

Formulación estable para la administración parenteral de Tapentadol

Descripción de la Invención

Campo de la Invención

5 La invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa para la administración parenteral que comprende Tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable de este; caracterizada porque la concentración de Tapentadol es mayor que 8.00 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición; donde la composición comprende un sistema amortiguador y donde el valor de pH de la composición se encuentra en el intervalo de mayor que 3.0 a menor que 6.7. La
10 invención también se refiere a un kit que comprende la composición de conformidad con la invención en un embalaje. La composición farmacéutica de conformidad con la invención es particularmente útil para tratar el dolor, especialmente el dolor agudo, preferentemente en pacientes adultos.

Antecedentes de la Invención

Varias formulaciones para administración parenteral se conocen de la técnica previa.

15 WO 01/22998 divulga una solución de calcitriol terapéutica que es adecuada para envasarse en frascos farmacéuticos sin producir decoloración del componente antioxidante de la solución.

WO 01/93830 se refiere a un método para obtener formulaciones acuosas con principios activos fácilmente oxidables, particularmente fenoles, estables durante un período prolongado, que consiste en someterlos a una desoxigenación extrema mediante burbujeo con un gas inerte y/o colocándolos al vacío, protegiéndolos contra la posible reabsorción del oxígeno al mantenerlos en una atmósfera de gas inerte
20 llenándolos, en gas inerte, en botellas a las que se les había retirado el aire previamente mediante insuflación con gas inerte, luego sometiéndolos, mientras se pone un tapón, a la baja presión que se obtiene en la botella, de 65,000 Pa máximo y obteniendo, de este modo, soluciones acuosas con una concentración de oxígeno residual en la solución menor que 2 ppm y preferentemente en el orden de 1 ppm e incluso 0.5
25 ppm.

WO 02/072080 se refiere a soluciones acuosas de paracetamol de administración parenteral, especialmente mediante infusión, que son estables en el almacenamiento y están libres de partículas y decoloración. Estas soluciones contienen una mezcla de: a) entre 1 y 17 gramos de paracetamol por litro y b) entre 0.01 y 0.17 gramos de al menos un antioxidante fisiológicamente compatible por litro, que
30 se selecciona del grupo que consiste en ácido ascórbico, N-acetil-L-cisteína y compuestos estabilizadores que contienen grupos SH diferentes de N-acetil-L-cisteína. La solución acuosa está libre de solventes orgánicos y tiene un valor de pH entre 5.5 y 6.5 y un contenido de oxígeno menor que 0.5 miligramos por litro.

WO 03/041687 describe un método para producir soluciones libres de antioxidante
35 estabilizadas basadas en sustancias fenólicas que consisten en: desoxigenación de las soluciones con un gas inerte y en desoxigenación de acumulaciones de gas de los recipientes, de los tubos de fabricación e inmovilización de ampollas y matraces que contienen el soluto con un gas raro inerte y denso como argón, a una baja temperatura y con un pH ajustado a más de 3.0 y menos de 5.0 para obtener soluciones estables

de sustancias fenólicas que contienen no más de 0.02 ppm de oxígeno en la solución, que se filtra por filtración de esterilización doble.

WO 2004/062689 divulga composiciones acuosas estabilizadas del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI, por sus siglas en inglés) o variantes de TFPI que comprenden un agente solubilizante, un antioxidante y un sistema amortiguador. La combinación de un agente solubilizante y un antioxidante puede llevar a una mejora considerable en la vida de almacenamiento de las composiciones de TFPI o de variantes de TFPI. El agente solubilizante y el antioxidante contrarrestan sustancialmente los efectos de la degradación de TFPI o variantes de TFPI mediante agregación y oxidación.

WO 2008/135601 se refiere a una formulación líquida, estable a la oxidación, basada en un principio activo fenólico susceptible a oxidación como paracetamol en un solvente acuoso y a un método para preparar tal formulación. La formulación y el método están caracterizados en que el principio activo se mezcla en el solvente acuoso con una temperatura entre 60 °C y 105 °C, un pH entre 5.0 y 6.0 y una concentración de oxígeno menor que 0.0002%.

WO 2009/124586 se refiere a una composición farmacéutica acuosa y estable que comprende 5-[(2RS)-2-ciclopropil-7,8-dimetoxi-2H-1-benzopirán-5-ilmetil]-pirimidina-2,4- diamina en forma de sal de ácido metanosulfónico soluble en agua, una solución de cloruro de sodio fisiológica, etanol y Povidona 12 PF, donde el líquido tiene un pH mayor que 4.8, pero no mayor que 5.2, y donde la cantidad de oxígeno se controla para ser de 0.8 ppm o menos; esta puede esterilizarse por filtración y/o por tratamiento térmico, almacenarse por períodos de tiempo más prolongados que se pueden usar para inyección de bolo o diluirse para infusión i.v.

WO 2011/071400 se refiere a formulaciones líquidas estables de paracetamol para uso farmacéutico y a un método para la preparación de soluciones estables de paracetamol.

WO 2013/144814 divulga una composición farmacéutica lista para usarse y estable que comprende pemetrexed o sales farmacéuticamente aceptables de este, donde la composición está libre de antioxidantes, aminoácidos y agentes quelantes. También se proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica estable y lista para usarse que comprende las etapas de: i) purgar gas inerte en un solvente acuoso parenteralmente aceptable hasta que el contenido de oxígeno disuelto en el solvente alcance menos de 7 mg/L, preferentemente menos de 3 mg/L; ii) agregar pemetrexed disodio con agitación; iii) ajustar el pH de la solución resultante entre 4 y 9; iv) opcionalmente agregar solvente acuoso adicional; donde la composición se purga con gas inerte durante todo el proceso.

Las formas de dosificación farmacéuticas de Tapentadol también se conocen de la técnica previa, p. ej., WO 02/67651, WO 03/035053, WO 2006/002886, WO 2007/128412, WO 2007/128413, WO 2008/110323, WO 2009/067703, WO 2009/092601, US 2010/272815 y T.M. Tzschentke et ál., *Drugs of the future*, 31(12), 2006, 1053-1061.

WO 2012/119727 se refiere a una composición farmacéutica acuosa que contiene tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable de este y que está adaptada para la administración oral. La composición tiene una estabilidad al almacenamiento excelente sin depender de la presencia de altas cantidades de conservantes.

WO 2012/119728 divulga formulaciones parenterales para la administración de Tapentadol. La concentración de Tapentadol en estas formulaciones es preferentemente menor que 100 mg/mL. La concentración de Tapentadol en las formulaciones ilustrativas de conformidad con WO 2012/119728 es 15 mg/mL y 20 mg/mL, respectivamente. De conformidad con WO 2012/119728, Tapentadol presenta propiedades antimicrobianas. Estas propiedades antimicrobianas están más pronunciadas a mayores valores de pH. En consecuencia, los conservantes pueden omitirse o su contenido en las formulaciones pueden al menos reducirse. La ausencia completa de conservantes se prefiere cuando el contenido de Tapentadol es suficientemente alto de modo que debido a su propiedad conservante, la semivida útil o la estabilidad en el uso puede lograrse por la presencia de Tapentadol en sí mismo. Para este fin, la concentración de Tapentadol es preferentemente al menos 10 mg/mL, en función del volumen total de la composición.

CN 103 735 500 A divulga una inyección de clorhidrato de Tapentadol, particularmente una inyección de pequeña capacidad y un método de preparación de esta. La inyección está compuesta por clorhidrato de Tapentadol o Tapentadol álcali con ingredientes activos y portadores medicinales. La inyección de clorhidrato de Tapentadol puede ser adecuada para inyecciones de pequeña capacidad con varios tamaños. En comparación con las preparaciones orales convencionales, la inyección de clorhidrato de tapentadol tiene las ventajas de alta biodisponibilidad, efecto de buena absorción de la medicina, rápida distribución, efecto de buen tratamiento y similares. La razón medicinal del clorhidrato de Tapentadol aumenta y el nivel de medicación clínica del clorhidrato de Tapentadol se mejora.

Sin embargo, se ha descubierto que, en las soluciones, el Tapentadol disuelto puede tender a que la descomposición (degradación química) tenga un impacto negativo sobre la estabilidad al almacenamiento de las formulaciones parenterales.

Breve descripción de la invención

Es un objeto de la invención proporcionar formulaciones parenterales de Tapentadol con ventajas en comparación con las formulaciones parenterales de Tapentadol de la técnica previa. Las formulaciones parenterales deberían contener Tapentadol o sales fisiológicamente aceptables de este a concentraciones suficientemente altas pero al mismo tiempo deberían tener una buena estabilidad al almacenamiento y semivida.

Este objeto se ha logrado mediante la materia que se describe en las reivindicaciones de la patente.

Los inventores han descubierto inesperadamente que la estabilidad química de Tapentadol puede mejorarse sustancialmente al proporciona un valor de pH ajustado y mantenido de manera constante. Si bien las soluciones diluidas convencionales de Tapentadol son inestables y muestran un aumento sucesivo del valor de pH después de someterlas a autoclave y almacenarlas a largo plazo, el valor de pH de la composición de conformidad con la invención permanece sustancialmente inalterado.

Por lo tanto, se ha descubierto sorprendentemente que ajustar, especialmente reducir el valor del pH de la composición farmacéutica para administración parenteral tiene un efecto de estabilización de manera que la descomposición (degradación) de Tapentadol puede reducirse considerablemente o incluso suprimirse, también en condiciones de tensión luego de someterlas varias veces a autoclave. Parece

que en determinadas condiciones, el efecto antimicrobiano de Tapentadol por un lado (véase, WO 2012/119728) y la estabilidad química de Tapentadol por el otro, son ambos en función del valor del pH pero en sentidos opuestos.

Además, se ha descubierto sorprendentemente que a bajos valores de pH por debajo de 3.0, la estabilidad de Tapentadol es en función de la concentración de amortiguador, mientras que el amortiguador tiene un efecto de estabilización relativo (a mayor concentración de amortiguador, menor degradación). Por el contrario, sin embargo, se ha descubierto sorprendentemente que a mayores valores de pH de 7.0, es decir, fuera del intervalo de pH de conformidad con la invención, la estabilidad de Tapentadol también es en función de la concentración de amortiguador, mientras que el amortiguador tiene un efecto de desestabilización relativo (a mayor concentración de amortiguador, mayor degradación). Inesperadamente, en el intervalo de pH de conformidad con la invención, el Tapentadol es estable contra la descomposición química a varias concentraciones de amortiguador.

Además, se ha descubierto sorprendentemente que incluso a valores de pH de la composición en el intervalo de 4.0 a 6.0, pueden proporcionarse composiciones farmacéuticas estables para administración parenteral que no necesitan un conservante ni un antioxidante e igualmente son estables al almacenamiento por un período prolongado de tiempo.

Incluso adicionalmente, se ha descubierto sorprendentemente que la composición permanece químicamente estable en las rigurosas condiciones de autoclave, p. ej., por al menos 20 min a 2 bar y 121 °C. Por lo tanto, la estabilidad al almacenamiento de la composición de conformidad con la invención no tiene por qué depender del efecto antimicrobiano del Tapentadol solo. El hecho de someter la composición a autoclave permite una suficiente estabilidad al almacenamiento contra la descontaminación antimicrobiana sin necesidad de conservantes.

Además, se ha descubierto sorprendentemente que Tapentadol puede estabilizarse suficientemente contra la descomposición química al desgasificar y proporcionar la composición en una atmósfera de gas inerte, respectivamente, p. ej., por medio de desgasificación con purga de nitrógeno. De esta manera, se puede evitar el uso de antioxidantes.

