 \pm 2$  мг/мл, еще дополнительно более предпочтительно  $5 \pm 1,5$  мг/мл, наиболее предпочтительно  $5 \pm 1$  мг/мл, а также, в частности,  $5 \pm 0,5$  мг/мл, из расчета общего объема композиции.

В еще одном другом предпочтительном варианте осуществления концентрация тапентадола находится в пределах 0,01-10 мг/мл, более предпочтительно 0,025-7,5 мг/мл, еще более предпочтительно 0,05-5,0 мг/мл, еще дополнительно более предпочтительно 0,1-3,0 мг/мл, наиболее предпочтительно 0,25-2,0 мг/мл, а также, в частности, 0,5-1,5 мг/мл, из расчета общего объема композиции.

В предпочтительном варианте осуществления содержание тапентадола находится в пределах, составляющих  $1,0 \pm 0,9$  мг/мл, более предпочтительно  $1,0 \pm 0,8$  мг/мл, еще более предпочтительно  $1,0 \pm 0,7$  мг/мл, еще дополнительно более предпочтительно  $1,0 \pm 0,6$  мг/мл, даже более предпочтительно  $1,0 \pm 0,5$  мг/мл, наиболее предпочтительно  $1,0 \pm 0,4$  мг/мл, а также, в частности,  $1,0 \pm 0,3$  мг/мл, из расчета общей массы композиции.

В предпочтительном варианте осуществления содержание тапентадола находится в пределах, составляющих  $5,0 \pm 4,5$  мг/мл, более предпочтительно  $5,0 \pm 4,0$  мг/мл, еще более предпочтительно  $5,0 \pm 3,5$  мг/мл, еще дополнительно более предпочтительно  $5,0 \pm 3,0$  мг/мл, даже более предпочтительно  $5,0 \pm 2,5$  мг/мл, еще дополнительно более предпочтительно  $5,0 \pm 2,0$  мг/мл, из расчета общей массы композиции.

мг/мл, наиболее предпочтительно  $5,0 \pm 2,0$  мг/мл, а также, в частности,  $5,0 \pm 1,5$  мг/мл, из расчета общей массы композиции.

В предпочтительном варианте осуществления содержание тапентадола находится в пределах, составляющих  $10 \pm 9$  мг/мл, более предпочтительно  $10 \pm 8$  мг/мл, еще более предпочтительно  $10 \pm 7$  мг/мл, еще дополнительно более предпочтительно  $10 \pm 6$  мг/мл, даже более предпочтительно  $10 \pm 5$  мг/мл, наиболее предпочтительно  $10 \pm 4$  мг/мл, а также, в частности,  $10 \pm 3$  мг/мл, из расчета общей массы композиции.

В предпочтительном варианте осуществления содержание тапентадола находится в пределах, составляющих  $15 \pm 14$  мг/мл, более предпочтительно  $15 \pm 12$  мг/мл, еще более предпочтительно  $15 \pm 10$  мг/мл, еще дополнительно более предпочтительно  $15 \pm 8$  мг/мл, даже более предпочтительно  $15 \pm 6$  мг/мл, наиболее предпочтительно  $15 \pm 4$  мг/мл, а также, в частности,  $15 \pm 2$  мг/мл, из расчета общей массы композиции.

Термин "фармацевтическая композиция" включает любой фармацевтический препарат или лекарственную форму, которые являются подходящими для применения человеком или животным. Предпочтительно композиция представляет собой водный раствор.

Предпочтительно содержание воды в композиции составляет по меньшей мере 50 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 60 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 70 мас.%, еще дополнительно более предпочтительно по меньшей мере 80 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 85 мас.% и, в частности, по меньшей мере 90 мас.%, из расчета общей массы композиции.

В предпочтительном варианте осуществления содержание воды в композиции составляет по меньшей мере 90 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 92 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 95 мас.%, еще дополнительно более предпочтительно по меньшей мере 96 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 98 мас.% и, в частности, по меньшей мере 99 мас.%, из расчета общей массы композиции.

В другом предпочтительном варианте осуществления содержание воды в композиции находится в пределах, составляющих  $90 \pm 9$  мас.%, более предпочтительно  $90 \pm 8$  мас.%, еще более предпочтительно  $90 \pm 7$  мас.%, еще дополнительно более предпочтительно  $90 \pm 6$  мас.%, наиболее предпочтительно  $90 \pm 5$  мас.% и, в частности,  $90 \pm 2,5$  мас.%, из расчета общей массы композиции.

В еще другом предпочтительном варианте осуществления содержание воды в композиции находится в пределах, составляющих  $95 \pm 4,5$  мас.%, более предпочтительно  $95 \pm 4$  мас.%, еще более предпочтительно  $95 \pm 3,5$  мас.%, еще дополнительно более предпочтительно  $95 \pm 3$  мас.%, наиболее предпочтительно  $95 \pm 2$  мас.% и, в частности,  $95 \pm 1$  мас.%, из расчета общей массы композиции.

В еще одном другом предпочтительном варианте осуществления содержание воды в композиции находится в пределах, составляющих  $98 \pm 1,9$  мас.%, более предпочтительно  $98 \pm 1,5$  мас.%, еще более предпочтительно  $98 \pm 1,25$  мас.%, еще дополнительно более предпочтительно  $98 \pm 1,0$  мас.%, наиболее предпочтительно  $98 \pm 0,75$  мас.% и, в частности,  $98 \pm 0,5$  мас.%, из расчета общей массы композиции.

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

Дополнительные подходящие растворители включают все типы физиологически приемлемых гидрофильных растворителей, предпочтительно выбранных из группы, состоящей из этанола, глицерина, пропиленгликоля, 1,3-бутандиола и макрогола 300.

В предпочтительном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением является подходящей для локального применения. В этом отношении, локальное применение включает любое применение композиции к месту, которое является местом болезненного нарушения и/или, по меньшей мере, расположено рядом. В частности, локальное применение имеет своей целью доставить тапентадол непосредственно к желательному месту воздействия, предотвратив, таким образом, системные побочные эффекты.

Предпочтительно системную концентрацию тапентадола поддерживают в субтерапевтической концентрации; т.е. во время лечения, системная концентрация тапентадола никогда не достигает уровня, который необходим для проявления терапевтического действия, когда лекарственное средство применяют только системно.

В другом предпочтительном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением является подходящей для системного применения. В указанном варианте осуществления, применение композиции предпочтительно имеет своей целью вызывать системное действие тапентадола.

Композиция в соответствии с изобретением является подходящей для парентерального введения, предпочтительно посредством инфузии или инъекции.

Для того чтобы соответствовать высоким требованиям качества, предъявляемым к растворам для инфузии и инъекции, соответственно, композиция должна демонстрировать физиологически приемлемую осмолярность и физиологически приемлемое значение pH.

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

Предпочтительно композиция имеет осмолярность, которая составляет по меньшей мере 0,22 осмоль/л, более предпочтительно по меньшей мере 0,23 осмоль/л, еще более предпочтительно по

меньшей мере 0,24 осмоль/л, еще дополнительно более предпочтительно по меньшей мере 0,25 осмоль/л, наиболее предпочтительно по меньшей мере 0,26 осмоль/л, а также, в частности, которая составляет по меньшей мере 0,27 осмоль/л.

В предпочтительном варианте осуществления композиция имеет осмолярность, которая составляет самое большое 0,36 осмоль/л, более предпочтительно самое большое 0,34 осмоль/л, еще более предпочтительно самое большое 0,32 осмоль/л, еще дополнительно более предпочтительно самое большое 0,31 осмоль/л, наиболее предпочтительно самое большое 0,30 осмоль/л и, в частности, которая составляет самое большое 0,29 осмоль/л.

В другом предпочтительном варианте осуществления композиция имеет осмолярность, составляющую  $0,28 \pm 0,08$  осмоль/л, более предпочтительно составляющую  $0,28 \pm 0,06$  осмоль/л, еще более предпочтительно составляющую  $0,28 \pm 0,04$  осмоль/л, еще дополнительно более предпочтительно составляющую  $0,28 \pm 0,03$  осмоль/л, наиболее предпочтительно составляющую  $0,28 \pm 0,02$  осмоль/л, а также, в частности, составляющую  $0,28 \pm 0,01$  осмоль/л.

Осмолярность композиции зависит от содержания тапентадола и необязательно буферного раствора и ее предпочтительно регулируют во время изготовления композиции с помощью добавления соответствующего количества хлорида натрия. Другие изотонирующие агенты, такие как маннитол или сорбитол, также могут быть добавлены в качестве альтернативы или дополнительно.

Предпочтительно композиция в соответствии с изобретением дополнительно содержит хлорид натрия.

Предпочтительно содержание хлорида натрия составляет не более 2,0 мас.%, более предпочтительно не более 1,75 мас.%, еще более предпочтительно не более 1,5 мас.%, еще дополнительно более предпочтительно не более 1,3 мас.%, наиболее предпочтительно не более 1,1 мас.%, а также, в частности, не более 1,0 мас.%, из расчета общей массы композиции.

Предпочтительно хлорид натрия имеет концентрацию в пределах диапазона, составляющего от 0,5 до 25 мг/мл, более предпочтительно от 1,0 до 20 мг/мл, еще более предпочтительно от 2,0 до 15 мг/мл, наиболее предпочтительно от 2,5 до 12 мг/мл, а также, в частности, от 3 до 10 мг/мл, из расчета общего объема композиции.

В предпочтительном варианте осуществления хлорид натрия имеет концентрацию в пределах диапазона, составляющего  $9,0 \pm 8,0$  мг/мл, более предпочтительно  $9,0 \pm 5,0$  мг/мл, еще более предпочтительно  $9,0 \pm 3,0$  мг/мл, еще дополнительно более предпочтительно  $9,0 \pm 2,0$  мг/мл, наиболее предпочтительно  $9,0 \pm 1,0$  мг/мл, а также, в частности,  $9,0 \pm 0,5$  мг/мл, из расчета общего объема композиции.

В другом предпочтительном варианте осуществления хлорид натрия имеет концентрацию в пределах диапазона, составляющего  $8,0 \pm 7,0$  мг/мл, более предпочтительно  $8,0 \pm 5,0$  мг/мл, еще более предпочтительно  $8,0 \pm 3,0$  мг/мл, еще дополнительно более предпочтительно  $8,0 \pm 2,0$  мг/мл, наиболее предпочтительно  $8,0 \pm 1,0$  мг/мл, а также, в частности,  $8,0 \pm 0,5$  мг/мл, из расчета общего объема композиции.

В еще другом предпочтительном варианте осуществления хлорид натрия имеет концентрацию в пределах диапазона, составляющего  $6,0 \pm 5,0$  мг/мл, более предпочтительно  $6,0 \pm 4,0$  мг/мл, еще более предпочтительно  $6,0 \pm 3,0$  мг/мл, еще дополнительно более предпочтительно  $6,0 \pm 2,0$  мг/мл, наиболее предпочтительно  $6,0 \pm 1,0$  мг/мл, а также, в частности,  $6,0 \pm 0,5$  мг/мл, из расчета общего объема композиции.

В еще одном другом предпочтительном варианте осуществления хлорид натрия имеет концентрацию в пределах диапазона, составляющего  $5,0 \pm 4,5$  мг/мл, более предпочтительно  $5,0 \pm 4,0$  мг/мл, еще более предпочтительно  $5,0 \pm 3,5$  мг/мл, еще дополнительно более предпочтительно  $5,0 \pm 2,0$  мг/мл, наиболее предпочтительно  $5,0 \pm 1,0$  мг/мл, а также, в частности,  $5,0 \pm 0,5$  мг/мл, из расчета общего объема композиции.

В предпочтительном варианте осуществления композиция имеет значение pH, составляющее по меньшей мере 4,00, составляющее по меньшей мере 4,25, составляющее по меньшей мере 4,50, составляющее по меньшей мере 4,75, составляющее по меньшей мере 5,00, составляющее по меньшей мере 5,25, или, составляющее по меньшей мере 5,50; более предпочтительно составляющее по меньшей мере 5,75, еще более предпочтительно составляющее по меньшей мере 6,00, еще дополнительно более предпочтительно составляющее по меньшей мере 6,25, даже более предпочтительно составляющее по меньшей мере 6,50, наиболее предпочтительно составляющее по меньшей мере 6,75, а также, в частности, составляющее по меньшей мере 7,00.

В другом предпочтительном варианте осуществления композиция имеет значение pH, составляющее самое большое 7,00, более предпочтительно составляющее самое большое 6,75, еще более предпочтительно составляющее самое большое 6,50, еще дополнительно более предпочтительно составляющее самое большое 6,25, а также даже более предпочтительно составляющее самое большое 6,00.

Предпочтительно композиция имеет значение pH в пределах диапазона, составляющего 5,4-6,5, более предпочтительно 5,5-6,3, еще более предпочтительно 5,4-6,0.

В предпочтительном варианте осуществления композиция имеет значение pH в пределах диапазона, составляющего  $5,0 \pm 1,0$ , более предпочтительно  $5,0 \pm 0,9$ , еще более предпочтительно  $5,0 \pm 0,8$ , еще допол-

нительно более предпочтительно  $5,0\pm0,7$ , даже более предпочтительно  $5,0\pm0,6$  или  $5,0\pm0,5$ , наиболее предпочтительно  $5,0\pm0,4$  или  $5,0\pm0,3$ , а также, в частности,  $5,0\pm0,2$  или  $5,0\pm0,1$ .

В предпочтительном варианте осуществления композиция имеет значение pH в пределах диапазона, составляющего  $5,5\pm1,0$ , более предпочтительно  $5,5\pm0,9$ , еще более предпочтительно  $5,5\pm0,8$ , еще дополнительно более предпочтительно  $5,5\pm0,7$ , даже более предпочтительно  $5,5\pm0,6$  или  $5,5\pm0,5$ , наиболее предпочтительно  $5,5\pm0,4$  или  $5,5\pm0,3$ , а также, в частности,  $5,5\pm0,2$  или  $5,5\pm0,1$ .

В предпочтительном варианте осуществления композиция имеет значение pH в пределах диапазона, составляющего  $5,7\pm0,3$ , более предпочтительно  $5,7\pm0,25$ , еще более предпочтительно  $5,7\pm0,2$ , наиболее предпочтительно  $5,7\pm0,15$ , а также, в частности,  $5,7\pm0,1$ .

В предпочтительном варианте осуществления композиция имеет значение pH в пределах диапазона, составляющего  $6,0\pm0,6$ , более предпочтительно  $6,0\pm0,5$ , еще более предпочтительно  $6,0\pm0,4$ , даже более предпочтительно  $6,0\pm0,3$ , наиболее предпочтительно  $6,0\pm0,2$ , а также, в частности,  $6,0\pm0,1$ .

В предпочтительном варианте осуществления композиция имеет значение pH в пределах диапазона, составляющего  $6,5\pm1,0$ , более предпочтительно  $6,5\pm0,9$ , еще более предпочтительно  $6,5\pm0,8$ , еще дополнительно более предпочтительно  $6,5\pm0,7$ , даже более предпочтительно  $6,5\pm0,6$  или  $6,5\pm0,5$ , наиболее предпочтительно  $6,5\pm0,4$  или  $6,5\pm0,3$ , а также, в частности,  $6,5\pm0,2$  или  $6,5\pm0,1$ .

В предпочтительном варианте осуществления композиция имеет значение pH в пределах диапазона, составляющего  $7,0\pm1,4$  или  $7,0\pm1,3$ , более предпочтительно  $7,0\pm1,2$  или  $7,0\pm1,1$ , еще более предпочтительно  $7,0\pm1,0$  или  $7,0\pm0,9$ , еще дополнительно более предпочтительно  $7,0\pm0,8$  или  $7,0\pm0,7$ , даже более предпочтительно  $7,0\pm0,6$  или  $7,0\pm0,5$ , наиболее предпочтительно  $7,0\pm0,4$  или  $7,0\pm0,3$ , а также, в частности,  $7,0\pm0,2$  или  $7,0\pm0,1$ .

В предпочтительном варианте осуществления композиция имеет значение pH в пределах диапазона, составляющего  $7,5\pm1,4$  или  $7,5\pm1,3$ , более предпочтительно  $7,5\pm1,2$  или  $7,5\pm1,1$ , еще более предпочтительно  $7,5\pm1,0$  или  $7,5\pm0,9$ , еще дополнительно более предпочтительно  $7,5\pm0,8$  или  $7,5\pm0,7$ , даже более предпочтительно  $7,5\pm0,6$  или  $7,5\pm0,5$ , наиболее предпочтительно  $7,5\pm0,4$  или  $7,5\pm0,3$ , а также, в частности,  $7,5\pm0,2$  или  $7,5\pm0,1$ .

В предпочтительном варианте осуществления композиция имеет значение pH в пределах диапазона, составляющего  $8,0\pm1,4$  или  $8,0\pm1,3$ , более предпочтительно  $8,0\pm1,2$  или  $8,0\pm1,1$ , еще более предпочтительно  $8,0\pm1,0$  или  $8,0\pm0,9$ , еще дополнительно более предпочтительно  $8,0\pm0,8$  или  $8,0\pm0,7$ , даже более предпочтительно  $8,0\pm0,6$  или  $8,0\pm0,5$ , наиболее предпочтительно  $8,0\pm0,4$  или  $8,0\pm0,3$ , а также, в частности,  $8,0\pm0,2$  или  $8,0\pm0,1$ .

В предпочтительном варианте осуществления композиция имеет значение pH в пределах диапазона, составляющего  $8,5\pm1,4$  или  $8,5\pm1,3$ , более предпочтительно  $8,5\pm1,2$  или  $8,5\pm1,1$ , еще более предпочтительно  $8,5\pm1,0$  или  $8,5\pm0,9$ , еще дополнительно более предпочтительно  $8,5\pm0,8$  или  $8,5\pm0,7$ , даже более предпочтительно  $8,5\pm0,6$  или  $8,5\pm0,5$ , наиболее предпочтительно  $8,5\pm0,4$  или  $8,5\pm0,3$ , а также, в частности,  $8,5\pm0,2$  или  $8,5\pm0,1$ .

Неожиданно было выявлено, что тапентадол демонстрирует зависящее от значения pH антимикробное действие. Таким образом, значение pH композиции в соответствии с изобретением предпочтительно доводят до значения, находящегося в физиологически приемлемом пределе, где антимикробное действие тапентадола является максимальным.

Предпочтительно композиция в соответствии с изобретением является забуференной, т.е. содержит один или более буферных растворов и буферных систем (т.е. сопряженные пары кислота-основание), соответственно. Предпочтительные буферные системы получают из следующих кислот: органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, малеиновая, фумаровая, молочная, малоновая, яблочная, миндальная, лимонная, винная, янтарная кислоты; или неорганических кислот, таких как фосфорная кислота. Когда буферные системы получают из любой из приведенных выше кислот, то буферная система состоит из указанной кислоты и ее сопряженного основания. Буферные системы, полученные из уксусной кислоты, лимонной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты или фосфорной кислоты являются особенно предпочтительными.

Специалист прекрасно осведомлен, что многопротонные кислоты могут образовывать более чем одну буферную систему. Например, лимонная кислота представляет собой трехпротонную кислоту, так что она образует сопряженные пары кислота-основание, такие как лимонная кислота - дигидрогенцитрат, дигидрогенцитрат - гидрогенцитрат и гидрогенцитрат - цитрат. Другими словами, любое из лимонной кислоты, дигидрогенцитрата и гидрогенцитрата может быть кислотой буферной системы с сопряженным основанием. Для целей описания выражение "буферный раствор и буферная система, соответственно" предпочтительно относится к количеству как кислоты, так и его сопряженного основания. Кроме того, специалист прекрасно знает, что буферная система, например, сопряженная система лимонная кислота/дигидрогенцитрат натрия может быть создана либо посредством добавления лимонной кислоты и соответствующего количества гидроксида натрия, либо цитрата натрия и соответствующего количества соляной кислоты, или лимонной кислоты и дигидрогенцитрата натрия как такового.

Соответственно, в случае, когда композиция содержит соответствующее количество тапентадола в виде его гидрохлорида, буферная система может быть создана посредством добавления цитрата натрия или его дигидрата.

Предпочтительно концентрацию буферного раствора и буферной системы, соответственно, предпочтительно цитрата натрия или его дигидрата или ацетата натрия регулируют для того, чтобы обеспечить достаточную буферность.

В предпочтительном варианте осуществления содержание буферного раствора и буферной системы, соответственно, предпочтительно цитрата натрия или его дигидрата или ацетата натрия находится в пределах 0,0001-5,0 мас.%, более предпочтительно в пределах 0,0002-2,5 мас.%, еще более предпочтительно 0,0005-1,0 мас.%, еще дополнительно более предпочтительно 0,001-0,5 мас.%, наиболее предпочтительно 0,005-0,25 мас.% и, в частности, в пределах 0,01-0,1 мас.%, из расчета общей массы композиции.

В другом предпочтительном варианте осуществления содержание буферного раствора и буферной системы, соответственно, предпочтительно цитрата натрия или его дигидрата или ацетата натрия находится в пределах 0,0001-5,0 мас.%, более предпочтительно в пределах 0,0002-4,0 мас.%, еще более предпочтительно 0,0005-3,0 мас.%, еще дополнительно более предпочтительно 0,001-2,0 мас.%, наиболее предпочтительно 0,005-1,0 мас.% и, в частности, в пределах 0,05-0,55 мас.%, из расчета общей массы композиции.

В предпочтительном варианте осуществления буферный раствор и буферная система, соответственно, предпочтительно цитрат натрия или его дигидрат или ацетат натрия имеют концентрацию в пределах диапазона, составляющего  $1,0 \pm 0,6$  мг/мл, более предпочтительно  $1,0 \pm 0,5$  мг/мл, еще более предпочтительно  $1,0 \pm 0,4$  мг/мл, еще дополнительно более предпочтительно  $1,0 \pm 0,3$  мг/мл, наиболее предпочтительно  $1,0 \pm 0,2$  мг/мл, а также, в частности,  $1,0 \pm 0,1$  мг/мл, из расчета общего объема композиции.

В другом предпочтительном варианте осуществления буферный раствор и буферная система, соответственно, предпочтительно цитрат натрия или его дигидрат или ацетат натрия имеют концентрацию в пределах диапазона, составляющего  $0,8 \pm 0,6$  мг/мл, более предпочтительно  $0,8 \pm 0,5$  мг/мл, еще более предпочтительно  $0,8 \pm 0,4$  мг/мл, еще дополнительно более предпочтительно  $0,8 \pm 0,3$  мг/мл, наиболее предпочтительно  $0,8 \pm 0,2$  мг/мл, а также, в частности,  $0,8 \pm 0,1$  мг/мл, из расчета общего объема композиции.

В другом предпочтительном варианте осуществления буферный раствор и буферная система, соответственно, предпочтительно цитрат натрия или его дигидрат или ацетат натрия имеют концентрацию в пределах диапазона, составляющего  $0,6 \pm 0,55$  мг/мл, более предпочтительно  $0,6 \pm 0,5$  мг/мл, еще более предпочтительно  $0,6 \pm 0,4$  мг/мл, еще дополнительно более предпочтительно  $0,6 \pm 0,3$  мг/мл, наиболее предпочтительно  $0,6 \pm 0,2$  мг/мл, а также, в частности,  $0,6 \pm 0,1$  мг/мл, из расчета общего объема композиции.

В другом предпочтительном варианте осуществления буферный раствор и буферная система, соответственно, предпочтительно цитрат натрия или его дигидрат или ацетат натрия имеют концентрацию в пределах диапазона, составляющего  $0,5 \pm 0,45$  мг/мл, более предпочтительно  $0,5 \pm 0,4$  мг/мл, еще более предпочтительно  $0,5 \pm 0,35$  мг/мл, еще дополнительно более предпочтительно  $0,5 \pm 0,3$  мг/мл, наиболее предпочтительно  $0,5 \pm 0,25$  мг/мл, а также, в частности,  $0,5 \pm 0,1$  мг/мл, из расчета общего объема композиции.

В другом предпочтительном варианте осуществления буферный раствор и буферная система, соответственно, предпочтительно цитрат натрия или его дигидрат или ацетат натрия имеют концентрацию в пределах диапазона, составляющего  $0,4 \pm 0,35$  мг/мл, более предпочтительно  $0,4 \pm 0,3$  мг/мл, еще более предпочтительно  $0,4 \pm 0,25$  мг/мл, еще дополнительно более предпочтительно  $0,4 \pm 0,2$  мг/мл, наиболее предпочтительно  $0,4 \pm 0,15$  мг/мл, а также, в частности,  $0,4 \pm 0,1$  мг/мл, из расчета общего объема композиции.