Descripción detallada de la invención

Un primer aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa estable para la administración parenteral que comprende Tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable de este, donde la concentración de Tapentadol es mayor que 8.00 mg/mL, preferentemente al menos 9.00 mg/mL, más preferentemente al menos 10 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición;

donde la composición comprende un sistema amortiguador y

donde el valor de pH de la composición está en el intervalo de mayor que 3.0 a menor que 6.7, preferentemente en el intervalo de 3.5 a 6.5, más preferentemente en el intervalo de 4.0 a 6.0 y con la máxima preferencia en el intervalo de 4.5 a 6.0 o de 4.5 a 5.5.

Preferentemente, la composición de conformidad con la invención se sometió a autoclave, preferentemente por al menos 20 minutos al menos a 2 bar y al menos a 121 °C y el valor de pH antes de someterla a autoclave así como el valor de pH después de someterla a autoclave está independientemente

en el intervalo de mayor que 3.0 a menor que 6.7, preferentemente en el intervalo de 4.5 a 6.0 o de 4.5 a 5.5.

El término «composición farmacéutica» incluye cualquier preparación o formulación farmacéutica que está adaptada para administrarse a un ser humano o animal. Preferentemente, la composición es una solución acuosa.

A menos que se establezca expresamente lo contrario, todos los porcentajes son por ciento en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica de conformidad con la invención.

A menos que se establezca expresamente lo contrario, todos los valores en mL y L se refieren al volumen total de la composición farmacéutica de conformidad con la invención.

A menos que se establezca expresamente lo contrario, los parámetros y las condiciones (como temperatura, presión, humedad relativa, volumen, peso, concentración, valor de pH, acidez de titulación, capacidad de sistema amortiguador, osmolaridad, contenido de oxígeno molecular, estabilidad al almacenamiento, color y similares) se determinan y miden de conformidad con los requisitos y recomendaciones que se establecen en la Farmacopea Europea (Ph. Eur.). A menos que se establezca expresamente lo contrario, todas las referencias a Ph. Eur. se refieren a la versión oficialmente válida en setiembre de 2016. Las condiciones generales son típicamente condiciones ambiente.

A los efectos de la memoria descriptiva, el término «Tapentadol» incluye la base libre ((1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol) así como cualquier sal fisiológicamente aceptable de este, particularmente el clorhidrato (clorhidrato de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol).

Por lo tanto, a menos que se establezca expresamente lo contrario, el término «Tapentadol» no solo se refiere a la base libre sino a cualquier sal fisiológicamente aceptable. Además, a menos que se establezca expresamente lo contrario, todas las cantidades, contenidos y concentraciones son equivalentes respecto de la base libre de Tapentadol.

Preferentemente, el Tapentadol está presente en la composición de conformidad con la invención como clorhidrato de Tapentadol. En una modalidad preferida, el Tapentadol está presente como una sal de clorhidrato de Tapentadol solubilizada, forma A. La Forma A del clorhidrato de Tapentadol se conoce de la técnica previa. En este sentido, puede referirse, p. ej., a US 2007/0213405. Preferentemente, la forma A está caracterizada por mostrar al menos una o más líneas de rayos X (valores 2 theta) en un patrón de difracción de polvo al medirse usando radiación Cu K α que se selecciona de la lista que comprende 15.1 $\pm$ 0.2, 16.0 $\pm$ 0.2, 18.9 $\pm$ 0.2, 20.4 $\pm$ 0.2, 22.5 $\pm$ 0.2, 27.3 $\pm$ 0.2, 29.3 $\pm$ 0.2 y 30.4 $\pm$ 0.2.

La concentración de Tapentadol en la composición de conformidad con la invención es mayor que 8.00 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición;

Preferentemente, la concentración de Tapentadol en la composición de conformidad con la invención es al menos 8.50 mg/mL o al menos 9.00 mg/mL, más preferentemente al menos 9.50 mg/mL o al menos 10.00 mg/mL, incluso más preferentemente al menos 11.00 mg/mL o al menos 12.00 mg/mL, todavía más preferentemente al menos 13.00 mg/mL o al menos 14.00 mg/mL, aún más preferentemente al menos 15.00 mg/mL o al menos 16.00 mg/mL, con la máxima preferencia al menos 17.00 mg/mL o al menos 18.00

mg/mL y, en particular, al menos 19.00 mg/mL o al menos 20.00 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

5 En modalidades preferidas de conformidad con la invención, la concentración de Tapentadol en la composición de conformidad con la invención es al menos 21 mg/mL o al menos 22 mg/mL, más preferentemente al menos 23 mg/mL o al menos 24 mg/mL, incluso más preferentemente al menos 25 mg/mL o al menos 27.5 mg/mL, todavía más preferentemente al menos 30 mg/mL o al menos 35 mg/mL, incluso más preferentemente al menos 40 mg/mL o al menos 45 mg/mL, más preferentemente al menos 50 mg/mL o al menos 60 mg/mL o al menos 70 mg/mL y, en particular, al menos 80 mg/mL o al menos 90 mg/mL o al menos 100 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen
10 total de la composición.

Preferentemente, la concentración de Tapentadol en la composición de conformidad con la invención es como máximo 100 mg/mL o como máximo 97.5 mg/mL, más preferentemente como máximo 95 mg/mL o como máximo 92.5 mg/mL, incluso más preferentemente como máximo 90 mg/mL o como máximo 87.5 mg/mL, todavía más preferentemente como máximo 85 mg/mL o como máximo 82.5 mg/mL, incluso
15 más preferentemente como máximo 80 mg/mL o como máximo 77.5 mg/mL, más preferentemente como máximo 75 mg/mL o como máximo 72.5 mg/mL y, en particular, como máximo 70 mg/mL o como máximo 67.5 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

En modalidades preferidas de conformidad con la invención, la concentración de Tapentadol en la composición de conformidad con la invención es como máximo 65.00 mg/mL o como máximo 60.00 mg/mL, más preferentemente como máximo 57.50 mg/mL o como máximo 55.00 mg/mL, incluso más preferentemente como máximo 52.50 mg/mL o como máximo 50.00 mg/mL, todavía más preferentemente como máximo 47.50 mg/mL o como máximo 45.00 mg/mL, incluso más preferentemente como máximo 42.50 mg/mL o como máximo 40.00 mg/mL, más preferentemente como máximo 37.50 mg/mL o como
20 máximo 35.00 mg/mL y, en particular, como máximo 32.50 mg/mL o como máximo 30.00 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

De conformidad con una modalidad preferida, la concentración de Tapentadol en la composición de conformidad con la invención está en el intervalo de 10.0 ± 1.5 mg/mL, más preferentemente 10.0 ± 1.4 mg/mL, incluso más preferentemente 10.0 ± 1.3 mg/mL, todavía más preferentemente 10.0 ± 1.2 mg/mL, incluso más preferentemente 10.0 ± 1.1 mg/mL, con máxima preferencia 10.0 ± 1.0 mg/mL y en particular 10.0 ± 0.9 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.
30

De conformidad con una modalidad preferida, la concentración de Tapentadol en la composición de conformidad con la invención está en el intervalo de 12.5 ± 4.0 mg/mL, más preferentemente 12.5 ± 3.5 mg/mL, incluso más preferentemente 12.5 ± 3.0 mg/mL, todavía más preferentemente 12.5 ± 2.5 mg/mL, incluso más preferentemente 12.5 ± 2.0 mg/mL, con máxima preferencia 12.5 ± 1.5 mg/mL y en particular 12.5 ± 1.0 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.
35

De conformidad con una modalidad preferida, la concentración de Tapentadol en la composición de conformidad con la invención está en el intervalo de 15 ± 6.5 mg/mL, más preferentemente 15 ± 6.0 mg/mL, incluso más preferentemente 15 ± 5.0 mg/mL, todavía más preferentemente 15 ± 4.0 mg/mL, incluso más preferentemente 15 ± 3.0 mg/mL, con máxima preferencia 15 ± 2.0 mg/mL y en particular 15 ± 1.9 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

De conformidad con una modalidad preferida, la concentración de Tapentadol en la composición de conformidad con la invención está en el intervalo de 17.5 ± 9.0 mg/mL, más preferentemente 17.5 ± 8.0 mg/mL, incluso más preferentemente 17.5 ± 7.0 mg/mL, todavía más preferentemente 17.5 ± 6.0 mg/mL, incluso más preferentemente 17.5 ± 5.0 mg/mL, con máxima preferencia 17.5 ± 4.0 mg/mL y en particular 17.5 ± 3.0 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

De conformidad con una modalidad preferida, la concentración de Tapentadol en la composición de conformidad con la invención está en el intervalo de 20 ± 11.5 mg/mL, más preferentemente 20 ± 10 mg/mL, incluso más preferentemente 20 ± 9 mg/mL, todavía más preferentemente 20 ± 8 mg/mL, incluso más preferentemente 20 ± 7 mg/mL, con máxima preferencia 20 ± 6 mg/mL y en particular 20 ± 5 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

De conformidad con una modalidad preferida, la concentración de Tapentadol en la composición de conformidad con la invención está en el intervalo de 25 ± 16.5 mg/mL, más preferentemente 25 ± 15 mg/mL, incluso más preferentemente 25 ± 13 mg/mL, todavía más preferentemente 25 ± 11 mg/mL, incluso más preferentemente 25 ± 9 mg/mL, con máxima preferencia 25 ± 7 mg/mL y en particular 25 ± 5 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

De conformidad con una modalidad preferida, la concentración de Tapentadol en la composición de conformidad con la invención está en el intervalo de 30 ± 21.5 mg/mL, más preferentemente 30 ± 21 mg/mL, incluso más preferentemente 30 ± 18 mg/mL, todavía más preferentemente 30 ± 15 mg/mL, incluso más preferentemente 30 ± 12 mg/mL, con máxima preferencia 30 ± 9 mg/mL y en particular 30 ± 6 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

De conformidad con una modalidad preferida, la concentración de Tapentadol en la composición de conformidad con la invención está en el intervalo de 40 ± 31.5 mg/mL, más preferentemente 40 ± 28 mg/mL, incluso más preferentemente 40 ± 24 mg/mL, todavía más preferentemente 40 ± 20 mg/mL, incluso más preferentemente 40 ± 16 mg/mL, con máxima preferencia 40 ± 12 mg/mL y en particular 40 ± 8 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

De conformidad con una modalidad preferida, la concentración de Tapentadol en la composición de conformidad con la invención está en el intervalo de 50 ± 41.5 mg/mL, más preferentemente 50 ± 40 mg/mL, incluso más preferentemente 50 ± 35 mg/mL, todavía más preferentemente 50 ± 30 mg/mL, incluso más preferentemente 50 ± 25 mg/mL, con máxima preferencia 50 ± 20 mg/mL y en particular 50 ± 15 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

De conformidad con una modalidad preferida, la concentración de Tapentadol en la composición de conformidad con la invención está en el intervalo de 60 ± 51.5 mg/mL, más preferentemente 60 ± 48 mg/mL, incluso más preferentemente 60 ± 42 mg/mL, todavía más preferentemente 60 ± 36 mg/mL,

incluso más preferentemente 60 ± 30 mg/mL, con máxima preferencia 60 ± 24 mg/mL y en particular 60 ± 18 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

La composición de conformidad con la invención es acuosa, es decir, la composición comprende agua que es típicamente agua para inyección, es decir agua altamente pura y estéril.

5 Preferentemente, el contenido de agua es al menos 50 % en peso, más preferentemente al menos 60 % en peso, incluso más preferentemente al menos 70 % en peso, todavía más preferentemente al menos 80 % en peso, con máxima preferencia al menos 85 % en peso y en particular al menos 90 % en peso, en función del peso total de la composición.

10 Preferentemente, el contenido de agua es al menos 95 % en peso, más preferentemente al menos 96 % en peso, incluso más preferentemente al menos 97 % en peso, todavía más preferentemente al menos 98 % en peso, con máxima preferencia al menos 99 % en peso y en particular al menos 99.5 % en peso, en función del peso total de la composición.

Además de agua, la composición de conformidad con la invención puede contener otros solventes.

15 Otros solventes adecuados incluyen todo tipo de solventes hidrofílicos fisiológicamente aceptables, preferentemente seleccionados del grupo que consiste en etanol, glicerol, propilenglicol, 1,3-butanodiol y macrogol 300.

Sin embargo, preferentemente, la composición de conformidad con la invención no contiene otros solventes además de agua.

20 El valor de pH de la composición de conformidad con la invención está amortiguado, es decir, la composición comprende un sistema amortiguador (es decir, un par de al menos un ácido conjugado y al menos una base conjugada).

25 Preferentemente, la composición de conformidad con la invención comprende un sistema amortiguador que comprende al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado, caracterizado porque dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado independientemente uno del otro comprenden uno o más grupos funcionales ácidos protonados o desprotonados que se seleccionan independientemente uno del otro del grupo que consiste en carboxilato ($-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$), sulfato ($-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OH}$), sulfonato ($-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$), fosfato ($-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$) y fosfonato ($-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$). El carboxilato es el grupo funcional ácido más preferido (protonado: $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, desprotonado $-\text{C}(=\text{O})\text{O}^-$).

30 Los sistemas amortiguadores preferidos derivan de los siguientes ácidos: ácidos orgánicos como ácido acético, ácido propiónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido malónico, ácido málico, ácido mandélico, ácido cítrico, ácido tártrico, ácido succínico o ácidos inorgánicos como ácido fosfórico.

35 Cuando el sistema amortiguador deriva de cualquiera de los ácidos anteriores, el sistema amortiguador está constituido por dicho ácido y una o más de sus bases conjugadas. Los sistemas amortiguadores derivados de ácido acético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido succínico o ácido fosfórico se prefieren particularmente.

Un experto es totalmente consciente de que los ácidos multiprotónicos pueden formar más de un único par de un ácido conjugado y una base conjugada. Por ejemplo, el ácido cítrico es un ácido

triprotónico de modo que forma los siguientes pares de ácido conjugado y base conjugada: (i) ácido cítrico - dihidrogenocitrato, (ii) dihidrogenocitrato - hidrogenocitrato, (iii) e hidrogenocitrato - citrato. En otras palabras, cualquiera de ácido cítrico, dihidrogenocitrato e hidrogenocitrato puede ser el ácido de un sistema amortiguador con la base conjugada. Un experto también es totalmente consciente de que los ácidos conjugados y bases conjugadas están en equilibrio uno con el otro y que la especie predominante que está presente en una mezcla de citrato, hidrogenocitrato, dihidrogenocitrato y ácido cítrico puede determinarse en función de los valores de pK_A y el valor de pH de la composición.

A efectos de la memoria descriptiva, la expresión «sistema amortiguador» se refiere a la cantidad total de ácidos conjugados y bases conjugadas. Por ejemplo, cuando el sistema amortiguador deriva de ácido cítrico, es decir, es un sistema amortiguador de citrato, la expresión «sistema amortiguador» se refiere a la cantidad total de citrato, hidrogenocitrato, dihidrogenocitrato y ácido cítrico. Además un experto en la técnica es totalmente consciente de que un sistema amortiguador, p. ej., ácido cítrico como ácido conjugado y dihidrogenocitrato de sodio como base conjugada, puede establecerse ya sea agregando ácido cítrico y una cantidad apropiada de hidróxido de sodio o citrato de sodio y una cantidad apropiada de ácido clorhídrico, o ácido cítrico y dihidrogenocitrato de sodio como tal. A menos que se establezca expresamente otra cosa, «citrato de sodio» es sinónimo de «citrato de trisodio». Por lo tanto, el citrato de sodio dihidrato (= citrato de trisodio dihidrato) tiene la fórmula lineal $\text{HOC}(\text{COONa})(\text{CH}_2\text{EONa})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y un peso molecular relativo de 294.10 g/mol.

Por consiguiente, en caso de que la composición contenga una cantidad apropiada de Tapentadol en forma de su clorhidrato, un sistema amortiguador puede establecerse agregando citrato de sodio, p. ej., en forma de citrato de sodio dihidrato. Independientemente de esto, Tapentadol y sus sales fisiológicamente aceptables no se considerarán como ácido conjugado o base conjugada del sistema amortiguador.

Preferentemente, la concentración del sistema amortiguador, preferentemente citrato de sodio o su dihidrato, se ajusta para proporcionar una capacidad de sistema amortiguador suficiente.

Preferentemente, la composición de conformidad con la invención comprende un sistema amortiguador que comprende al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado seleccionados del grupo que consiste en citrato, hidrogenocitrato, dihidrogenocitrato y ácido cítrico.

En modalidades preferidas, la composición de conformidad con la invención comprende un sistema amortiguador que comprende al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y que tiene una concentración total (es decir, una concentración global de todas las bases conjugadas y todos los ácidos conjugados del sistema amortiguador) de al menos 0.03 % en peso, o al menos 0.04 % en peso, o al menos 0.05 % en peso, o al menos 0.06 % en peso, o al menos 0.07 % en peso, o al menos 0.08 % en peso, o al menos 0.09 % en peso, o al menos 0.10 % en peso; más preferentemente al menos 0.11 % en peso, o al menos 0.12 % en peso, o al menos 0.13 % en peso, o al menos 0.14 % en peso, o al menos 0.15 % en peso; incluso más preferentemente al menos 0.16 % en peso, o al menos 0.17 % en peso, o al menos 0.18 % en peso, o al menos 0.19 % en peso, o al menos 0.20 % en peso; todavía más preferentemente al menos 0.21 % en peso, o al menos 0.22 % en peso, o al menos 0.23 % en peso, o al menos 0.24 % en peso, o al menos 0.25 % en peso; aún más preferentemente al menos 0.26 % en peso, o al menos 0.27 %

en peso, o al menos 0.28 % en peso, o al menos 0.29 % en peso, o al menos 0.30 % en peso; con la máxima preferencia al menos 0.35 % en peso, o al menos 0.40 % en peso, o al menos 0.45 % en peso, o al menos 0.50 % en peso, o al menos 0.55 % en peso; y en particular al menos 0.60 % en peso, o al menos 0.65 % en peso, o al menos 0.70 % en peso, o al menos 0.75 % en peso, o al menos 0.80 % en peso, o al menos 0.85 % en peso, o al menos 0.90 % en peso, o al menos 0.95 % en peso, o al menos 1.00 % en peso, o al menos 1.50 % en peso, o al menos 2.00 % en peso, o al menos 2.50 % en peso, o al menos 3.00 % en peso, o al menos 3.50 % en peso, o al menos 4.00 % en peso, o al menos 4.50 % en peso, o al menos 5.00 % en peso; en función del peso total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

Preferentemente, la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 0.03 % en peso, más preferentemente al menos 0.08 % en peso, incluso más preferentemente al menos 0.13 % en peso, todavía más preferentemente al menos 0.18 % en peso y, en particular, al menos 0.23 % en peso en función del peso total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

En modalidades preferidas, la composición de conformidad con la invención comprende un sistema amortiguador que comprende al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y que tiene una concentración total de como máximo 5.0 % en peso, o como máximo 4.5 % en peso, o como máximo 4.0 % en peso, o como máximo 3.5 % en peso, o como máximo 3.0 % en peso, o como máximo 2.5 % en peso, o como máximo 2.0 % en peso, o como máximo 1.5 % en peso, o como máximo 1.45 % en peso, o como máximo 1.40 % en peso, o como máximo 1.35 % en peso, o como máximo 1.30 % en peso; más preferentemente como máximo 1.25 % en peso, o como máximo 1.20 % en peso, o como máximo 1.15 % en peso, o como máximo 1.20 % en peso, o como máximo 1.15 % en peso; incluso más preferentemente como máximo 1.10 % en peso, o como máximo 1.05 % en peso, o como máximo 1.00 % en peso, o como máximo 0.95 % en peso, o como máximo 0.90 % en peso; todavía más preferentemente como máximo 0.85 % en peso, o como máximo 0.80 % en peso, o como máximo 0.75 % en peso, o como máximo 0.70 % en peso, o como máximo 0.65 % en peso; aún más preferentemente como máximo 0.60 % en peso, o como máximo 0.55 % en peso, o como máximo 0.50 % en peso, o como máximo 0.49 % en peso, o como máximo 0.48 % en peso; con la máxima preferencia como máximo 0.47 % en peso, o como máximo 0.45 % en peso, o como máximo 0.45 % en peso, o como máximo 0.44 % en peso, o como máximo 0.43 % en peso; y, en particular, como máximo 0.42 % en peso, o como máximo 0.41 % en peso, o como máximo 0.40 % en peso, o como máximo 0.39 % en peso, o como máximo 0.38 % en peso, o como máximo 0.37 % en peso, o como máximo 0.36 % en peso, o como máximo 0.35 % en peso, o como máximo 0.34 % en peso, o como máximo 0.33 % en peso, o como máximo 0.32 % en peso, o como máximo 0.31 % en peso, o como máximo 0.30 % en peso, o como máximo 0.29 % en peso, o como máximo 0.28 % en peso, o como máximo 0.27 % en peso, o como máximo 0.26 % en peso, o como máximo 0.25 % en peso, o como máximo 0.24 % en peso, o como máximo 0.23 % en peso, o como máximo 0.22 % en peso, o como máximo 0.21 % en peso, o como máximo 0.20 % en peso, o como máximo 0.19 % en peso, o como máximo 0.18 % en peso, o como máximo 0.17 % en peso, o como máximo 0.16 % en peso, o como máximo 0.15 % en peso, o como máximo 0.14 % en peso, o como máximo 0.13 % en peso, o como máximo 0.12 % en peso, o como máximo 0.11 % en

peso , o como máximo 0.10 % en peso; en función del peso total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

Preferentemente, la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es como máximo 1.16 % en peso, más preferentemente como máximo 1.03 % en peso, incluso más preferentemente como máximo 0.90 % en peso, todavía más preferentemente como máximo 0.77 % en peso, y con la máxima preferencia como máximo 0.65 % en peso, en función del peso total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

En modalidades preferidas, la composición de conformidad con la invención comprende un sistema amortiguador que comprende al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y que tiene una concentración total en el intervalo de 0.001 a 5.00 % en peso, o de 0.001 a 4.00 % en peso, o de 0.001 a 3.00 % en peso, o de 0.001 a 2.00 % en peso, o de 0.001 a 1.00 % en peso, más preferentemente en el intervalo de 0.005 a 0.90 % en peso, más preferentemente en el intervalo de 0.010 a 0.80 % en peso, todavía más preferentemente en el intervalo de 0.015 a 0.70 % en peso, aún más preferentemente en el intervalo de 0.020 a 0.65 % en peso, con la máxima preferencia en el intervalo de 0.025 a 0.60 % en peso, y en particular en el intervalo de 0.030 a 0.55 % en peso, en función del peso total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

Preferentemente, la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado se encuentra en el intervalo de 0.03 a 1.16 % en peso, más preferentemente en el intervalo de 0.08 a 1.03 % en peso, incluso más preferentemente en el intervalo de 0.13 a 0.90 % en peso, y con la máxima preferencia en el intervalo de 0.18 a 0.77 % en peso, en función del peso total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

Preferentemente, el sistema amortiguador comprende citrato de sodio o su dihidrato de manera que, dependiendo del valor de pH ajustado de la composición, el citrato, hidrogenocitrato, dihidrogenocitrato y ácido cítrico están en equilibrio unos con otros.