В еще другом предпочтительном варианте осуществления буферный раствор и буферная система, соответственно, предпочтительно цитрат натрия или его дигидрат или ацетат натрия имеют концентрацию в пределах диапазона, составляющего  $0,3 \pm 0,25$  мг/мл, более предпочтительно  $0,3 \pm 0,2$  мг/мл, еще более предпочтительно  $0,3 \pm 0,15$  мг/мл, наиболее предпочтительно  $0,3 \pm 0,1$  мг/мл, а также, в частности,  $0,3 \pm 0,05$  мг/мл, из расчета общего объема композиции.

В еще одном другом предпочтительном варианте осуществления буферный раствор и буферная система, соответственно, предпочтительно цитрат натрия или его дигидрат или ацетат натрия имеют концентрацию в пределах диапазона, составляющего  $0,15 \pm 0,14$  мг/мл, более предпочтительно  $0,15 \pm 0,13$  мг/мл, еще более предпочтительно  $0,15 \pm 0,12$  мг/мл, наиболее предпочтительно  $0,15 \pm 0,10$  мг/мл, а также, в частности,  $0,15 \pm 0,05$  мг/мл, из расчета общего объема композиции.

Предпочтительно композиция не содержит какого-либо консерванта. Для целей описания "консервант" предпочтительно относится к любому веществу, которое обычно добавляют к фармацевтической композиции для того, чтобы сохранить ее против микробного разложения или микробного роста. В этом



отношении, микробный рост традиционно играет существенную роль, т.е. консервант служит основной цели предотвращения микробного заражения. В качестве сопутствующего аспекта, также может быть желательным предотвратить любое воздействие микробов на действующие вещества и вспомогательные вещества, соответственно, т.е. предотвратить микробное разложение.

Типичные примеры консервантов включают бензалкония хлорид, бензетония хлорид, бензойную кислоту, бензоат натрия, бензиловый спирт, бронопол, цетримид, хлорид цетилпиридиния, хлоргексидин, хлорбутанол, хлорокрезол, хлороксиленол, крезол, этиловый спирт, глицерин, гексетидин, имидмочевину, фенол, феноксиэтанол, фенилэтиловый спирт, нитрат фенилртути, пропиленгликоль, пропионат натрия, тимеросал, метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, бутилпарабен, изобутилпарабен, бензилпарабен, сорбиновую кислоту, а также сорбат калия.

Неожиданно было выявлено, что тапентадол как таковой демонстрирует консервирующие свойства и, что антимикробное действие тапентадола зависит от значения pH композиции.

Полное отсутствие консервантов в композиции является предпочтительным, когда содержание тапентадола является достаточно высоким и композиция имеет соответствующее значение pH, так вследствие консервирующих свойств тапентадола может быть достигнут желательный срок годности или устойчивость при применении присутствием лекарственного средства самого по себе. Как уже упоминалось выше, консервирующее свойство тапентадола зависит от значения pH и, таким образом, при одном значении pH добавление другого консерванта должно быть необходимым, в то время как при другом значении pH от него можно полностью отказаться. Предпочтительно при указанных условиях, концентрация тапентадола составляет по меньшей мере 1,0 мг/мл или по меньшей мере 5,0 мг/мл, более предпочтительно по меньшей мере 10 мг/мл, по меньшей мере 12 мг/мл или по меньшей мере 14 мг/мл, из расчета общего объема композиции.

Для целей описания предпочтительно делают различие между сроком годности и устойчивостью во время применения. Срок годности предпочтительно относится к устойчивости фармацевтической композиции во время хранения в закрытой емкости. Устойчивость во время применения предпочтительно относится к стандартному лекарственному препарату для многократного применения, содержащемуся в емкости для хранения, который был использован впервые. Традиционно, срок годности стандартного лекарственного препарата для многократного применения является намного длиннее, чем его устойчивость во время применения.

В другом предпочтительном варианте осуществления композиция дополнительно содержит консервант, который предпочтительно выбирают из группы, состоящей из бензалкония хлорида, бензетония хлорида, бензойной кислоты, бензоата натрия, бензилового спирта, бронопола, цетримида, хлорида цетилпиридиния, хлоргексидина, хлорбутанола, хлорокрезола, хлороксиленола, крезола, этилового спирта, глицерина, гексетидина, имидмочевины, фенола, феноксиэтанола, фенилэтилового спирта, нитрата фенилртути, пропиленгликоля, пропионата натрия, тимеросала, метилпарабена, этилпарабена, пропилпарабена, бутилпарабена, изобутилпарабена, бензилпарабена, сорбиновой кислоты, а также сорбата калия.

Неожиданно было выявлено, что композиции тапентадола на водной основе, содержащая бензоат натрия, показывают меньше общего разложения продуктов, по сравнению с композициями тапентадола на водной основе, содержащими парабены.

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

Предпочтительно содержание консерванта, предпочтительно бензойной кислоты или ее натриевой соли, составляет не более 5,0 мас.%, более предпочтительно не более 4,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 3,0 мас.%, еще дополнительно более предпочтительно не более 2,0 мас.%, наиболее предпочтительно не более 1,0 мас.% и, в частности, не более 0,5 мас.%, из расчета общей массы композиции. Содержание консерванта может зависеть от значения pH композиции.

В предпочтительном варианте осуществления содержание консерванта составляет не более 90%, более предпочтительно не более 80%, еще более предпочтительно не более 70%, еще дополнительно более предпочтительно не более 60%, наиболее предпочтительно не более 50% и, в частности, не более 40% от содержания, которое необходимо в соответствии с Европейской Фармакопеей. Для того чтобы надлежащим образом хранить фармацевтическую композицию при отсутствии тапентадола, либо заботятся о ее сроке годности, либо, в случае стандартного лекарственного препарата для многократного применения, необязательно заботятся о его устойчивости во время применения. Критерии надлежащей сохранности в соответствии с Европейской Фармакопеей считаются выполненными, если (а) концентрации жизнеспособных бактерий снижаются не более чем на 0,1% от начальной концентрации на седьмой день; и (b) концентрация каждого протестированного микроорганизма остается на или ниже указанных достигнутых уровней во время остального 28-и дневного периода тестирования. Указанные критерии более точно определены в экспериментальном разделе.

Предпочтительно композиция в соответствии с изобретением демонстрирует антимикробную устойчивость, которая соответствует требованиям Европейской Фармакопеи, предпочтительно ее версии 2010 года. Предпочтительно антимикробная устойчивость достигается против *S. aureus*, *Ps. Aeruginosa*, *S. spp.* *C. albicans*, и/или *A. niger*, предпочтительно удовлетворяется требование логарифмического умень-

шения, равное 1, предпочтительно 3, по истечении 7 дней и отсутствует повышение по истечении 28 дней. В особенно предпочтительном варианте осуществления достигается антимикробная устойчивость против бактерий, удовлетворяющая требованию логарифмического уменьшения, равного 3, по истечении 14 дней и при этом против плесенных грибов и дрожжей логарифмическое уменьшение составляет 1 по истечении 14 дней.

Предпочтительно композиция в соответствии с изобретением демонстрирует срок годности в условиях ускоренного старения, который составляет по меньшей мере 1 месяц, более предпочтительно по меньшей мере 2 месяца, еще более предпочтительно по меньшей мере 3 месяца, еще дополнительно 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 определяют в соответствии с Европейской Фармакопеей, в частности, как описано в экспериментальном разделе. Условия ускоренного старения предпочтительно означают  $40\pm 2^\circ\text{C}/75\% \text{ ОВ}$ .

Предпочтительно композиция в соответствии с изобретением демонстрирует срок годности в условиях окружающей среды, который составляет по меньшей мере 6 месяцев, более предпочтительно по меньшей мере 12 месяцев, еще более предпочтительно по меньшей мере 15 месяцев, еще дополнительно 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 изобретением представляет собой стандартный лекарственный препарат для многократного применения, который демонстрирует устойчивость во время применения в условиях окружающей среды, которая составляет по меньшей мере 1 неделю, более предпочтительно по меньшей мере 2 недели, еще более предпочтительно по меньшей мере 3 недели, еще дополнительно более предпочтительно по меньшей мере 4 недели, наиболее предпочтительно по меньшей мере 5 недель и, в частности, по меньшей мере 6 недель.

Особенно предпочтительные варианты осуществления  $E^1$ - $E^8$  в отношении композиции в соответствии с изобретением подытожены в приведенной ниже таблице.

|                  | $E^1$                     | $E^2$   | $E^3$  | $E^4$   |
|------------------|---------------------------|---|--|---|
| тапентадол       | $\leq 100 \text{ мг/мл}$  | $\leq 50 \text{ мг/мл}$                                   | $\leq 30 \text{ мг/мл}$                                    | $\leq 30 \text{ мг/мл}$                                   |
| буферный раствор | необязательный            | 0,0001 – 5 мас. %   | 0,0005 – 1 мас. %  | 0,001 – 0,5 мас. %  |
| хлорид натрия    | 0,5 – 25 мг/мл            | 0,5 – 25 мг/мл  | 1 – 20 мг/мл   | 1 – 20 мг/мл  |
| вода             | $\geq 90 \text{ мас. \%}$ | $\geq 90 \text{ мас. \%}$                                 | $\geq 95 \text{ мас. \%}$                                  | $\geq 95 \text{ мас. \%}$                                 |
|                  | $E^5$                     | $E^6$   | $E^7$  | $E^8$   |
| тапентадол       | $\leq 20 \text{ мг/мл}$   | 0,5 – 20 мг/мл  | 0,5 – 5,0 мг/мл  | $15\pm 6 \text{ мг/мл}$                                   |
| буферный раствор | 0,001 – 0,5 мас. %        | $0,5\pm 0,4 \text{ мг/мл}$ цитрат натрия или его дегидрат | $0,15\pm 0,1 \text{ мг/мл}$ цитрат натрия или его дигидрат | $0,5\pm 0,2 \text{ мг/мл}$ цитрат натрия или его дигидрат |
| хлорид натрия    | 3 – 10 мг/мл              | 3 – 10 мг/мл  | $9\pm 2 \text{ мг/мл}$                                     | $5\pm 2 \text{ мг/мл}$                                    |
| вода             | $\geq 95 \text{ мас. \%}$ | $\geq 98 \text{ мас. \%}$                                 | $\geq 98 \text{ мас. \%}$                                  | $\geq 98 \text{ мас. \%}$                                 |

В предпочтительном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением является подходящей для применения в комбинации с анестезирующим средством.

Таким образом, дополнительный аспект изобретения относится к комбинации, содержащей в качестве компонентов (а) тапентадол, и (b) анестезирующее средство, предпочтительно лидокаин, независимо от того, представляет ли комбинация собой фармацевтическую композицию на водной основе, подходящую для парентерального введения и/или она имеет значение pH, составляющее по меньшей мере 5,4. Тем не менее, предпочтительно комбинация представляет собой фармацевтическую композицию на водной основе, подходящую для парентерального введения и/или имеет значение pH, составляющее по меньшей мере 5,4.

Было выявлено, что комбинация, содержащая (а) тапентадол и (b) лидокаин или его производное, демонстрирует анальгезирующее действие. Если указанные компоненты присутствуют в комбинации в таком массовом отношении, что после применения пациентами наблюдается синергическое действие, то все применяемые дозы могут быть уменьшены для того, чтобы возникало меньше нежелательных побочных эффектов.

Оба компонента (а) и (b) как часть комбинации в соответствии с изобретением могут применяться в их обычной суточной дозе.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения комбинация в соответствии с изобретением может содержать компоненты (а) и (b) в основном в равноэффективном соотношении.

В еще одном дополнительном варианте осуществления компоненты (а) и (b) комбинации в соответствии с изобретением присутствуют в таком массовом отношении, что полученная композиция будет вызывать синергическое действие после ее введения пациенту. Походящие массовые отношения могут быть определены с помощью способов, хорошо известных специалистам в данной области техники, например, с помощью теста Рандалла-Селитто.

Оба компонента (a) и (b) также могут присутствовать в комбинации в соответствии с изобретением в соотношениях, которые отклоняются от равноэффективного соотношения. Например, каждый из компонентов может присутствовать в диапазоне от 1/5 равноэффективного количества до 5 раз равноэффективного количества, предпочтительно 1/4-4, более предпочтительно 1/3-3, еще дополнительно более предпочтительно 1/2-2 равноэффективного количества.