En una modalidad preferida, el contenido del sistema amortiguador, preferentemente citrato de sodio o su dihidrato, está en el intervalo de 0.020 ± 0.018 % en peso, o 0.020 ± 0.016 % en peso, o 0.020 ± 0.014 % en peso, o 0.020 ± 0.012 % en peso, o 0.020 ± 0.010 % en peso, o 0.020 ± 0.008 % en peso, o 0.020 ± 0.006 % en peso, o 0.020 ± 0.004 % en peso, en función del peso total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

En otra modalidad preferida, el contenido del sistema amortiguador, preferentemente citrato de sodio o su dihidrato, está en el intervalo de 0.030 ± 0.018 % en peso, o 0.030 ± 0.016 % en peso, o 0.030 ± 0.014 % en peso, o 0.030 ± 0.012 % en peso, o 0.030 ± 0.010 % en peso, o 0.030 ± 0.008 % en peso, o 0.030 ± 0.006 % en peso, o 0.030 ± 0.004 % en peso, en función del peso total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

En incluso otra modalidad preferida, el contenido del sistema amortiguador, preferentemente citrato de sodio o su dihidrato, está en el intervalo de 0.040 ± 0.035 % en peso, o 0.040 ± 0.030 % en peso, o 0.040 ± 0.025 % en peso, o 0.040 ± 0.020 % en peso, o 0.040 ± 0.015 % en peso, o 0.040 ± 0.010 % en peso, o

0.040±0.005 % en peso, en función del peso total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

5 En todavía otra modalidad preferida, el contenido del sistema amortiguador, preferentemente citrato de sodio o su dihidrato, está en el intervalo de 0.050±0.035 % en peso, o 0.050±0.030 % en peso, o 0.050±0.025 % en peso, o 0.050±0.020 % en peso, o 0.050±0.015 % en peso, o 0.050±0.010 % en peso, o 0.050±0.005 % en peso, en función del peso total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

10 En aún otra modalidad preferida, el contenido del sistema amortiguador, preferentemente citrato de sodio o su dihidrato, está en el intervalo de 0.060±0.035 % en peso, o 0.060±0.030 % en peso, o 0.060±0.025 % en peso, o 0.060±0.020 % en peso, o 0.060±0.015 % en peso, o 0.060±0.010 % en peso, o 0.060±0.005 % en peso, en función del peso total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

15 En una modalidad preferida adicional, el contenido del sistema amortiguador, preferentemente citrato de sodio o su dihidrato, está en el intervalo de 0.070±0.035 % en peso, o 0.070±0.030 % en peso, o 0.070±0.025 % en peso, o 0.070±0.020 % en peso, o 0.070±0.015 % en peso, o 0.070±0.010 % en peso, o 0.070±0.005 % en peso, en función del peso total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

20 En otra modalidad preferida, el contenido del sistema amortiguador, preferentemente citrato de sodio o su dihidrato, está en el intervalo de 0.080±0.035 % en peso, o 0.080±0.030 % en peso, o 0.080±0.025 % en peso, o 0.080±0.020 % en peso, o 0.080±0.015 % en peso, o 0.080±0.010 % en peso, o 0.080±0.005 % en peso, en función del peso total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

25 En incluso otra modalidad preferida, el contenido del sistema amortiguador, preferentemente citrato de sodio o su dihidrato, está en el intervalo de 0.090±0.035 % en peso, o 0.090±0.030 % en peso, o 0.090±0.025 % en peso, o 0.090±0.020 % en peso, o 0.090±0.015 % en peso, o 0.090±0.010 % en peso, o 0.090±0.005 % en peso, en función del peso total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

30 En todavía otra modalidad preferida, el contenido del sistema amortiguador, preferentemente citrato de sodio o su dihidrato, está en el intervalo de 0.100±0.070 % en peso, o 0.100±0.060 % en peso, o 0.100±0.050 % en peso, o 0.100±0.040 % en peso, o 0.100±0.030 % en peso, o 0.100±0.020 % en peso, o 0.100±0.010 % en peso, en función del peso total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

35 En todavía otra modalidad preferida, el contenido del sistema amortiguador, preferentemente citrato de sodio o su dihidrato, está en el intervalo de 0.120±0.070 % en peso, o 0.120±0.060 % en peso, o 0.120±0.050 % en peso, o 0.120±0.040 % en peso, o 0.120±0.030 % en peso, o 0.120±0.020 % en peso, o 0.120±0.010 % en peso, en función del peso total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

En todavía otra modalidad preferida, el contenido del sistema amortiguador, preferentemente citrato de sodio o su dihidrato, está en el intervalo de 0.140±0.070 % en peso, o

0.140±0.060 % en peso, o 0.140±0.050 % en peso, o 0.140±0.040 % en peso, o 0.140±0.030 % en peso, o 0.140±0.020 % en peso, o 0.140±0.010 % en peso, en función del peso total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

5 En todavía otra modalidad preferida, el contenido del sistema amortiguador, preferentemente citrato de sodio o su dihidrato, está en el intervalo de 0.160±0.070 % en peso, o 0.160±0.060 % en peso, o 0.160±0.050 % en peso, o 0.160±0.040 % en peso, o 0.160±0.030 % en peso, o 0.160±0.020 % en peso, o 0.160±0.010 % en peso, en función del peso total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

10 En todavía otra modalidad preferida, el contenido del sistema amortiguador, preferentemente citrato de sodio o su dihidrato, está en el intervalo de 0.180±0.070 % en peso, o 0.180±0.060 % en peso, o 0.180±0.050 % en peso, o 0.180±0.040 % en peso, o 0.180±0.030 % en peso, o 0.180±0.020 % en peso, o 0.180±0.010 % en peso, en función del peso total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

15 En todavía otra modalidad preferida, el contenido del sistema amortiguador, preferentemente citrato de sodio o su dihidrato, está en el intervalo de 0.200±0.070 % en peso, o 0.200±0.060 % en peso, o 0.200±0.050 % en peso, o 0.200±0.040 % en peso, o 0.200±0.030 % en peso, o 0.200±0.020 % en peso, o 0.200±0.010 % en peso, en función del peso total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

20 En todavía otra modalidad preferida, el contenido del sistema amortiguador, preferentemente citrato de sodio o su dihidrato, está en el intervalo de 0.220±0.070 % en peso, o 0.220±0.060 % en peso, o 0.220±0.050 % en peso, o 0.220±0.040 % en peso, o 0.220±0.030 % en peso, o 0.220±0.020 % en peso, o 0.220±0.010 % en peso, en función del peso total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

25 En todavía otra modalidad preferida, el contenido del sistema amortiguador, preferentemente citrato de sodio o su dihidrato, está en el intervalo de 0.240±0.070 % en peso, o 0.240±0.060 % en peso, o 0.240±0.050 % en peso, o 0.240±0.040 % en peso, o 0.240±0.030 % en peso, o 0.240±0.020 % en peso, o 0.240±0.010 % en peso, en función del peso total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

30 En todavía otra modalidad preferida, el contenido del sistema amortiguador, preferentemente citrato de sodio o su dihidrato, está en el intervalo de 0.260±0.070 % en peso, o 0.260±0.060 % en peso, o 0.260±0.050 % en peso, o 0.260±0.040 % en peso, o 0.260±0.030 % en peso, o 0.260±0.020 % en peso, o 0.260±0.010 % en peso, en función del peso total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

35 En todavía otra modalidad preferida, el contenido del sistema amortiguador, preferentemente citrato de sodio o su dihidrato, está en el intervalo de 0.280±0.070 % en peso, o 0.280±0.060 % en peso, o 0.280±0.050 % en peso, o 0.280±0.040 % en peso, o 0.280±0.030 % en peso, o 0.280±0.020 % en peso, o 0.280±0.010 % en peso, en función del peso total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

En todavía otra modalidad preferida, el contenido del sistema amortiguador, preferentemente citrato de sodio o su dihidrato, está en el intervalo de 0.300 ± 0.070 % en peso, o 0.300 ± 0.060 % en peso, o 0.300 ± 0.050 % en peso, o 0.300 ± 0.040 % en peso, o 0.300 ± 0.030 % en peso, o 0.300 ± 0.020 % en peso, o 0.300 ± 0.010 % en peso, en función del peso total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

5

En todavía otra modalidad preferida, el contenido del sistema amortiguador, preferentemente citrato de sodio o su dihidrato, está en el intervalo de 0.350 ± 0.070 % en peso, o 0.350 ± 0.060 % en peso, o 0.350 ± 0.050 % en peso, o 0.350 ± 0.040 % en peso, o 0.350 ± 0.030 % en peso, o 0.350 ± 0.020 % en peso, o 0.350 ± 0.010 % en peso, en función del peso total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

10

En todavía otra modalidad preferida, el contenido del sistema amortiguador, preferentemente citrato de sodio o su dihidrato, está en el intervalo de 0.400 ± 0.070 % en peso, o 0.400 ± 0.060 % en peso, o 0.400 ± 0.050 % en peso, o 0.400 ± 0.040 % en peso, o 0.400 ± 0.030 % en peso, o 0.400 ± 0.020 % en peso, o 0.400 ± 0.010 % en peso, en función del peso total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

15

En todavía otra modalidad preferida, el contenido del sistema amortiguador, preferentemente citrato de sodio o su dihidrato, está en el intervalo de 0.450 ± 0.070 % en peso, o 0.450 ± 0.060 % en peso, o 0.450 ± 0.050 % en peso, o 0.450 ± 0.040 % en peso, o 0.450 ± 0.030 % en peso, o 0.450 ± 0.020 % en peso, o 0.450 ± 0.010 % en peso, en función del peso total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

20

En todavía otra modalidad preferida, el contenido del sistema amortiguador, preferentemente citrato de sodio o su dihidrato, está en el intervalo de 0.500 ± 0.070 % en peso, o 0.500 ± 0.060 % en peso, o 0.500 ± 0.050 % en peso, o 0.500 ± 0.040 % en peso, o 0.500 ± 0.030 % en peso, o 0.500 ± 0.020 % en peso, o 0.500 ± 0.010 % en peso, en función del peso total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

25

En todavía otra modalidad preferida, el contenido del sistema amortiguador, preferentemente citrato de sodio o su dihidrato, está en el intervalo de 0.550 ± 0.070 % en peso, o 0.550 ± 0.060 % en peso, o 0.550 ± 0.050 % en peso, o 0.550 ± 0.040 % en peso, o 0.550 ± 0.030 % en peso, o 0.550 ± 0.020 % en peso, o 0.550 ± 0.010 % en peso, en función del peso total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

30

En todavía otra modalidad preferida, el contenido del sistema amortiguador, preferentemente citrato de sodio o su dihidrato, está en el intervalo de 0.600 ± 0.070 % en peso, o 0.600 ± 0.060 % en peso, o 0.600 ± 0.050 % en peso, o 0.600 ± 0.040 % en peso, o 0.600 ± 0.030 % en peso, o 0.600 ± 0.020 % en peso, o 0.600 ± 0.010 % en peso, en función del peso total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

35

En todavía otra modalidad preferida, el contenido del sistema amortiguador, preferentemente citrato de sodio o su dihidrato, está en el intervalo de 0.650 ± 0.070 % en peso, o 0.650 ± 0.060 % en peso, o 0.650 ± 0.050 % en peso, o 0.650 ± 0.040 % en peso, o 0.650 ± 0.030 % en peso, o 0.650 ± 0.020 % en peso, o 0.650 ± 0.010 % en peso, en función del peso total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

0.650±0.020 % en peso, o 0.650±0.010 % en peso, en función del peso total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

En todavía otra modalidad preferida, el contenido del sistema amortiguador, preferentemente citrato de sodio o su dihidrato, está en el intervalo de 0.700±0.070 % en peso, o 0.700±0.060 % en peso, o 0.700±0.050 % en peso, o 0.700±0.040 % en peso, o 0.700±0.030 % en peso, o 0.700±0.020 % en peso, o 0.700±0.010 % en peso, en función del peso total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

Cuando el sistema amortiguador no es citrato de sodio ni su dihidrato sino un sistema amortiguador diferente, el contenido de dicho sistema amortiguador diferente preferentemente asciende a un contenido equivalente que es necesario para lograr la misma capacidad de sistema amortiguador al valor de pH dado que si el sistema amortiguador fuera citrato de sodio o su dihidrato en el contenido anterior en % en peso.

En modalidades preferidas, la composición de conformidad con la invención comprende un sistema amortiguador que comprende al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y que tiene una concentración total de al menos 0.1 mmol/L, o al menos 0.2 mmol/L, o al menos 0.3 mmol/L, o al menos 0.4 mmol/L, o al menos 0.5 mmol/L; más preferentemente al menos 0.6 mmol/L, o al menos 0.7 mmol/L, o al menos 0.8 mmol/L, o al menos 0.9 mmol/L, o al menos 1.0 mmol/L; incluso más preferentemente al menos 1.2 mmol/L, o al menos 1.4 mmol/L, o al menos 1.6 mmol/L, o al menos 1.8 mmol/L, o al menos 2.0 mmol/L; todavía más preferentemente al menos 2.2 mmol/L, o al menos 2.4 mmol/L, o al menos 2.6 mmol/L, o al menos 2.8 mmol/L, o al menos 3.0 mmol/L; aún más preferentemente al menos 3.2 mmol/L, o al menos 3.4 mmol/L, o al menos 3.6 mmol/L, o al menos 3.8 mmol/L, o al menos 4.0 mmol/L; con la máxima preferencia al menos 4.2 mmol/L, o al menos 4.4 mmol/L, o al menos 4.6 mmol/L, o al menos 4.8 mmol/L, o al menos 5.0 mmol/L; y en particular al menos 5.2 mmol/L, o al menos 5.4 mmol/L, o al menos 5.6 mmol/L, o al menos 5.8 mmol/L, o al menos 6.0 mmol/L; en función del contenido total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición

Preferentemente, la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 1.0 mmol/L, más preferentemente al menos 3.0 mmol/L, incluso más preferentemente al menos 5.0 mmol/L, todavía más preferentemente al menos 7.0 mmol/L, y con la máxima preferencia al menos 9.0 mmol/L, en función del contenido total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

En modalidades preferidas, la composición de conformidad con la invención comprende un sistema amortiguador que comprende al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado, donde dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado independientemente uno del otro comprende uno o más grupos funcionales ácidos protonados o desprotonados independientemente uno del otro que se seleccionan del grupo que consiste en carboxilato, sulfato, sulfonato, fosfato y fosfonato; donde la concentración total de dichos grupos funcionales ácidos protonados o desprotonados (equivalentes) es al menos 0.3 mmol-eq/L, o al menos 0.6 mmol-eq/L, o al menos 0.9 mmol-eq/L, o al menos 1.2 mmol-eq/L, o al menos 1.5 mmol-eq/L; más preferentemente al menos 1.8 mmol-eq/L, o al menos 2.1 mmol-eq/L, o al menos 2.4 mmol-eq/L, o al menos 2.7 mmol-eq/L, o al menos 3.0 mmol-eq/L; incluso más preferentemente al menos

3.6 mmol-eq/L, o al menos 4.2 mmol-eq/L, o al menos 4.8 mmol-eq/L, o al menos 5.4 mmol-eq/L, o al menos 6.0 mmol-eq/L; todavía más preferentemente al menos 6.6 mmol-eq/L, o al menos 7.2 mmol-eq/L, o al menos 7.8 mmol-eq/L, o al menos 8.4 mmol-eq/L, o al menos 9.0 mmol-eq/L; aún más preferentemente al menos 9.6 mmol-eq/L, o al menos 10.2 mmol-eq/L, o al menos 10.8 mmol-eq/L, o al menos 11.4 mmol-eq/L, o al menos 12.0 mmol-eq/L; con la máxima preferencia al menos 12.6 mmol-eq/L, o al menos 13.2 mmol-eq/L, o al menos 13.8 mmol-eq/L, o al menos 14.4 mmol-eq/L, o al menos 15.0 mmol-eq/L; y en particular al menos 15.6 mmol-eq/L, o al menos 16.2 mmol-eq/L, o al menos 16.8 mmol-eq/L, o al menos 17.4 mmol-eq/L, o al menos 18.0 mmol-eq/L; en función de la cantidad total de dichos grupos funcionales ácidos protonados o desprotonados y en función del volumen total de la composición.

En modalidades preferidas, la composición de conformidad con la invención comprende un sistema amortiguador que comprende al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y que tiene una concentración total de como máximo 100 mmol/L, o como máximo 95 mmol/L, o como máximo 90 mmol/L, o como máximo 85 mmol/L, o como máximo 80 mmol/L; más preferentemente como máximo 78 mmol/L, o como máximo 76 mmol/L, o como máximo 74 mmol/L, o como máximo 72 mmol/L, o como máximo 70 mmol/L; incluso más preferentemente como máximo 68 mmol/L, o como máximo 66 mmol/L, o como máximo 64 mmol/L, o como máximo 62 mmol/L, o como máximo 60 mmol/L; todavía más preferentemente como máximo 58 mmol/L, o como máximo 56 mmol/L, o como máximo 54 mmol/L, o como máximo 52 mmol/L, o como máximo 50 mmol/L; aún más preferentemente como máximo 48 mmol/L, o como máximo 46 mmol/L, o como máximo 44 mmol/L, o como máximo 42 mmol/L, o como máximo 40 mmol/L; con la máxima preferencia como máximo 38 mmol/L, o como máximo 36 mmol/L, o como máximo 34 mmol/L, o como máximo 32 mmol/L, o como máximo 30 mmol/L; y en particular como máximo 28 mmol/L, o como máximo 26 mmol/L, o como máximo 24 mmol/L, o como máximo 22 mmol/L, o como máximo 20 mmol/L; en función del contenido total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición

Preferentemente, la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es como máximo 200 mmol/L, más preferentemente como máximo 150 mmol/L en peso, incluso más preferentemente como máximo 100 mmol/L en peso, todavía más preferentemente como máximo 75 mmol/L en peso, y con la máxima preferencia como máximo 50 mmol/L en peso, en función del contenido total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

Preferentemente, la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es como máximo 45 mmol/L, más preferentemente como máximo 40 mmol/L en peso, incluso más preferentemente como máximo 35 mmol/L en peso, todavía más preferentemente como máximo 30 mmol/L en peso, y con la máxima preferencia como máximo 25 mmol/L en peso, en función del contenido total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

En modalidades preferidas, la composición de conformidad con la invención comprende un sistema amortiguador que comprende al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado, donde dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado independientemente uno del otro

comprende uno o más grupos funcionales ácidos protonados o desprotonados independientemente uno del otro que se seleccionan del grupo que consiste en carboxilato, sulfato, sulfonato, fosfato y fosfonato; donde la concentración total de dichos grupos funcionales ácidos protonados o desprotonados (equivalentes) es como máximo 300 mmol-eq/L, o como máximo 285 mmol-eq/L, o como máximo 270 mmol-eq/L, o como máximo 255 mmol-eq/L, o como máximo 240 mmol-eq/L; más preferentemente como máximo 234 mmol-eq/L, o como máximo 228 mmol-eq/L, o como máximo 222 mmol-eq/L, o como máximo 216 mmol-eq/L, o como máximo 210 mmol-eq/L; incluso más preferentemente como máximo 204 mmol-eq/L, o como máximo 198 mmol-eq/L, o como máximo 192 mmol-eq/L, o como máximo 186 mmol-eq/L, o como máximo 180 mmol-eq/L; todavía más preferentemente como máximo 174 mmol-eq/L, o como máximo 168 mmol-eq/L, o como máximo 162 mmol-eq/L, o como máximo 156 mmol-eq/L, o como máximo 150 mmol-eq/L; aún más preferentemente como máximo 144 mmol-eq/L, o como máximo 138 mmol-eq/L, o como máximo 132 mmol-eq/L, o como máximo 126 mmol-eq/L, o como máximo 120 mmol-eq/L; con la máxima preferencia como máximo 114 mmol-eq/L, o como máximo 108 mmol-eq/L, o como máximo 102 mmol-eq/L, o como máximo 96 mmol-eq/L, o como máximo 90 mmol-eq/L; y en particular como máximo 84 mmol-eq/L, o como máximo 78 mmol-eq/L, o como máximo 72 mmol-eq/L, o como máximo 66 mmol-eq/L, o como máximo 60 mmol-eq/L; en función de la cantidad total de dichos grupos funcionales ácidos protonados o desprotonados y en función del volumen total de la composición.