В другом варианте осуществления компоненты (a) и (b) могут применяться в определенном режиме дозирования для лечения боли, например, диабетической невропатической боли, боли при раке, периперационной и/или послеоперационной боли. Компоненты (a) и (b) могут применяться одновременно или последовательно один за другим, в каждом случае посредством тех же или разных способов применения. По этой причине, другим аспектом настоящего изобретения является способ лечения боли, например, диабетической невропатической боль, боли при раке, периперационной и/или послеоперационной боль, отличающийся тем, что компоненты (a) и (b) вводят одновременно или последовательно млекопитающему, причем компонент (a) может вводиться до или после компонента (b) и, причем компоненты (a) или (b) вводят млекопитающему либо посредством тех же, либо разных способов введения. Походящие способы введения включают, но не ограничиваются ими, пероральное, внутривенное, интраперитонеальное, трансдермальное, интратекальное, внутримышечное, интраназальное, чресслизистое, подкожное, или ректальное введение.

Комбинации в соответствии с изобретением являются токсически безопасными и по этой причине являются подходящими для печения млекопитающих, в частности людей, включая детей младшего возраста, детей и взрослых.

Предпочтительно анестезирующее средство выбирают из группы, состоящей из простого диэтилового эфира, простого винилового эфира, галотана, хлороформа, метоксифлурана, энфлурана, трихлорэтилена, изофлурана, десфлурана, севофлурана, метогекситала, гексобарбитала, тиопентала, наркобарбитала, фентанила, альфентанила, суфентанила, фенотеридина, анилеридина, ремифентанила, дроперидола, кетамина, пропанидида, альфаксалона, этомидата, пропофола, гидроксимасляной кислоты, оксида одновалентного азота, эскетамина, метабутетамина, прокаина, тетракаина, хлорпрокаина, бензокаина, бупивакаина, лидокаина, мепивакаина, прилокаина, бутаниликаина, цинхокаина, этидокаина, артикаина, ропивакаина, левобупивакаина, кокаина, этилхлорида, диклонина, фенола, а также капсаицина.

В предпочтительном варианте осуществления анестезирующее средство представляет собой локальное анестезирующее средство, выбранное из группы, состоящей из лидокаина, мепивакаина, прилокаина, артикаина, бупивакаина, ропивакаина, этидокаина, диклонина, прокаина, бензокаина, 2-хлорпрокаина, тетракаина, а также формокаина. Особенно предпочтительным является лидокаин.

Предпочтительно доза тапентадола относительно дозы анестезирующего средства находится в пределах 100:1-1:100, более предпочтительно 80:1-1:80, еще более предпочтительно 60:1-1:60, еще дополнительно более предпочтительно 40:1-1:40, наиболее предпочтительно 20:1-1:20, а также, в частности, 10:1-1:10.

В предпочтительном варианте осуществления доза тапентадола относительно дозы анестезирующего средства находится в пределах, составляющих  $100 \pm 80:1$ , более предпочтительно  $100 \pm 60:1$ , еще более предпочтительно  $100 \pm 40:1$ , еще дополнительно более предпочтительно  $100 \pm 30:1$ , наиболее предпочтительно  $100 \pm 20:1$ , а также, в частности,  $100 \pm 10:1$ .

В другом предпочтительном варианте осуществления доза тапентадола относительно дозы анестезирующего средства находится в пределах, составляющих  $75 \pm 60:1$ , более предпочтительно  $75 \pm 50:1$ , еще более предпочтительно  $75 \pm 40:1$ , еще дополнительно более предпочтительно  $75 \pm 30:1$ , наиболее предпочтительно  $75 \pm 20:1$ , а также, в частности,  $75 \pm 10:1$ .

В еще другом предпочтительном варианте осуществления доза тапентадола относительно дозы анестезирующего средства находится в пределах, составляющих  $50 \pm 40:1$ , более предпочтительно  $50 \pm 30:1$ , еще более предпочтительно  $50 \pm 25:1$ , еще дополнительно более предпочтительно  $50 \pm 20:1$ , наиболее предпочтительно  $50 \pm 15:1$ , а также, в частности,  $50 \pm 10:1$ .

В еще одном другом предпочтительном варианте осуществления доза тапентадола относительно дозы анестезирующего средства находится в пределах, составляющих  $25 \pm 20:1$ , более предпочтительно  $25 \pm 15:1$ , еще более предпочтительно  $25 \pm 12.5:1$ , еще дополнительно более предпочтительно  $25 \pm 10:1$ , наиболее предпочтительно  $25 \pm 7.5:1$ , а также, в частности,  $25 \pm 5:1$ .

В предпочтительном варианте осуществления доза анестезирующего средства относительно дозы тапентадола находится в пределах, составляющих  $100 \pm 80:1$ , более предпочтительно  $100 \pm 60:1$ , еще более предпочтительно  $100 \pm 40:1$ , еще дополнительно более предпочтительно  $100 \pm 30:1$ , наиболее предпочтительно  $100 \pm 20:1$ , а также, в частности,  $100 \pm 10:1$ .

В другом предпочтительном варианте осуществления доза анестезирующего средства относительно дозы тапентадола находится в пределах, составляющих  $75 \pm 60:1$ , более предпочтительно  $75 \pm 50:1$ , еще более предпочтительно  $75 \pm 40:1$ , еще дополнительно более предпочтительно  $75 \pm 30:1$ , наиболее предпочтительно  $75 \pm 20:1$ , а также, в частности,  $75 \pm 10:1$ .

В еще другом предпочтительном варианте осуществления доза анестезирующего средства относительно дозы тапентадола находится в пределах, составляющих  $50 \pm 40:1$ , более предпочтительно  $50 \pm 30:1$ , еще более предпочтительно  $50 \pm 25:1$ , еще дополнительно более предпочтительно  $50 \pm 20:1$ , наиболее предпочтительно  $50 \pm 15:1$ , а также, в частности,  $50 \pm 10:1$ .

В еще одном другом предпочтительном варианте осуществления доза анестезирующего средства относительно дозы тапентадола находится в пределах, составляющих  $25 \pm 20:1$ , более предпочтительно  $25 \pm 15:1$ , еще более предпочтительно  $25 \pm 12.5:1$ , еще дополнительно более предпочтительно  $25 \pm 10:1$ , наиболее предпочтительно  $25 \pm 7.5:1$ , а также, в частности,  $25 \pm 5:1$ .

В предпочтительном варианте осуществления доза тапентадола относительно дозы анестезирующего средства находится в пределах  $25:1-1:25$ , более предпочтительно  $10:1-1:20$ , еще более предпочтительно  $5:1-1:15$ , еще дополнительно более предпочтительно  $1:1-1:10$ , наиболее предпочтительно  $1:2-1:8$ , а также, в частности,  $1:3-1:6$ .

В предпочтительном варианте осуществления анестезирующее средство и тапентадол содержатся в одной композиции (для целей описания также упоминается как "комбинированная композиция").

В другом предпочтительном варианте осуществления анестезирующее средство и тапентадол содержатся в двух отдельных фармацевтических композициях. Для целей описания указанные отдельные фармацевтические композиции также упоминаются как "первая композиция" (содержит компонент (а), т.е. тапентадол) и "вторая композиция" (содержит компонент (б), т.е. анестезирующее средство).

Предпочтительно комбинированная композиция и первая композиция, соответственно, включают фармацевтическую композицию на водной основе в соответствии с изобретением, т.е. все предпочтительные варианты осуществления, которые описаны выше в отношении композиции в соответствии с изобретением, также применяются к комбинированной композиции, так же как и к первой композиции, соответственно.

До тех пор пока однозначно не указано иначе, общие термины "композиция" и "фармацевтическая композиция", соответственно, как упоминаются ниже, относятся ко всем вариантам осуществления в отношении композиции, содержащей тапентадол, т.е. к фармацевтической композиции на водной основе, комбинированной композиции, так же как и к первой композиции соответственно.

В предпочтительном варианте осуществления анестезирующее средство содержится во второй, отдельной композиции, которая предпочтительно является подходящей для парентерального введения.

Первая композиция в соответствии с изобретением может применяться до, одновременно с и/или последовательно со второй композицией в соответствии с изобретением. Является также возможным разделять первую и вторую композицию на субъединицы и применять несколько субъединиц до, одновременно с и/или последовательно с другими субъединицами. Например, первая композиция может быть поделена на две субъединицы и первую субъединицу применяют в начале. Далее, применяют вторую композицию. Затем вторую субъединицу первой композиции могут либо применять одновременно с, либо последовательно со второй композицией.

Настоящее изобретение также включает схемы применения, которые комбинируют применение комбинированной композиции в соответствии с изобретением до, одновременно с и/или последовательно с применением первой и/или второй фармацевтической композиции в соответствии с изобретением, соответственно.

Независимо от порядка применения, длительность периода между применением обеих, т.е. первой и второй фармацевтических композиций, предпочтительно составляет не более 60 мин, более предпочтительно составляет самое большое 45 мин, еще более предпочтительно составляет самое большое 30 мин, еще дополнительно более предпочтительно составляет самое большое 15 мин, наиболее предпочтительно составляет самое большое 10 мин, а также, в частности, составляет самое большое 5 мин.

В предпочтительном варианте осуществления первая композиция, содержащая тапентадол, и вторая, отдельная композиция, содержащая анестезирующее средство, помещены в набор.

Предпочтительно первая композиция и вторая композиция представляют собой два раствора для инъекций или раствора для инфузий.

Дополнительный аспект изобретения относится к фармацевтической лекарственной форме, содержащей фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением, предпочтительно фармацевтическую композицию на водной основе, комбинированную композицию или первую композицию в соответствии с изобретением. Все предпочтительные варианты осуществления, которые описаны выше в связи с композицией в соответствии с изобретением, также применяются к лекарственной форме в соответствии с изобретением.

Предпочтительно лекарственную форму выбирают из группы, состоящей из растворов для инъекций, суспензий для инъекций, растворов для инфузий, суспензий для инфузий, а также лекарственных форм пролонгированного действия, таких как растворы для инъекций пролонгированного действия, суспензии для инъекций пролонгированного действия, имплантаты и инфузионные помпы.

По сравнению с пероральными лекарственными формами, парентеральные лекарственные формы имеют некоторые преимущества, особенно когда пациент является молодым или имеет проблемы с за-

глатыванием. Парентеральные лекарственные формы могут быть точно дозированы, например, в соответствии с массой тела пациентов, что может быть особенно важным в случае педиатрических пациентов. Кроме того, они могут применяться посредством инфузии непрерывно в течение длительного периода времени (например, 24 ч), например, с помощью средств инфузионной помпы.

В предпочтительном варианте осуществления лекарственная форма представляет собой стандартную лекарственную форму для многократного применения, т.е. подходящую для более чем одного применения, предпочтительно с помощью инъекции.

Для целей описания "для многократного применения" предпочтительно означает, что лекарственная форма включает более чем одну единицу дозирования.

Например, когда лекарственная форма представляет собой раствор для инъекции для многократного применения, то весь его объем является большим, чем объем, который должен быть традиционно применен за один раз. Вместо этого, раствор для инъекции для многократного применения приспособлен для того, чтобы быть разделенным на несколько дозированных единиц, которые необходимо применять на протяжении периода лечения, который обычно включает несколько дней. Отдельные единицы дозирования могут предпочтительно быть отделены от стандартных лекарственных форм для многократного применения с помощью шприца. Типичный пример лекарственной формы для многократного применения в соответствии с изобретением представляет собой необязательно стерилизованную стеклянную емкость, запечатанную с помощью мембраны. Указанная стеклянная емкость содержит объем фармацевтической комбинации, который значительно превышает отдельный объем индивидуальной единицы дозирования, которая предназначена для введения пациенту за один раз. Например, когда лекарственная форма для многократного применения, содержащаяся в емкости для хранения, имеет общий объем, составляющий 250 мл, и при этом предписанная единица дозирования составляет 25 мл один раз в день, то на 1-й день периода лечения пациент берет 25 мл, так что в емкости для хранения остается 225 мл; на 2-й день периода лечения пациент берет следующие 25 мл, так что в емкости для хранения остается 200 мл; и так далее, пока на 10-й день пациент возьмет все количество.

Предпочтительно стандартные лекарственные формы для многократного применения содержат по меньшей мере 2, более предпочтительно по меньшей мере 3, даже более предпочтительно по меньшей мере 5, еще дополнительно более предпочтительно по меньшей мере 10, наиболее предпочтительно по меньшей мере 12, а также, в частности, по меньшей мере 15 отдельных единиц дозирования.

Предпочтительно отдельные единицы дозирования имеют объем, составляющий 0,25-3,0 мл, более предпочтительно составляющий 0,5-2,75 мл, еще более предпочтительно составляющий 0,75-2,5 мл, а также наиболее предпочтительно составляющий 1,0-2,0 мл.