En modalidades preferidas, la composición de conformidad con la invención comprende un sistema amortiguador que comprende al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y que tiene una concentración total en el intervalo de 1.0±0.9 mmol/L, o 1.0±0.8 mmol/L, o 1.0±0.7 mmol/L, o 1.0±0.6 mmol/L, o 1.0±0.5 mmol/L, o 1.0±0.4 mmol/L, o 1.0±0.3 mmol/L; o 1.5±0.9 mmol/L, o 1.5±0.8 mmol/L, o 1.5±0.7 mmol/L, o 1.5±0.6 mmol/L, o 1.5±0.5 mmol/L, o 1.5±0.4 mmol/L, o 1.5±0.3 mmol/L; o 2.0±0.9 mmol/L, o 2.0±0.8 mmol/L, o 2.0±0.7 mmol/L, o 2.0±0.6 mmol/L, o 2.0±0.5 mmol/L, o 2.0±0.4 mmol/L, o 2.0±0.3 mmol/L; o 2.5±0.9 mmol/L, o 2.5±0.8 mmol/L, o 2.5±0.7 mmol/L, o 2.5±0.6 mmol/L, o 2.5±0.5 mmol/L, o 2.5±0.4 mmol/L, o 2.5±0.3 mmol/L; o 3.0±0.9 mmol/L, o 3.0±0.8 mmol/L, o 3.0±0.7 mmol/L, o 3.0±0.6 mmol/L, o 3.0±0.5 mmol/L, o 3.0±0.4 mmol/L, o 3.0±0.3 mmol/L; o 3.5±0.9 mmol/L, o 3.5±0.8 mmol/L, o 3.5±0.7 mmol/L, o 3.5±0.6 mmol/L, o 3.5±0.5 mmol/L, o 3.5±0.4 mmol/L, o 3.5±0.3 mmol/L; o 4.0±0.9 mmol/L, o 4.0±0.8 mmol/L, o 4.0±0.7 mmol/L, o 4.0±0.6 mmol/L, o 4.0±0.5 mmol/L, o 4.0±0.4 mmol/L, o 4.0±0.3 mmol/L; o 4.5±0.9 mmol/L, o 4.5±0.8 mmol/L, o 4.5±0.7 mmol/L, o 4.5±0.6 mmol/L, o 4.5±0.5 mmol/L, o 4.5±0.4 mmol/L, o 4.5±0.3 mmol/L; o 5.0±0.9 mmol/L, o 5.0±0.8 mmol/L, o 5.0±0.7 mmol/L, o 5.0±0.6 mmol/L, o 5.0±0.5 mmol/L, o 5.0±0.4 mmol/L, o 5.0±0.3 mmol/L; o 7.5±5.0 mmol/L, o 7.5±4.5 mmol/L, o 7.5±4.0 mmol/L, o 7.5±3.5 mmol/L, o 7.5±3.0 mmol/L, o 7.5±2.5 mmol/L, o 7.5±2.0 mmol/L, o 7.5±1.5 mmol/L, o 7.5±1.0 mmol/L; o 10±5.0 mmol/L, o 10±4.5 mmol/L, o 10±4.0 mmol/L, o 10±3.5 mmol/L, o 10±3.0 mmol/L, o 10±2.5 mmol/L, o 10±2.0 mmol/L, o 10±1.5 mmol/L, o 10±1.0 mmol/L; o 12.5±5.0 mmol/L, o 12.5±4.5 mmol/L, o 12.5±4.0 mmol/L, o 12.5±3.5 mmol/L, o 12.5±3.0 mmol/L, o 12.5±2.5 mmol/L, o 12.5±2.0 mmol/L, o 12.5±1.5 mmol/L, o 12.5±1.0 mmol/L; o 15±5.0 mmol/L, o 15±4.5 mmol/L, o 15±4.0 mmol/L, o 15±3.5 mmol/L, o 15±3.0 mmol/L, o 15±2.5 mmol/L, o 15±2.0 mmol/L, o 15±1.5 mmol/L, o 15±1.0 mmol/L; o 17.5±5.0 mmol/L, o 17.5±4.5 mmol/L, o 17.5±4.0 mmol/L, o 17.5±3.5 mmol/L, o 17.5±3.0 mmol/L, o 17.5±2.5 mmol/L, o 17.5±2.0 mmol/L, o 17.5±1.5 mmol/L, o 17.5±1.0 mmol/L; o 20±5.0

mmol/L, o 20 ± 4.5 mmol/L, o 20 ± 4.0 mmol/L, o 20 ± 3.5 mmol/L, o 20 ± 3.0 mmol/L, o 20 ± 2.5 mmol/L, o 20 ± 2.0 mmol/L, o 20 ± 1.5 mmol/L, o 20 ± 1.0 mmol/L; o 22.5 ± 5.0 mmol/L, o 22.5 ± 4.5 mmol/L, o 22.5 ± 4.0 mmol/L, o 22.5 ± 3.5 mmol/L, o 22.5 ± 3.0 mmol/L, o 22.5 ± 2.5 mmol/L, o 22.5 ± 2.0 mmol/L, o 22.5 ± 1.5 mmol/L, o 22.5 ± 1.0 mmol/L; o 25 ± 5.0 mmol/L, o 25 ± 4.5 mmol/L, o 25 ± 4.0 mmol/L, o 25 ± 3.5 mmol/L, o 25 ± 3.0 mmol/L, o 25 ± 2.5 mmol/L, o 25 ± 2.0 mmol/L, o 25 ± 1.5 mmol/L, o 25 ± 1.0 mmol/L; en función del contenido total de como máximo una base conjugada y como máximo un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

Preferentemente, la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado se encuentra en el intervalo de 1.0 a 45 mmol/L, más preferentemente en el intervalo de 3.0 a 40 mmol/L, incluso más preferentemente en el intervalo de 5.0 a 35 mmol/L, todavía más preferentemente en el intervalo de 7.0 a 30 mmol/L y con la máxima preferencia en el intervalo de 9.0 a 25 mmol/L en función del contenido total de al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

En modalidades preferidas, la composición de conformidad con la invención comprende un sistema amortiguador que comprende al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado, donde dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado independientemente uno del otro comprenden uno o más grupos funcionales ácidos protonados o desprotonados independientemente uno del otro seleccionados del grupo que consiste en carboxilato, sulfato, sulfonato, fosfato y fosfonato; donde la concentración total de dichos grupos funcionales ácidos protonados o desprotonados (equivalentes) está en el intervalo de 3.0 ± 2.7 mmol-eq/L, o 3.0 ± 2.4 mmol-eq/L, o 3.0 ± 2.1 mmol-eq/L, o 3.0 ± 1.8 mmol-eq/L, o 3.0 ± 1.5 mmol-eq/L, o 3.0 ± 1.2 mmol-eq/L, o 3.0 ± 0.9 mmol-eq/L; o 4.5 ± 2.7 mmol-eq/L, o 4.5 ± 2.4 mmol-eq/L, o 4.5 ± 2.1 mmol-eq/L, o 4.5 ± 1.8 mmol-eq/L, o 4.5 ± 1.5 mmol-eq/L, o 4.5 ± 1.2 mmol-eq/L, o 4.5 ± 0.9 mmol-eq/L; o 6.0 ± 2.7 mmol-eq/L, o 6.0 ± 2.4 mmol-eq/L, o 6.0 ± 2.1 mmol-eq/L, o 6.0 ± 1.8 mmol-eq/L, o 6.0 ± 1.5 mmol-eq/L, o 6.0 ± 1.2 mmol-eq/L, o 6.0 ± 0.9 mmol-eq/L; o 7.5 ± 2.7 mmol-eq/L, o 7.5 ± 2.4 mmol-eq/L, o 7.5 ± 2.1 mmol-eq/L, o 7.5 ± 1.8 mmol-eq/L, o 7.5 ± 1.5 mmol-eq/L, o 7.5 ± 1.2 mmol-eq/L, o 7.5 ± 0.9 mmol-eq/L; o 9.0 ± 2.7 mmol-eq/L, o 9.0 ± 2.4 mmol-eq/L, o 9.0 ± 2.1 mmol-eq/L, o 9.0 ± 1.8 mmol-eq/L, o 9.0 ± 1.5 mmol-eq/L, o 9.0 ± 1.2 mmol-eq/L, o 9.0 ± 0.9 mmol-eq/L; o 10.5 ± 2.7 mmol-eq/L, o 10.5 ± 2.4 mmol-eq/L, o 10.5 ± 2.1 mmol-eq/L, o 10.5 ± 1.8 mmol-eq/L, o 10.5 ± 1.5 mmol-eq/L, o 10.5 ± 1.2 mmol-eq/L, o 10.5 ± 0.9 mmol-eq/L; o 12 ± 2.7 mmol-eq/L, o 12 ± 2.4 mmol-eq/L, o 12 ± 2.1 mmol-eq/L, o 12 ± 1.8 mmol-eq/L, o 12 ± 1.5 mmol-eq/L, o 12 ± 1.2 mmol-eq/L, o 12 ± 0.9 mmol-eq/L; o 13.5 ± 2.7 mmol-eq/L, o 13.5 ± 2.4 mmol-eq/L, o 13.5 ± 2.1 mmol-eq/L, o 13.5 ± 1.8 mmol-eq/L, o 13.5 ± 1.5 mmol-eq/L, o 13.5 ± 1.2 mmol-eq/L, o 13.5 ± 0.9 mmol-eq/L; o 15 ± 2.7 mmol-eq/L, o 15 ± 2.4 mmol-eq/L, o 15 ± 2.1 mmol-eq/L, o 15 ± 1.8 mmol-eq/L, o 15 ± 1.5 mmol-eq/L, o 15 ± 1.2 mmol-eq/L, o 15 ± 0.9 mmol-eq/L; o 22.5 ± 15 mmol-eq/L, o 22.5 ± 13.5 mmol-eq/L, o 22.5 ± 12 mmol-eq/L, o 22.5 ± 10.5 mmol-eq/L, o 22.5 ± 9.0 mmol-eq/L, o 22.5 ± 7.5 mmol-eq/L, o 22.5 ± 6.0 mmol-eq/L, o 22.5 ± 4.5 mmol-eq/L, o 22.5 ± 3.0 mmol-eq/L; o 30 ± 15 mmol-eq/L, o 30 ± 13.5 mmol-eq/L, o 30 ± 12 mmol-eq/L, o 30 ± 10.5 mmol-eq/L, o 30 ± 9.0 mmol-eq/L, o 30 ± 7.5 mmol-eq/L, o 30 ± 6.0 mmol-eq/L, o 30 ± 4.5 mmol-eq/L, o 30 ± 3.0 mmol-eq/L; o 37.5 ± 15 mmol-eq/L, o 37.5 ± 13.5 mmol-eq/L, o 37.5 ± 12 mmol-eq/L, o 37.5 ± 10.5 mmol-eq/L, o 37.5 ± 9.0 mmol-eq/L, o 37.5 ± 7.5 mmol-eq/L, o 37.5 ± 6.0 mmol-eq/L, o 37.5 ± 4.5 mmol-eq/L, o 37.5 ± 3.0 mmol-eq/L; o 45 ± 15 mmol-eq/L, o 45 ± 13.5 mmol-eq/L, o 45 ± 12 mmol-eq/L, o 45 ± 10.5 mmol-eq/L, o 45 ± 9.0 mmol-eq/L, o 45 ± 7.5 mmol-

eq/L, o 45 ± 6.0 mmol-eq/L, o 45 ± 4.5 mmol-eq/L, o 45 ± 3.0 mmol-eq/L; o 52.5 ± 15 mmol-eq/L, o 52.5 ± 13.5 mmol-eq/L, o 52.5 ± 12 mmol-eq/L, o 52.5 ± 10.5 mmol-eq/L, o 52.5 ± 9.0 mmol-eq/L, o 52.5 ± 7.5 mmol-eq/L, o 52.5 ± 6.0 mmol-eq/L, o 52.5 ± 4.5 mmol-eq/L, o 52.5 ± 3.0 mmol-eq/L; o 60 ± 15 mmol-eq/L, o 60 ± 13.5 mmol-eq/L, o 60 ± 12 mmol-eq/L, o 60 ± 10.5 mmol-eq/L, o 60 ± 9.0 mmol-eq/L, o 60 ± 7.5 mmol-eq/L, o 60 ± 6.0 mmol-eq/L, o 60 ± 4.5 mmol-eq/L, o 60 ± 3.0 mmol-eq/L; o 67.5 ± 15 mmol-eq/L, o 67.5 ± 13.5 mmol-eq/L, o 67.5 ± 12 mmol-eq/L, o 67.5 ± 10.5 mmol-eq/L, o 67.5 ± 9.0 mmol-eq/L, o 67.5 ± 7.5 mmol-eq/L, o 67.5 ± 6.0 mmol-eq/L, o 67.5 ± 4.5 mmol-eq/L, o 67.5 ± 3.0 mmol-eq/L; o 75 ± 15 mmol-eq/L, o 75 ± 13.5 mmol-eq/L, o 75 ± 12 mmol-eq/L, o 75 ± 10.5 mmol-eq/L, o 75 ± 9.0 mmol-eq/L, o 75 ± 7.5 mmol-eq/L, o 75 ± 6.0 mmol-eq/L, o 75 ± 4.5 mmol-eq/L, o 75 ± 3.0 mmol-eq/L; en función de la cantidad total de dichos grupos funcionales ácidos protonados o desprotonados y en función del volumen total de la composición.

El valor de pH amortiguado de la composición de conformidad con la invención está en el intervalo de mayor que 3.0 a menor que 6.7.

De conformidad con la definición anterior, el valor de pH de 3.0 no está comprendido en el intervalo de pH. De conformidad con modalidades preferidas de conformidad con la invención, sin embargo, un valor de pH de 3.0 puede estar comprendido. De conformidad con estas modalidades, el valor de pH amortiguado de la composición de conformidad con la invención está preferentemente en el intervalo de mayor que 2.0 a menor que 6.7, más preferentemente al menos 2.1, o al menos 2.2, o al menos 2.3, o al menos 2.4, o al menos 2.5, o al menos 2.6, o al menos 2.7, o al menos 2.8, o al menos 2.9, o al menos 3.0.

En modalidades preferidas, el valor de pH amortiguado de la composición de conformidad con la invención no es mayor que 6.6 o no es mayor que 6.5, más preferentemente no es mayor que 6.4 o no es mayor que 6.3, incluso más preferentemente no es mayor que 6.2 o no es mayor que 6.1, todavía más preferentemente no es mayor que 6.0 o no es mayor que 5.9, aún más preferentemente no es mayor que 5.8 o no es mayor que 5.7, con la máxima preferencia no es mayor que 5.6 o no es mayor que 5.5, y en particular no es mayor que 5.4 o no es mayor que 5.3.

En modalidades preferidas, el valor de pH amortiguado de la composición de conformidad con la invención es al menos 3.1 o al menos 3.2, más preferentemente al menos 3.3 o al menos 3.4, incluso más preferentemente al menos 3.5 o al menos 3.6, todavía más preferentemente al menos 3.7 o al menos 3.8, aún más preferentemente al menos 3.9 o al menos 4.0, con la máxima preferencia 4.1 o al menos 4.2 y en particular al menos 4.3 o al menos 4.4.

Preferentemente, el valor de pH amortiguado de la composición de conformidad con la invención se encuentra en el intervalo de 3.0 a 6.5, o de 3.1 a 6.5, o de 3.5 a 6.5, o de 4.0 a 6.5, o de 4.5 a 6.5, o de 5.0 a 6.5.

Preferentemente, el valor de pH amortiguado de la composición de conformidad con la invención se encuentra en el intervalo de 3.0 a 6.0, o de 3.1 a 6.0, o de 3.5 a 6.0, o de 4.0 a 6.0, o de 4.5 a 6.0, o de 5.0 a 6.0.

Preferentemente, el valor de pH amortiguado de la composición de conformidad con la invención se encuentra en el intervalo de 3.0 a 5.5, o de 3.1 a 5.5, o de 3.5 a 5.5, o de 4.0 a 5.5, o de 4.5 a 5.5, o de 5.0 a 5.5.

Preferentemente, el valor de pH amortiguado de la composición de conformidad con la invención se encuentra en el intervalo de 3.0 a 5.0, o de 3.1 a 5.0, o de 3.5 a 5.0, o de 4.0 a 5.0, o de 4.5 a 5.0.

5 En una modalidad preferida, la composición tiene un valor de pH amortiguado en el intervalo de 2.5 ± 0.5 , más preferentemente 2.5 ± 0.4 , incluso más preferentemente 2.5 ± 0.3 , todavía más preferentemente 2.5 ± 0.2 y en particular 2.5 ± 0.1 .

En otra modalidad preferida, la composición tiene un valor de pH amortiguado en el intervalo de 2.75 ± 0.50 , más preferentemente 2.75 ± 0.40 , incluso más preferentemente 2.75 ± 0.30 , todavía más preferentemente 2.75 ± 0.20 y en particular 2.75 ± 0.10 .

10 En incluso otra modalidad preferida, la composición tiene un valor de pH amortiguado en el intervalo de 3.0 ± 1.0 , más preferentemente 3.0 ± 0.9 , incluso más preferentemente 3.0 ± 0.8 , todavía más preferentemente 3.0 ± 0.7 , aún más preferentemente 3.0 ± 0.6 o 3.0 ± 0.5 , con la máxima preferencia 3.0 ± 0.4 o 3.0 ± 0.3 , y en particular 5.0 ± 0.2 o 5.0 ± 0.1 .

15 En todavía otra modalidad preferida, la composición tiene un valor de pH amortiguado en el intervalo de 3.25 ± 0.50 , más preferentemente 3.25 ± 0.40 , incluso más preferentemente 3.25 ± 0.30 , todavía más preferentemente 3.25 ± 0.20 y en particular 3.25 ± 0.10 .

En otra modalidad preferida, la composición tiene un valor de pH amortiguado en el intervalo de 3.5 ± 0.5 , más preferentemente 3.5 ± 0.4 , incluso más preferentemente 3.5 ± 0.3 , todavía más preferentemente 3.5 ± 0.2 , y en particular 3.5 ± 0.1 .

20 En incluso otra modalidad preferida, la composición tiene un valor de pH amortiguado en el intervalo de 3.75 ± 0.50 , más preferentemente 3.75 ± 0.40 , incluso más preferentemente 3.75 ± 0.30 , todavía más preferentemente 3.75 ± 0.20 y en particular 3.75 ± 0.10 .

25 En aún otra modalidad preferida, la composición tiene un valor de pH amortiguado en el intervalo de 4.0 ± 1.0 , más preferentemente 4.0 ± 0.9 , incluso más preferentemente 4.0 ± 0.8 , todavía más preferentemente 4.0 ± 0.7 , aún más preferentemente 4.0 ± 0.6 o 4.0 ± 0.5 , con la máxima preferencia 4.0 ± 0.4 o 4.0 ± 0.3 , y en particular 4.0 ± 0.2 o 4.0 ± 0.1 .

En una modalidad preferida, la composición tiene un valor de pH amortiguado en el intervalo de 4.25 ± 0.50 , más preferentemente 4.25 ± 0.40 , incluso más preferentemente 4.25 ± 0.30 , todavía más preferentemente 4.25 ± 0.20 y en particular 4.25 ± 0.10 .

30 En otra modalidad preferida, la composición tiene un valor de pH amortiguado en el intervalo de 4.5 ± 0.5 , más preferentemente 4.5 ± 0.4 , incluso más preferentemente 4.5 ± 0.3 , todavía más preferentemente 4.5 ± 0.2 , y en particular 4.5 ± 0.1 .

35 En incluso otra modalidad preferida, la composición tiene un valor de pH amortiguado en el intervalo de 4.75 ± 0.50 , más preferentemente 4.75 ± 0.40 , incluso más preferentemente 4.75 ± 0.30 , todavía más preferentemente 4.75 ± 0.20 y en particular 4.75 ± 0.10 .

En aún otra modalidad preferida, la composición tiene un valor de pH amortiguado en el intervalo de 5.0 ± 1.0 , más preferentemente 5.0 ± 0.9 , incluso más preferentemente 5.0 ± 0.8 , todavía más preferentemente 5.0 ± 0.7 , aún más preferentemente 5.0 ± 0.6 o 5.0 ± 0.5 , con la máxima preferencia 5.0 ± 0.4 o 5.0 ± 0.3 , y en particular 5.0 ± 0.2 o 5.0 ± 0.1 .

En otra modalidad preferida, la composición tiene un valor de pH amortiguado en el intervalo de 5.25 ± 0.50 , más preferentemente 5.25 ± 0.40 , incluso más preferentemente 5.25 ± 0.30 , todavía más preferentemente 5.25 ± 0.20 , y en particular 5.25 ± 0.10 .

5 En incluso otra modalidad preferida, la composición tiene un valor de pH amortiguado en el intervalo de 5.5 ± 0.5 , más preferentemente 5.5 ± 0.4 , incluso más preferentemente 5.5 ± 0.3 , todavía más preferentemente 5.5 ± 0.2 y en particular 5.5 ± 0.1 .

En una modalidad preferida, la composición tiene un valor de pH amortiguado en el intervalo de 4.25 ± 0.50 , más preferentemente 5.75 ± 0.40 , incluso más preferentemente 5.75 ± 0.30 , todavía más preferentemente 5.75 ± 0.20 y en particular 5.75 ± 0.10 .

10 Preferentemente, el contenido de oxígeno molecular de la composición, es decir, el contenido de oxígeno molecular disuelto, no es mayor que 9.0 mg/L, más preferentemente no es mayor que 7.0 mg/L, incluso más preferentemente no es mayor que 5.0 mg/L, todavía más preferentemente no es mayor que 3.0 mg/L, y con la máxima preferencia no es mayor que 1.0 mg/L, en función del volumen total de la composición.

15 Preferentemente, el contenido de oxígeno molecular en la composición no es mayor que 0.2 mg/L, más preferentemente 0.1 mg/L, incluso más preferentemente 0.05 mg/L, en función del volumen total de la composición.

20 En modalidades preferidas, el contenido de oxígeno molecular en la composición no es mayor que 0.20 mg/L, o 0.18 mg/L, o 0.16 mg/L, o 0.14 mg/L, o 0.12 mg/L, o 0.10 mg/L, o 0.09 mg/L, o 0.08 mg/L, o 0.07 mg/L, o 0.006 mg/L, o 0.05 mg/L, o 0.04 mg/L, o 0.03 mg/L, o 0.02 mg/L.

En modalidades preferidas, el contenido de oxígeno molecular en la composición no es mayor que 0.048 mg/L, o 0.046 mg/L, o 0.044 mg/L, o 0.042 mg/L, o 0.040 mg/L, o 0.038 mg/L, o 0.036 mg/L, o 0.034 mg/L, o 0.032 mg/L, o 0.030 mg/L, o 0.028 mg/L, o 0.026 mg/L, o 0.024 mg/L, o 0.022 mg/L, o 0.020 mg/L, o 0.018 mg/L, o 0.016 mg/L, o 0.014 mg/L, o 0.012 mg/L, o 0.010 mg/L.

25 La composición de conformidad con la invención está preferentemente envasada en recipientes, p. ej., en ampollas de vidrio. El espacio interior del recipiente típicamente comprende al menos dos fases, a saber una fase líquida y una fase gaseosa (espacio libre). En lo que respecta al contenido de oxígeno molecular, el contenido de oxígeno en la fase líquida y el contenido de oxígeno en el espacio libre están típicamente equilibrados. Por lo tanto, medir el contenido de oxígeno molecular en la fase gaseosa del espacio libre permite llegar a conclusiones también respecto del contenido de oxígeno molecular disuelto de la fase líquida, es decir, la composición acuosa como tal.

30 En modalidades preferidas, cuando se llenan 2.0 ml de la composición en una ampolla de vidrio cerrada con un volumen interior de 3.0 ml y que contiene gas de nitrógeno puro de manera que la ampolla llena comprende la composición como una fase líquida y una fase gaseosa en un espacio libre sobre la fase líquida y permitiendo que el gas disuelto en la fase líquida y el gas en la fase gaseosa se equilibren, la fase gaseosa tiene un contenido de oxígeno molecular no mayor que 2.5 %Vbar, más preferentemente no mayor que 2.4 %Vbar, incluso más preferentemente no mayor que 2.3 %Vbar, todavía más preferentemente no mayor que 2.2 %Vbar, aún más preferentemente no mayor que 2.1 %Vbar y con la máxima preferencia no mayor que 2.0 %Vbar. En modalidades preferidas, en las condiciones dadas, la fase

gaseosa preferentemente tiene un contenido de oxígeno molecular no mayor que 1.8 %Vbar, más preferentemente no mayor que 1.6 %Vbar, incluso más preferentemente no mayor que 1.4 %Vbar, todavía más preferentemente no mayor que 1.2 %Vbar, aún más preferentemente no mayor que 1.0 %Vbar, y con la máxima preferencia no mayor que 0.8 %Vbar.