В предпочтительном варианте осуществления отдельные единицы дозирования имеют объем, составляющий  $1,0 \pm 0,9$  мл, более предпочтительно составляющий  $1,0 \pm 0,75$  мл, еще более предпочтительно  $1,0 \pm 0,5$  мл, еще дополнительно более предпочтительно составляющий  $1,0 \pm 0,4$  мл, даже более предпочтительно составляющий  $1,0 \pm 0,2$  мл, наиболее предпочтительно составляющий  $1,0 \pm 0,15$  мл, а также, в частности, составляющий  $1,0 \pm 0,1$  мл.

В предпочтительном варианте осуществления отдельные единицы дозирования имеют объем, составляющий  $2,0 \pm 0,9$  мл, более предпочтительно составляющий  $2,0 \pm 0,75$  мл, еще более предпочтительно  $2,0 \pm 0,5$  мл, еще дополнительно более предпочтительно составляющий  $2,0 \pm 0,4$  мл, даже более предпочтительно составляющий  $2,0 \pm 0,2$  мл, наиболее предпочтительно составляющий  $2,0 \pm 0,15$  мл, а также, в частности, составляющий  $2,0 \pm 0,1$  мл.

Отдельные единицы дозирования могут применяться один раз, два раза, три раза, четыре раза, пять раз, шесть раз или даже более часто, необязательно через одинаковые периоды времени.

Стандартные лекарственные формы для многократного применения также могут быть подходящими для непрерывного введения, предпочтительно с помощью инфузии. Предпочтительно лекарственная форма является подходящей для непрерывного введения на протяжении по меньшей мере 30 или 45 мин, более предпочтительно на протяжении по меньшей мере 1 или 2 ч, еще более предпочтительно на протяжении по меньшей мере 3 или 4 ч, еще дополнительно более предпочтительно на протяжении по меньшей мере 6 или 8 ч, наиболее предпочтительно на протяжении по меньшей мере 10 ч, а также, в частности, на протяжении по меньшей мере 12 ч.

В еще другом предпочтительном варианте осуществления лекарственная форма обеспечивает одну, отдельную единицу дозирования, которую применяют как таковую (единичная стандартная лекарственная форма).

Тапентадол применяют в терапевтически эффективном количестве. Количество, которое составляет терапевтически эффективное количество, варьируется в зависимости от состояния, которое подлежит лечению, серьезности указанного состояния и пациента, который подлежит лечению.

Количество тапентадола, которое включает отдельная единица дозирования, предпочтительно находится в пределах диапазона, составляющего от 10 до 250 мг, более предпочтительно в пределах диапазона, составляющего от 15 до 200 мг, еще более предпочтительно в пределах диапазона, составляющего от 20 до 150 мг, еще дополнительно более предпочтительно в пределах диапазона, составляющего от 30

до 130 мг, а также наиболее предпочтительно в пределах диапазона, составляющего от 40 до 115 мг, а также, в частности, в пределах диапазона, составляющего от 50 до 100 мг.

Предпочтительно суточная доза тапентадола составляет не более 250 мг, более предпочтительно не более 225 мг, еще дополнительно более предпочтительно не более 200 мг, еще более предпочтительно не более 175 мг, а также, в частности, не более 150 мг.

Предпочтительно суточная доза тапентадола составляет по меньшей мере 15 мг, более предпочтительно по меньшей мере 20 мг, еще дополнительно более предпочтительно по меньшей мере 25 мг, еще более предпочтительно по меньшей мере 30 мг, наиболее предпочтительно по меньшей мере 30 мг, а также, в частности, по меньшей мере 40 мг.

В предпочтительном варианте осуществления лекарственная форма представляет собой раствор для инфузии или суспензию для инфузии.

В другом предпочтительном варианте осуществления лекарственная форма представляет собой раствор для инъекции или суспензию для инъекции, которые предпочтительно представляют собой единичную стандартную лекарственную форму или стандартную лекарственную форму для многократного применения. Стандартные растворы для инъекций для многократного применения предпочтительно содержатся во флаконе для инъекции, в то время как единичные стандартные лекарственные формы предпочтительно содержатся в шприце для одноразового использования.

В еще другом предпочтительном варианте осуществления лекарственная форма представляет собой имплантируемое устройство, такое как имплантируемая инфузионная помпа.

В предпочтительном варианте осуществления лекарственная форма в соответствии с изобретением представляет собой лекарственную форму пролонгированного действия (лекарственная форма с замедленным высвобождением).

Предпочтительно лекарственная форма пролонгированного действия представляет собой раствор для инфузии или суспензию для инфузии, предпочтительно подходящие для внутримышечного или подкожного введения.

Предпочтительно лекарственная форма пролонгированного действия дополнительно содержит повышающие вязкость вспомогательные вещества, такие как метилцеллюлоза, желатина, а также поливинидон (поливинилпирролидон) предпочтительно, имеющие молекулярную массу, которая составляет самое большое 40000 г/моль. Выбирая соответствующий тип и соответствующее количество повышающего вязкость вспомогательного вещества, можно влиять на эффект пролонгированного действия лекарственной формы пролонгированного действия.

Предпочтительно лекарственная форма пролонгированного действия в состоянии высвобождать лекарственное вещество в течение периода времени, который составляет по меньшей мере 12 или 14 ч, более предпочтительно по меньшей мере 16 или 18 ч, еще более предпочтительно по меньшей мере 20 ч, еще дополнительно более предпочтительно по меньшей мере 24 ч, наиболее предпочтительно по меньшей мере 36 ч, а также, в частности, по меньшей мере 48 ч.

Лекарственную форму пролонгированного действия предпочтительно применяют для введения при лечении послеоперационной боли.

В предпочтительном варианте осуществления лекарственная форма в соответствии с изобретением является подходящей для введения педиатрическим пациентам. Для целей описания педиатрические пациенты предпочтительно включают недоношенных детей, детей младшего возраста, детей, а также подростков.

Предпочтительно верхний возрастной предел педиатрических пациентов составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16 или 17 лет.

Предпочтительно нижний предел массы тела педиатрических пациентов составляет 30 или 25 кг, более предпочтительно 20 или 15 кг, еще более предпочтительно 10 или 7,5 кг, еще дополнительно более предпочтительно 5 или 3 кг, наиболее предпочтительно 2 или 1 кг, а также, в частности, 500 г.

В предпочтительном варианте осуществления лекарственная форма адаптирована для введения детям, имеющим массу тела, составляющую 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 лекарственная форма адаптирована для введения детям младшего возраста или детям, имеющим массу тела, составляющую ниже 0,5 кг, 0,6-0,9 кг, 1,0 кг -1,9 кг, 2,0-2,9 кг, 3,0-3,9 кг, 4,0-4,9 кг, 5,0-5,9 кг, 6,0-8,0 кг и/или 8,1-9,9 кг.

В этом отношении, неожиданные консервирующие свойства тапентадола являются даже более полезными, так как орган, одобряющий лекарственные препараты, установил более строгие стандарты в отношении присутствия консерванта в лекарственных препаратах для педиатрических пациентов. Кроме того, поскольку тапентадол является подходящим для лечения боли у пациентов, страдающих от серьезных заболеваний, например, для лечения боли при раке, то таких пациентов, включая педиатрических пациентов, обычно одновременно лечат с помощью использования других лекарственных препаратов, например, химиотерапевтических препаратов, которые имеют серьезные побочные эффекты. При указанных условиях, является даже более желательным не подвергать таких педиатрических пациентов воздействию консервантов, если этого можно избежать.

В этом отношении, локальное или региональное лечение является особенно полезным, так как системная концентрация тапентадола может быть поддержана на субтерапевтическом уровне и при этом можно избежать системных побочных эффектов, которые нагружают весь организм. Сохранение системной концентрации лекарственного средства на низком уровне является особенно решающим при лечении педиатрических пациентов.

Дополнительный аспект изобретения относится к лекарственной форме, содержащей анестезирующее средство, как определено выше или ниже, в комбинации с тапентадолом, предпочтительно в комбинации с фармацевтической композицией на водной основе, как описано выше или ниже.

В предпочтительном варианте осуществления лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит фармацевтическую композицию на водной основе в соответствии с изобретением.

В предпочтительном варианте осуществления лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит комбинированную фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением. В указанном варианте осуществления, комбинированная фармацевтическая композиция предпочтительно содержит фармацевтическую композицию на водной основе в соответствии с изобретением.

Предпочтительно фармацевтическая композиция на водной основе в соответствии с изобретением, комбинация в соответствии с изобретением и лекарственная форма в соответствии с изобретением, соответственно, предназначены для применения в лечении боли. Боль может быть либо хронической болью, либо острой болью.

Предпочтительно боль выбирают из группы, состоящей из боли при воспалении, невропатической боли, висцеральной боли, родовых схваток, боли при раке, периоперационной и послеоперационной боли.

В предпочтительном варианте осуществления боль представляет собой боль при раке, предпочтительно невропатическую боль, вызванную раком, которая включает невропатическую боль в качестве непосредственного результата рака на периферийных нервах, или в качестве побочного действия химиотерапии, оперативного вмешательства или радиационного облучения.

В другом предпочтительном варианте осуществления боль представляет собой невропатическую боль, связанную с сахарным диабетом (диабетическая полинейропатия).

В другом предпочтительном варианте осуществления боль представляет собой периоперационную или послеоперационную (после оперативного вмешательства) боль, которая включает боль после бур-эктомии.

В другом предпочтительном варианте осуществления боль представляет собой родовые схватки.

В еще другом предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция на водной основе в соответствии с изобретением, комбинация в соответствии с изобретением и лекарственная форма в соответствии с изобретением, соответственно, предназначены для применения в купировании боли при неотложной помощи.

В еще одном другом предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция на водной основе в соответствии с изобретением, комбинация в соответствии с изобретением и лекарственная форма в соответствии с изобретением, соответственно, предназначены для применения в лечении острой боли у новорожденных. Предпочтительно новорожденные могут иметь массу тела с нижним пределом, составляющим 2,500 г, более предпочтительно с нижним пределом, составляющим 2,000 г, еще более предпочтительно с нижним пределом, составляющим 1,500 г, все еще более предпочтительно с нижним пределом, составляющим 1,000 г, наиболее предпочтительно с нижним пределом, составляющим 750 г, а также, в частности, с нижним пределом, составляющим 500 г.

Композиция на водной основе в соответствии с изобретением и лекарственная форма, содержащая композицию на водной основе в соответствии с изобретением, соответственно, являются подходящими для парентерального введения тапентадола.

Введение может осуществляться посредством инфузии или инъекции.

Растворы или суспензии для инфузий могут применяться непрерывно, с перерывами или под контролем пациента. Для введения, могут применяться устройства для инфузии, такие как имплантируемая инфузионная помпа, неимплантируемая инфузионная помпа и спинномозговые помпы.

Введение тапентадола может осуществляться внутримышечно, внутривенно, подкожно, эпидурально, интратекально, интраспинально и/или интрацеребровентрикулярно.

В предпочтительном варианте осуществления введение осуществляется интраспинально, либо интратекально либо эпидурально, предпочтительно посредством инфузии. Интраспинальное введение является особенно подходящим для лечения боли, выбранной из периоперационной боли, послеоперационной боли, родовых схваток и боли при раке. Доза интраспинального введения может контролироваться с помощью инфузионной помпы, либо пациентом либо с помощью выбора соответствующей постоянной или изменяющейся скорости инфузии.

В другом предпочтительном варианте осуществления введение осуществляется внутримышечно, внутривенно или подкожно. Указанный тип введения является особенно предпочтительным для локального или регионального лечения боли в дистальных отделах конечностей.

Лекарственные формы пролонгированного действия предпочтительно вводят внутримышечно или

подкожно.

В еще одном другом предпочтительном варианте осуществления введение осуществляют интратекально и/или интрацеребровентрикулярно. Указанный тип введения является особенно предпочтительным для лечения невропатической боли, которая включает невропатическую боль, связанную с раком или сахарным диабетом.

В предпочтительном варианте осуществления введение тапентадола осуществляется с помощью комбинации интрацеребровентрикулярного и интратекального введения.

Предпочтительно доза интратекального введения превышает дозу интрацеребровентрикулярного введения.

В предпочтительном варианте осуществления соотношение между дозой тапентадола при интратекальном введении и дозой тапентадола при интрацеребровентрикулярном введении составляет по меньшей мере 1:1, более предпочтительно по меньшей мере 1,1:1, еще более предпочтительно по меньшей мере 1,2:1, еще дополнительно более предпочтительно по меньшей мере 1,4:1, наиболее предпочтительно по меньшей мере 1,6:1, а также, в частности, по меньшей мере 1,8:1.

Предпочтительно комбинированное интрацеребровентрикулярное и интратекальное введение демонстрирует синергическое действие для лечения боли.

Специалист прекрасно осведомлен о методах оценки того, демонстрирует ли указанное комбинированное введение синергическое действие для лечения боли. Например, специалист может определить значения 50%-ной эффективной дозы для единичного интратекального введения, единичного интрацеребровентрикулярного введения, а также комбинированного введения, и сравнить значение 50%-ной эффективной дозы комбинированного введения с теоретическим аддитивным значением 50%-ной эффективной дозы. Дальнейшие детали относительно указанного метода определения находятся в экспериментальном разделе.

Предпочтительно эффективность композиции, содержащей тапентадол в соответствии с изобретением, является выше, чем эффективность сравнительных композиций, содержащих ту же дозу либо морфина, либо оксикодона соответственно.

В предпочтительном варианте осуществления боль, предпочтительно невропатическая боль, успокаивается быстрее после введения композиции, содержащей тапентадол в соответствии с изобретением, чем после введения сравнительной композиции, содержащей вместо тапентадола ту же дозу оксикодона.

Предпочтительно период времени до того, как боль эффективно успокоится, уменьшается по меньшей мере на 5%, более предпочтительно по меньшей мере на 10%, еще более предпочтительно по меньшей мере на 15%, еще дополнительно более предпочтительно по меньшей мере на 20%, наиболее предпочтительно по меньшей мере на 25%.

В предпочтительном варианте осуществления боль, предпочтительно невропатическая боль, успокаивается быстрее после введения композиции, содержащей тапентадол в соответствии с изобретением, чем после введения сравнительной композиции, содержащей вместо тапентадола ту же дозу морфина.

Предпочтительно период времени до того, как боль эффективно успокоится, уменьшается по меньшей мере на 5%, более предпочтительно по меньшей мере на 10%, еще более предпочтительно по меньшей мере на 15%, еще дополнительно более предпочтительно по меньшей мере на 20%, наиболее предпочтительно по меньшей мере на 25%.

Еще дополнительный аспект изобретения относится к применению тапентадола для изготовления фармацевтической композиции на водной основе в соответствии с изобретением, как описано выше, или фармацевтической лекарственной формы, содержащей фармацевтическую композицию на водной основе в соответствии с изобретением, как описано выше, которая является подходящей для парентерального введения.

Еще один дополнительный аспект изобретения относится к способу печения боли, содержащему парентеральное введение пациенту, который в этом нуждается, фармацевтической композиции на водной основе в соответствии с изобретением, как описано выше, или фармацевтической лекарственной формы, содержащей фармацевтическую композицию на водной основе в соответствии с изобретением, как описано выше.

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

Пример 1.

а) Раствор тапентадола HCl был приготовлен с помощью растворения 20 г тапентадола HCl в 1 л воды для инъекций и изотонические условия были отрегулированы посредством добавления хлорида натрия. Раствор имел значение pH, являющееся ниже 5,4. Таким образом, тапентадол HCl имеет некоторые кислотные свойства, когда растворен в воде.

б) Растворы тапентадола HCl для инъекций, содержащие 15 мг/мл тапентадола в виде свободного основания, были составлены в соответствии со следующей таблицей.



Таблица 1

| Ингредиент              | Содержание [мг / мл] |
|-------------------------|----------------------|
| Тапентадол HCl          | 17,47                |
| Дигидрат цитрата натрия | 0,50                 |
| Хлорид натрия           | 5,0                  |
| Вода для инъекций       | До 1,003 г (1 мл)    |

В лекарственные формы вводили *Staphylococcus aureus* (Staph. aureus), *Pseudomonas aeruginosa* (Ps. aeruginosa), *Aspergillus niger* (Asp. niger) и *Candida albicans* и их эффективность антимикробной защиты оценивали в соответствии с опытом "эффективность антимикробной защиты", как рекомендовано Европейской Фармакопеей.

Критерии приемлемости опыта для парентеральных препаратов в соответствии с Европейской Фармакопеей приведены в табл. 2.

Критерии А показывают рекомендованную эффективность, которая должна быть достигнута. В оправданных случаях, когда критерии А не могут быть достигнуты, например, по причине повышенного риска неблагоприятной реакции, должны удовлетворяться критерии В.

Таблица 2

Критерии приемлемости для парентеральных препаратов  
(Опыт "эффективность антимикробной защиты", Евр. Фарм.)

| Критерии опыта |   | Логарифмическое уменьшение |      |     |      |      |
|----------------|---|----------------------------|------|-----|------|------|
|                |   | 6 ч                        | 24 ч | 7 д | 14 д | 28 д |
| Бактерии       | А | 2                          | 3    | -   | -    | ОВ   |
|                | В | -                          | 1    | 3   | -    | ОП   |
| Грибы          | А | -                          | -    | 2   | -    | ОП   |
|                | В | -                          | -    | -   | 1    | ОП   |

ОП = отсутствие повышения, ОВ = отсутствие восстановления.

Опыты "эффективность антимикробной защиты" выявили, что *Asp. niger* представляется более устойчивой к тапентадолу, по сравнению с тремя другими протестированными бактериями/грибами. Критерии А опыта в соответствии с Европейской Фармакопеей не были достигнуты, в то время как: критерии В были удовлетворены.

Пример 2.

Затем было изучено действие композиции в соответствии с изобретением на полиневропатическую боль следующим образом.

Диабетическая гипералгезия была вызвана у самцов мышей C57BL/6 с помощью одной интраперитонеальной инъекции забуференного лимонно-кислого раствора, содержащего стрептозотоцин (доза: 200 мг/кг; первый раствор для инъекций). Через 1-2 недели интратекально вводили 5 мкл второго раствора для инъекций, содержащего тапентадол или плацебо, интрацеребровентрикулярно вводили 5 мкл третьей инъекции, содержащей плацебо, и мышь помещали на горячую чашку Петри, где поддерживалась температура 50°C, и при этом фиксировался ряд ноцицептивных реакций (облизывание/отряхивание задних конечностей, облизывание гениталий, прыжки). Время окончания было установлено через 2 мин.

Пороговые величины термической гипералгезии (латентный период снятия) были установлены через короткие периоды времени непосредственно после инъекции (через 15, 30, 45 и 60 мин). Численность группы составляла 10. Антигипералгезивное действие протестированной фармацевтической композиции выражено в процентах от максимально возможного действия (% МВД).

С помощью указанного опыта, было изучено антигипералгезивное действие композиции в соответствии с изобретением в случае трех разных доз (0,316, 1,00 и 3,16 мкг). Для сравнения, также было проведено два сравнительных эксперимента.

Разные условия подытожены в следующей таблице.

Таблица 3

|  | И-1   | И-2  | И-3  | С-1 | С-2 |
|--|-------|------|------|-----|-----|
| 1. раствор для инъекций: лимоннокислый раствор, содержащий | СТЗ   | СТЗ  | СТЗ  | СТЗ | -   |
| 2. раствор для инъекций: доза тапентадола [мкг]            | 0,316 | 1,00 | 3,16 | -   | -   |
| 3. раствор для инъекций: плацебо раствор                   | -     | -    | -    | -   | -   |

СТЗ: стрептозотоцин.

Результаты в отношении антигипералгезивного действия изображены на фиг. 1. Конкретную величину снятий боли изображено на фиг. 2 для каждого эксперимента.

Из фиг. 1 и 2 становится очевидным, что тапентадол демонстрирует дозозависимое подавление диабетической тепловой гипералгезии. Применяя значения пороговой величины термической гипералгезии по истечении 15 мин, было рассчитано значение ЭД-50 (50%-ная эффективная доза) как 0,42 (0,26-0,58) мг/животное для интратекального введения.

## Пример 3.

В соответствии с примером 2, но с тем отличием, что второй раствор для инъекций вводили интрацеребровентрикулярно и третий раствор для инъекций, содержащий плацебо, вводили интратекально, было изучено действие композиции в соответствии с изобретением на полиневропатическую боль, применяя следующие растворы для инъекций.

Таблица 4

|  | И-2  | И-4 | И-5 | С-1 | С-2 |
|--|------|-----|-----|-----|-----|
| 1. раствор для инъекций: лимоннокислый раствор, содержащий | СТЗ  | СТЗ | СТЗ | СТЗ | –   |
| 2. раствор для инъекций: доза тапентадола [мкг]            | 1,00 | 0,3 | 0,1 | –   | –   |
| 3. раствор для инъекций: плацебо                           | –    | –   | –   | –   | –   |

СТЗ: стрептозотоцин.

Результаты в отношении антигипералгезивного действия изображены на фиг. 3. Конкретное количество снятий боли изображено на фиг. 4 для каждого эксперимента.

Из фиг. 3 и 4 становится очевидным, что тапентадол демонстрирует дозозависимое подавление диабетической тепловой гипералгезии. Применяя значения пороговой величины термической гипералгезии после 15 мин, было рассчитано значение ЭД-50, которое составляло 0,18 (0,14-0,22) мг/животное для интрацеребровентрикулярного введения.

## Пример 4.

В соответствии с примером 1 было изучено действие композиции в соответствии с изобретением на полиневропатическую боль, но с тем отличием, что два раствора для инъекций, содержащих тапентадол или плацебо, применяли одновременно: один интратекально (раствор для инъекций 2) и другой интрацеребровентрикулярно (раствор для инъекций 3). Были введены следующие растворы для инъекций.

Таблица 5

|  | И-6 | И-7  | И-8  | С-3 | С-4 |
|--|-----|------|------|-----|-----|
| 1. раствор для инъекций: лимоннокислый раствор, содержащий | СТЗ | СТЗ  | СТЗ  | СТЗ | –   |
| дозу тапентадола [мкг]                                     |     |      |      |     |     |
| 2. раствор для инъекций                                    | 0,2 | 0,06 | 0,02 | –   | –   |
| 3. раствор для инъекций                                    | 0,1 | 0,03 | 0,01 | –   | –   |

СТЗ: стрептозотоцин.

Результаты в отношении антигипералгезивного действия изображены на фиг. 5. Конкретное количество снятий боли изображено на фиг. 6 для каждого эксперимента.

Из фиг. 5 и 6 становится очевидным, что тапентадол демонстрирует дозозависимое подавление диабетической тепловой гипералгезии. Применяя значения пороговой величины термической гипералгезии после 15 мин, было рассчитано значение ЭД-50, которое составляло 0,053 (0,032-0,074) мг/животное для комбинации интратекального и интрацеребровентрикулярного введения.

На фиг. 7 вычисленное значение 50%-ной эффективной дозы комбинированного интратекального и интрацеребровентрикулярного введения выражено в сравнении с теоретическим аддитивным действием, как вычислено на основании значений ЭД-50 для интратекального введения и для интрацеребровентрикулярного введения. Становится очевидным, что комбинация интратекального и интрацеребровентрикулярного введения является лучше синергически ( $p < 0,001$ ).

## Пример 5.

Фармакологические методы.

Массовые соотношения компонентов (а) и (b), которые приводят к сверхаддитивному действию (синергическому действию) фармацевтической композиции в соответствии с изобретением, могут быть определены с помощью опыта Рандалла и Селитто давления на лапы, как описано в Arch. Int. Pharmacodyn. 1957, 111: 409 to 419, который представляет собой модель боли при воспалении. Таким образом, соответствующая часть литературы включена посредством ссылки и составляет часть настоящего раскрытия.

Соответственно, массовые соотношения компонентов (а) и (b), которые приводят к сверхаддитивному действию (синергическому действию) фармацевтической композиции в соответствии с изобретением, были определены на модели острой боли (А) и на модели хронической боли (В).

А) Индуцированная каррагинаном острая боль при воспалении (опыт давления на лапы) у крыс.

Острое воспаление было вызвано с помощью инъекции подкожно 0,1 мл раствора каррагинана (0,5% в дистиллированной воде) в подошвенную поверхность правой задней лапы крысы. Пороговая величина механической болевой чувствительности была установлена с помощью применения алгезиметра (компания Ugo Basile, Италия). Устройство производит механическую силу с линейным повышением с течением времени. Сила была применена к дорсальной поверхности воспаленной задней лапы с помощью конусообразного наконечника с закругленным кончиком (3 мм<sup>2</sup>). Пороговая величина болевой чувствительности ( $T_V$ ) была определена как сила, при которой крыса кричит (границная сила 450 г). Соединения или плацебо были введены через 3 ч после инъекции каррагинана. Пороговая величина механической болевой чувствительности была установлена на разное время после введения лекарственного сред-

ства или плацебо. Действия лекарственного вещества выражают в процентах от максимально возможного действия (МВД) на основании следующей формулы:

$$\% \text{МВД} = (T_v \text{ лекарственного вещества} - T_v \text{ контроля}) / (\text{границная} - T_v \text{ контроля}) \times 100.$$

Численность группы составляет  $n = 12$ .

В) Хроническая боль при воспалении (опыт давления на лапы) у крыс, вызванная полным адьювантом Фрейнда (ПАФ).

Хроническое воспаление было вызвано с помощью интраподошвенной инъекции 0,05 мл раствора ПАФ (микобактерии туберкулеза, H37 Ra, компания Difco Laboratories, Детройт, штат Мичиган, США; 1 мг/мл в минеральном масле) в одну заднюю лапу. Пороговую величину механической болевой чувствительности устанавливают до (предварительное значение) и через один день после инъекции ПАФ с помощью применения алгезиметра (компания Ugo Basile, Италия). Устройство производит механическую силу с линейным повышением с течением времени. Силу применяют к дорсальной поверхности воспаленной задней лапы крысы с помощью конусообразного наконечника с закругленным кончиком (диаметр кончика 2 мм). Пороговую величину болевой чувствительности определяют как силу (в граммах), при которой крыса кричит (границная сила 450 г). Пороговую величину механической болевой чувствительности устанавливают на разные временные точки после введения лекарственного вещества или плацебо. Антиноцицептивное и антигипералгезивное действие протестированного вещества выражают в процентах от максимально возможного действия (% МВД). Максимально возможное действие определяют как процент предварительного значения порога снятия до инъекции ПАФ. Численность группы составляет  $n = 10$ .

Анализ результатов при индуцированной каррагинаном (острой) и ПАФ (хронической) боли при воспалении.

Анализ результатов в отношении сверхаддитивного действия фармацевтической композиции в соответствии с изобретением, содержащей компоненты (а) и (б), был проведен с помощью статистического сравнения теоретического аддитивного значения ЭД-50 с определенным опытным путем значением ЭД-50 так называемой равновесной комбинации (изоболографический анализ в соответствии с Tallarida J.T., Porreca F., и Cowan A. Statistical analysis of drug-drug and site-site interactions with isobolograms. Life Sci 1989; 45:947-961).

Испытания лекарственного взаимодействия, представленные здесь, были выполнены с помощью применения равноэффективных доз двух компонентов, вычисленных из соотношения соответствующего значения ЭД-50 компонентов в случае их применения по отдельности.

Результаты.

Способ введения был внутривенным (в.в.) и интраперитонеальным (и.п.) для тапентадола (А) ((-)-(1R,2R)-3-(3-диметиламино-1-этил-2-метилпропил)фенол) при индуцированной каррагинаном и ПАФ боли при воспалении, соответственно, а также интраперитонеальным (и.п.) для лидокаина (лидокаин гидрохлорид) на двух экспериментальных моделях на животных. Пик действия тапентадола (А) в модели индуцированной каррагинаном (острой) боли при воспалении был достигнут через 15 мин после применения (временная точка первого измерения)] и при этом было рассчитано значение ЭД-50, составляющее 1,75 (1,69-1,81) мг/кг в.в.. Пик действия тапентадола (А) в модели индуцированной ПАФ (хронической) боли при воспалении был достигнут через 15 мин после применения (временная точка первого измерения)] и при этом было рассчитано значение ЭД-50, которое составляло 6,34 (4,42-8,08) мг/кг и.п.. Вызванное лидокаином дозозависимое анальгезирующее действие со значением ЭД-50, составляющим 32,4 (30,0-34,6) мг/кг и.п., в модели индуцированной каррагинаном (острой) боли при воспалении, а также со значением ЭД-50, составляющим 26,8 (25,2-29,0) мг/кг и.п., в модели индуцированной ПАФ (хронической) боли при воспалении, достигает пика действия через 15 мин после применения в обеих моделях. В соответствии с их соответствующей временной точкой пика действия, тапентадол (А) применяли за 15 мин и лидокаин применяли за 15 мин до временной точки измерения в испытаниях лекарственного взаимодействия (т.е. оба компонента применяли одновременно) в обеих экспериментальных моделях на животных.

Таким образом, момент времени расчета ЭД-50 комбинации А с лидокаином соответствует временной точке пика действия соответствующего соединения. Изоболографический анализ выявил, что экспериментальные значения ЭД-50 комбинаций в модели индуцированной каррагинаном (фиг. 8), так же как и в модели индуцированной ПАФ боли при воспалении (фиг. 9), были значительно ниже, чем соответствующие теоретические значения ЭД-50. Таким образом, комбинация испытаний демонстрирует синергическое взаимодействие тапентадола (А) с лидокаином в экспериментальной модели острой и хронической боли при воспалении на животных.

Результаты изоболографического анализа подытожены в следующей таблице.

Таблица 6

Экспериментальные значения ЭД-50 тапентадола (А) и лидокаина и изоболографический анализ взаимодействия тапентадола (А) и лидокаина

| Модель боли      | Вещество/ ЭД 50 [мг/кг]   | Тапентадол (А)     | Лидокаин           | Теоретическое ЭД 50 комбинации | Экспериментальное ЭД 50 комбинации | Взаимодействие             |
|------------------|---------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|------------------------------------|----------------------------|
| Острая боль      | тапентадол (А) + лидокаин | 1,75 (1,69 – 1,81) | 32,4 (30,0 – 34,6) | 17,1 (16,4 – 17,6)             | 11,7 (10,5 – 12,7)                 | сверх-аддитивное (p<0,001) |
| Хроническая боль | тапентадол (А) + лидокаин | 6,34 (4,42 – 8,08) | 26,8 (25,2 – 29,0) | 16,6 (14,2 – 19,0)             | 13,6 (12,2 – 15,2)                 | сверх-аддитивное (p<0,01)  |

p: уровень статистической значимости сверхаддитивного взаимодействия.

Соотношения тапентадола и лидокаина, применяемые в упомянутых выше экспериментах, подытожены в приведенной ниже таблице.

Таблица 7

| Модель боли на животном | Комбинация тапентадола (А) с | Соотношение |
|-------------------------|------------------------------|-------------|
| острая боль             | Лидокаином                   | 1: 18,56    |
| хроническая боль        | Лидокаином                   | 1: 4,23     |

#### Пример 6.

Антимикробное действие тапентадола при значении pH 3 и 8.

Был приготовлен раствор тапентадола с концентрацией, составляющей 15 мг/мл тапентадола (в виде свободного основания). Значение pH доводили до заданного значения, составляющего 3 или 8, с помощью использования лимонной кислоты и 1N раствора NaOH, соответственно. Без добавления дополнительной буферной системы. Для того чтобы гарантировать то, чтобы плацебо раствор сама по себе не демонстрировал антимикробного действия, был приготовлен плацебо раствор со значением pH 8, с акцентом на том же значении pH, даже если применяли разное количество 1N раствора NaOH для регулирования pH.

Были изготовлены лекарственные формы, наполнены в стеклянные бутылки и стерилизованы в автоклаве на протяжении 30 мин при температуре 121°C и давлении 2 бар. В стерилизованные стеклянные бутылки вводили *Staphylococcus aureus* (Staph. aureus), *Pseudomonas aeruginosa* (Ps. aeruginosa), *Aspergillus niger* (Asp. niger) и *Candida albicans* для проведения опыта "Эффективность антимикробной защиты" в соответствии с фармакопейной статьей 5.1.3 Европейской Фармакопеи 6.6.

Критерии приемлемости парентеральных препаратов в соответствии с опытом согласно Европейской Фармакопеи приведены в таблице (ОП = отсутствие повышения, ОВ = отсутствие восстановления). Критерии А показывают, что рекомендованная эффективность достигнута. В оправданных случаях, где критерии А не могут быть достигнуты, например, по причине повышенного риска возникновения неблагоприятной реакции, должны удовлетворяться критерии В. Для того чтобы снизить количество опытов для этой первой серии экспериментов со значением pH, контрольные моменты времени через 6 и 24 ч были заменены на контрольный момент времени через 30 мин (табл. 8).

Таблица 8

Критерии приемлемости для парентеральных препаратов в отношении "Эффективности антимикробной защиты" (Евр. Фарм.)

| Логарифмическое уменьшение |                |     |      |     |      |      |
|----------------------------|----------------|-----|------|-----|------|------|
|                            | Критерии опыта | 6 ч | 24 ч | 7 д | 14 д | 28 д |
| Бактерии                   | А              | 2   | 3    | -   | -    | ОВ   |
|                            | В              | -   | 1    | 3   | -    | ОП   |
| Грибы                      | А              | -   | -    | 2   | -    | ОП   |
|                            | В              | -   | -    | -   | 1    | ОП   |

Результаты микробного тестирования растворов для каждой бактерий/грибов приведены в табл. 9-12.

Таблица 9

Микробный рост *Staph. aureus*

| Микробное число                      | Плацебо pH 8      | Тапентадол pH 8   | Тапентадол pH 3   |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Введенное количество бактерий/грибов | $7,4 \times 10^5$ | $1,7 \times 10^6$ | $1,6 \times 10^6$ |
| 30 мин                               | $8,3 \times 10^5$ | $8 \times 10^5$   | $2,5 \times 10^5$ |
| 7 дней                               | $2,8 \times 10^5$ | $< x 10^2$        | $2,3 \times 10^3$ |
| 14 дней                              | не проверяли      | $< x 10^2$        | $< x 10^2$        |
| 28 дней                              | не проверяли      | $< x 10^2$        | $< x 10^1$        |
| Критерии опыта А                     | не удовлетворяет  | удовлетворяет     | удовлетворяет     |
| Критерии опыта В                     | не удовлетворяет  | удовлетворяет     | удовлетворяет     |

Таблица 10

Микробный рост *Ps. aeruginosa*

| Микробное число                      | Плацебо pH 8      | Тапентадол pH 8   | Тапентадол pH 3   |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Введенное количество бактерий/грибов | $1,4 \times 10^6$ | $1,7 \times 10^6$ | $1,6 \times 10^6$ |
| 30 мин                               | $1,6 \times 10^6$ | $< \times 10^4$   | $4,5 \times 10^5$ |
| 7 дней                               | $8,8 \times 10^6$ | $< \times 10^2$   | $2 \times 10^3$   |
| 14 дней                              | не проверяли      | $< \times 10^2$   | $< \times 10^2$   |
| 28 дней                              | не проверяли      | $< \times 10^2$   | $< \times 10^2$   |
| Критерии опыта А                     | не удовлетворяет  | удовлетворяет     | удовлетворяет     |
| Критерии опыта В                     | не удовлетворяет  | удовлетворяет     | удовлетворяет     |

Таблица 11

Микробный рост *Asp. niger*

| Микробное число                      | Плацебо pH 8      | Тапентадол pH 8   | Тапентадол pH 3   |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Введенное количество бактерий/грибов | $4,2 \times 10^5$ | $5,4 \times 10^5$ | $3,9 \times 10^5$ |
| 30 мин                               | $4,3 \times 10^5$ | $6 \times 10^5$   | $4,5 \times 10^5$ |
| 7 дней                               | $6,3 \times 10^5$ | $4,5 \times 10^2$ | $8 \times 10^4$   |
| 14 дней                              | не проверяли      | $0,3 \times 10^2$ | $4,1 \times 10^5$ |
| 28 дней                              | не проверяли      | $1,8 \times 10^1$ | $4,5 \times 10^5$ |
| Критерии опыта А                     | не удовлетворяет  | удовлетворяет     | не удовлетворяет  |
| Критерии опыта В                     | не удовлетворяет  | удовлетворяет     | не удовлетворяет  |

Таблица 12

Микробный рост *Candida albicans*

| Микробное число                      | Плацебо pH 8      | Тапентадол pH 8   | Тапентадол pH 3   |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Введенное количество бактерий/грибов | $2 \times 10^5$   | $1,7 \times 10^5$ | $2,4 \times 10^5$ |
| 30 мин                               | $2,5 \times 10^5$ | $< \times 10^4$   | $2 \times 10^5$   |
| 7 дней                               | $3,4 \times 10^6$ | $< \times 10^2$   | $1,3 \times 10^3$ |
| 14 дней                              | не проверяли      | $< \times 10^2$   | $1,8 \times 10^3$ |
| 28 дней                              | не проверяли      | $< \times 10^2$   | $2,5 \times 10^3$ |
| Критерии опыта А                     | не удовлетворяет  | удовлетворяет     | не удовлетворяет  |
| Критерии опыта В                     | не удовлетворяет  | удовлетворяет     | не удовлетворяет  |

При отсутствии дополнительных консервантов, раствор тапентадола со значением pH 3 не достаточно сохраняется в соответствии с Европейской Фармакопеей (критерии А и В) в случае *Asp. niger* и *Cand. albicans*, в то время как раствор тапентадола со значением pH 8 удовлетворяет критериям А и В для всех протестированных бактерий и грибов. Плацебо раствор со значением pH 8 не демонстрирует консервирующего действия раствора как такового, так что антимикробное действие лекарственной формы, содержащей тапентадол HCl, является следствием добавленного количества тапентадола HCl. Принимая во внимание указанные результаты, может быть продемонстрировано отчетливое влияние значения pH на консервирующее действие раствора тапентадола HCl.

Раствор тапентадол HCl с более высоким значением pH, составляющим 8, имеет улучшенное антимикробное действие, в сравнении с раствором со значением pH, составляющим 3, таким образом, было установлено отчетливое влияние значения pH раствора на консервирующее действие тапентадола.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция на водной основе для парентерального введения тапентадола или его физиологически приемлемой соли, имеющая значение pH, составляющее по меньшей мере 4,0, причем указанная композиция дополнительно содержит буферный раствор, где буферный раствор получен из уксусной, лимонной, молочной, янтарной или фосфорной кислот.

2. Композиция в соответствии с п.1, предназначенная для локального и/или системного введения.

3. Композиция в соответствии с п.1 или 2, предназначенная для введения посредством инъекции или инфузии.

4. Композиция в соответствии с любым из предшествующих пунктов, где концентрация тапентадола составляет ниже 50 мг/мл из расчета общего объема композиции.

5. Композиция в соответствии с любым из предшествующих пунктов, которая не содержит какого-либо консерванта.

6. Композиция в соответствии с любым из предшествующих пунктов, которая имеет осмолярность, составляющую по меньшей мере 0,25 осмоль/л.

7. Композиция в соответствии с любым из предшествующих пунктов, предназначенная для введения в комбинации с анестезирующим средством.

8. Фармацевтическая лекарственная форма, содержащая фармацевтическую композицию в соответствии с любым из предшествующих пунктов.

9. Лекарственная форма в соответствии с п.8, предназначенная для введения педиатрическим пациентам.

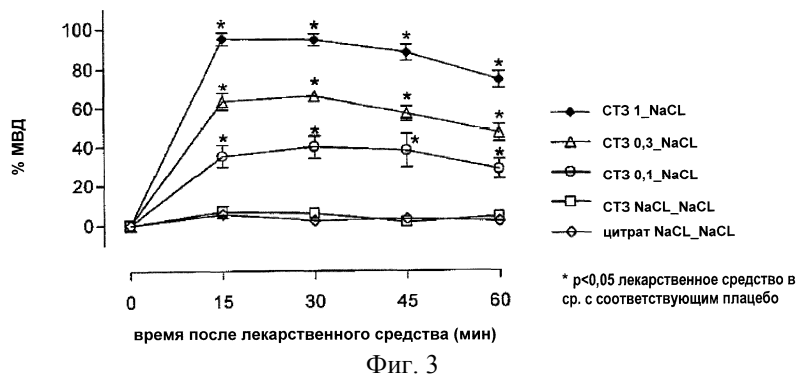
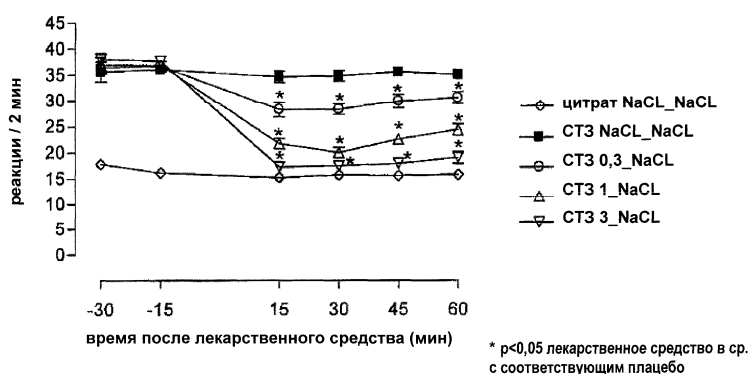
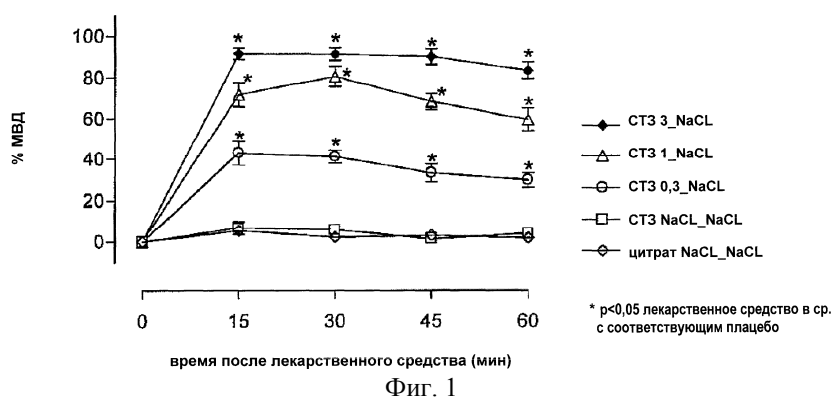
10. Лекарственная форма в соответствии с п.8 или 9, которая представляет собой лекарственную форму пролонгированного действия.

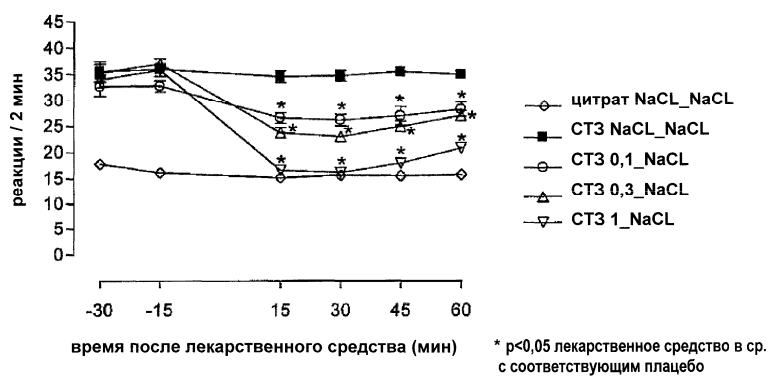
11. Композиция в соответствии с любым из пп.1-7 или лекарственная форма в соответствии с любым из пп.8-10 для лечения боли.

12. Композиция в соответствии с п.11, где боль выбирают из группы, состоящей из диабетической невропатической боли, боли при раке, периоперационной и/или послеоперационной боли.

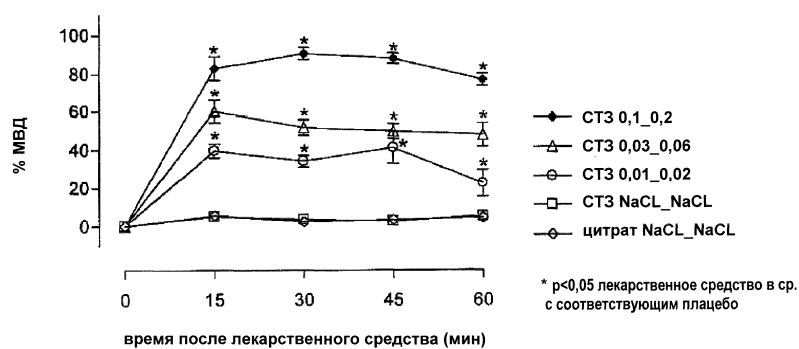
13. Композиция в соответствии с п.11 или 12, где введение осуществляют внутримышечно, внутривенно, подкожно, эпидурально, интратекально, интраспинально и/или интрацеребровентрикулярно.

14. Композиция в соответствии с любым из пп.11-13, где доза тапентадола, подлежащая введению, регулируется пациентом.

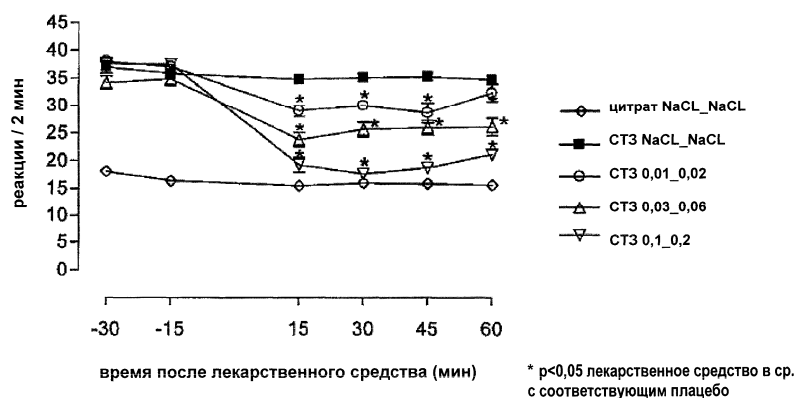




Фиг. 4

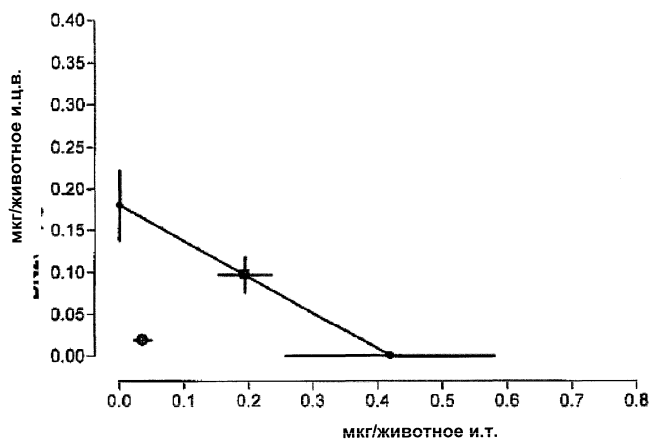


Фиг. 5



Фиг. 6

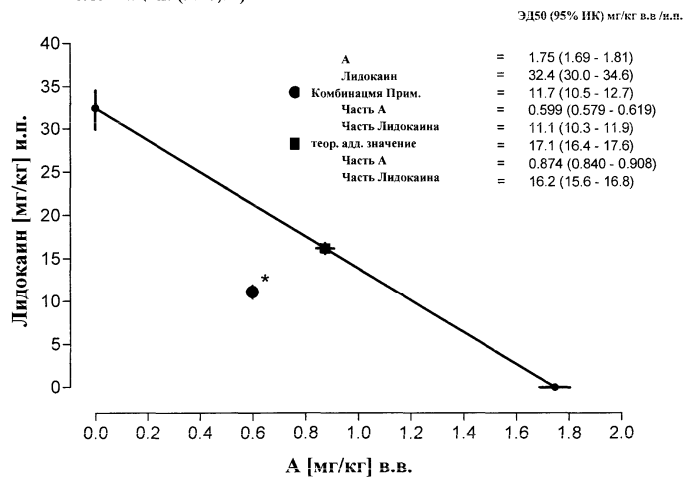
Комбинация: {1:2}



Фиг. 7

Изоболограмма А / Лидокаин  
Рандалл, крыса

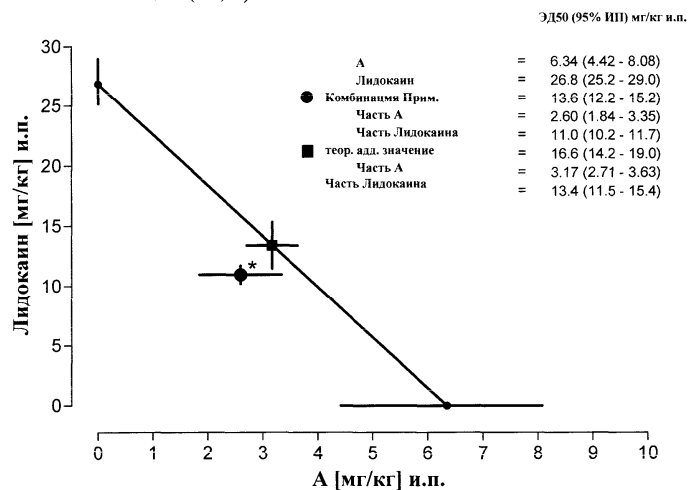
Комбинация: (1:18,56)



Фиг. 8

Изоболограмма А / Лидокаин  
ПАФ-ДЛ, крыса, и.п.

Комбинация: (1:4,23)



Фиг. 9



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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