5 Los métodos adecuados para ajustar y determinar el contenido de oxígeno de las composiciones farmacéuticas acuosas son conocidos por un experto en la técnica y los dispositivos de medición adecuados están comercialmente disponibles. El contenido de oxígeno se puede reducir al purgar la composición con un gas inerte como nitrógeno y/o someter la composición a presión reducida y/o purgar el espacio libre de la composición con un gas inerte como nitrógeno. Preferentemente, el contenido de oxígeno en el espacio libre se determina por medio de un sensor de oxígeno electroquímico, p. ej., un Head Space Analyzer Orbisphere 510, Hach Lange.

Se ha descubierto sorprendentemente que al reducir el contenido de oxígeno de la composición farmacéutica, la semivida se puede mejorar sustancialmente, en particular la estabilidad química de Tapentadol en la composición.

15 La osmolaridad de la composición depende del contenido de sus constituyentes y se ajusta preferentemente durante la fabricación de la composición mediante la adición de una cantidad apropiada de un agente isotonzante, preferentemente cloruro de sodio. También se pueden agregar otros agentes isotonzantes como manitol o sorbitol de manera alternativa o adicional. Se prefieren los agentes isotonzantes iónicos.

20 Por lo tanto, preferentemente la composición de conformidad con la invención comprende un agente isotonzante, más preferentemente cloruro de sodio.

Preferentemente, el contenido del cloruro de sodio no es mayor que 1.0 % en peso, más preferentemente no mayor que 0.8 % en peso, incluso más preferentemente no mayor que 0.6 % en peso, todavía más preferentemente no mayor que 0.4 % en peso, con la máxima preferencia no mayor que 0.2 % en peso y en particular no mayor que 0.1 % en peso, en función del peso total de la composición.

25 En modalidades preferidas, el contenido del cloruro de sodio está en el intervalo de 0.848±0.800 % en peso, o 0.848±0.700 % en peso, o 0.848±0.600 % en peso, o 0.848±0.500 % en peso, o 0.848±0.400 % en peso, o 0.848±0.300 % en peso, o 0.848±0.200 % en peso, o 0.848±0.100 % en peso, en función del peso total de la composición.

30 Preferentemente, la composición de conformidad con la invención no contiene ningún conservante. A efectos de la memoria descriptiva, un «conservante» preferentemente se refiere a cualquier sustancia que habitualmente se agrega a composiciones farmacéuticas para conservarlas contra degradación microbiana o crecimiento microbiano. A este respecto, el crecimiento microbiano típicamente cumple una función esencial, es decir, el conservante cumple el objetivo principal de evitar la contaminación microbiana. Como aspecto secundario, también puede ser deseable evitar cualquier efecto de los microbios en los ingredientes activos y excipientes, respectivamente, es decir, para evitar la degradación microbiana. Sin embargo, la composición de conformidad con la invención puede contener un sistema amortiguador de citrato y, en estas circunstancias, el ácido cítrico y sus sales se deben considerar como un sistema

amortiguador y no como conservante, pese a que se sabe que el ácido cítrico y su sal también pueden tener cierto grado de capacidad conservante.

Ejemplos representativos de conservantes incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, benzoato de sodio, alcohol bencílico, bronopol, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina, clorbutanol, clorocresol, cloroxilenol, cresol, alcohol etílico, glicerina, hexetidina, imidurea, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico, propilenglicol, propionato de sodio, timerosal, metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno, butil parabeno, isobutil parabeno, bencil parabeno, ácido sórbico y sorbato de potasio.

Preferentemente, la composición de conformidad con la invención no contiene agentes quelantes como EDTA o sus sales de sodio o calcio. Sin embargo, la composición de conformidad con la invención puede contener un sistema amortiguador de citrato y, en estas circunstancias, el ácido cítrico y sus sales se deben considerar como un sistema amortiguador y no como agente quelante, pese a que se sabe que el ácido cítrico y su sal también tienen cierto grado de capacidad quelante.

Preferentemente, la composición de conformidad con la invención no contiene ningún antioxidante. Ejemplos de antioxidantes que preferentemente no están contenidos en la composición de conformidad con la invención incluyen, de modo no taxativo,

- propil, octil y dodecilésteres de ácido gálico,
- hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT),
- ácido ascróbico, ascorbato de sodio,
- monotioglicerol,
- metabisulfito de potasio o sodio,
- ácido propiónico,
- propil galato,
- bisulfito de sodio, sulfito de sodio, y
- los tocoferoles o vitamina E.

Preferentemente, la composición de conformidad con la invención no contiene ningún conservante ni ningún antioxidante.

Las modalidades particularmente preferidas A¹ a A¹⁰ de la composición de conformidad con la invención se resumen en la tabla que figura a continuación:

		A ¹	A ²	A ³	A ⁴	A ⁵
	Tapentadol HCl [mg/mL]	23.3±15	23.3±10	23.3±15	23.3±10	23.3±15
5	sistema amortiguador [mmol/mL]	21.4±20	21.4±10	13.6±12	13.6±6.0	6.8±6.0
	cloruro de sodio [% en peso]	0.12±0.10	0.12±0.05	0.20±0.18	0.20±0.09	0.27±0.25
	espacio libre de oxígeno [%Vbar]		≤2.5 %		≤2.5 %	
10	valor de pH	5.0±1.0	5.0±0.5	5.0±1.0	5.0±0.5	5.0±1.0
		A ⁶	A ⁷	A ⁸	A ⁹	A ¹⁰
	Tapentadol HCl [mg/mL]	23.3±10	23.3±15	23.3±10	23.3±15	23.3±10
	sistema amortiguador [mmol/mL]	6.8±3.0	3.4±3.0	3.4±1.5	1.7±1.5	1.7±0.8
15	cloruro de sodio [% en peso]	0.27±0.13	0.30±0.28	0.30±0.14	0.32±0.30	0.32±0.15
	espacio libre de oxígeno [%Vbar]	≤2.5 %		≤2.5 %		≤2.5 %
	valor de pH	5.0±0.5	5.0±1.0	5.0±0.5	5.0±1.0	5.0±0.5
20						

Las modalidades particularmente preferidas B¹ a B²⁵ de la composición de conformidad con la invención se resumen en la tabla que figura a continuación:

		B ¹	B ²	B ³	B ⁴	B ⁵
5	Tapentadol HCl [mg/mL]	23.3±15.0	23.3±12.5	23.3±10.0	23.3±7.5	23.3±5.0
	Citrato de sodio dihidrato [mg/mL]	6.3±6.0	6.3±5.0	6.3±4.0	6.3±3.0	6.3±2.0
	valor de pH	5.25±0.75	5.25±0.75	5.25±0.75	5.25±0.75	5.25±0.75
		B ⁶	B ⁷	B ⁸	B ⁹	B ¹⁰
10	Tapentadol HCl [mg/mL]	23.3±15.0	23.3±12.5	23.3±10.0	23.3±7.5	23.3±5.0
	Citrato de sodio dihidrato [mg/mL]	4.0±3.5	4.0±3.0	4.0±2.5	4.0±2.0	4.0±1.5
	valor de pH	5.25±0.75	5.25±0.75	5.25±0.75	5.25±0.75	5.25±0.75
		B ¹¹	B ¹²	B ¹³	B ¹⁴	B ¹⁵
15	Tapentadol HCl [mg/mL]	23.3±15.0	23.3±12.5	23.3±10.0	23.3±7.5	23.3±5.0
	Citrato de sodio dihidrato [mg/mL]	2.0±1.8	2.0±1.6	2.0±1.4	2.0±1.2	2.0±1.0
	valor de pH	5.25±0.75	5.25±0.75	5.25±0.75	5.25±0.75	5.25±0.75
		B ¹⁶	B ¹⁷	B ¹⁸	B ¹⁹	B ²⁰
20	Tapentadol HCl [mg/mL]	23.3±15.0	23.3±12.5	23.3±10.0	23.3±7.5	23.3±5.0
	Citrato de sodio dihidrato [mg/mL]	1.0±0.9	1.0±0.8	1.0±0.7	1.0±0.6	1.0±0.5
	valor de pH	5.25±0.75	5.25±0.75	5.25±0.75	5.25±0.75	5.25±0.75
		B ²¹	B ²²	B ²³	B ²⁴	B ²⁵
25	Tapentadol HCl [mg/mL]	23.3±15.0	23.3±12.5	23.3±10.0	23.3±7.5	23.3±5.0
	Citrato de sodio dihidrato [mg/mL]	0.50±0.45	0.50±0.40	0.50±0.35	0.50±0.30	0.50±0.25
	valor de pH	5.25±0.75	5.25±0.75	5.25±0.75	5.25±0.75	5.25±0.75

Las modalidades particularmente preferidas C¹ a C²⁵ de la composición de conformidad con la invención se resumen en la tabla que figura a continuación:

30		C ¹	C ²	C ³	C ⁴	C ⁵
	Tapentadol HCl [mg/mL]	23.3±15.0	23.3±12.5	23.3±10.0	23.3±7.5	23.3±5.0
	Citrato de sodio dihidrato [mg/mL]	6.3±6.0	6.3±5.0	6.3±4.0	6.3±3.0	6.3±2.0
	cloruro de sodio [mg/mL]	1.2±1.0	1.2±0.9	1.2±0.8	1.2±0.7	1.2±0.6
	valor de pH	5.25±0.75	5.25±0.75	5.25±0.75	5.25±0.75	5.25±0.75
35		C ⁶	C ⁷	C ⁸	C ⁹	C ¹⁰
	Tapentadol HCl [mg/mL]	23.3±15.0	23.3±12.5	23.3±10.0	23.3±7.5	23.3±5.0
	Citrato de sodio dihidrato [mg/mL]	4.0±3.5	4.0±3.0	4.0±2.5	4.0±2.0	4.0±1.5
	cloruro de sodio [mg/mL]	2.0±1.8	2.0±1.6	2.0±1.4	2.0±1.2	2.0±1.0
	valor de pH	5.25±0.75	5.25±0.75	5.25±0.75	5.25±0.75	5.25±0.75

		C ¹¹	C ¹²	C ¹³	C ¹⁴	C ¹⁵
	Tapentadol HCl [mg/mL]	23.3±15.0	23.3±12.5	23.3±10.0	23.3±7.5	23.3±5.0
5	Citrato de sodio dihidrato [mg/mL]	2.0±1.8	2.0±1.6	2.0±1.4	2.0±1.2	2.0±1.0
	cloruro de sodio [mg/mL]	2.7±2.4	2.7±2.1	2.7±1.8	2.7±1.5	2.7±1.2
	valor de pH	5.25±0.75	5.25±0.75	5.25±0.75	5.25±0.75	5.25±0.75
		C ¹⁶	C ¹⁷	C ¹⁸	C ¹⁹	C ²⁰
10	Tapentadol HCl [mg/mL]	23.3±15.0	23.3±12.5	23.3±10.0	23.3±7.5	23.3±5.0
	Citrato de sodio dihidrato [mg/mL]	1.0±0.9	1.0±0.8	1.0±0.7	1.0±0.6	1.0±0.5
	cloruro de sodio [mg/mL]	3.0±2.7	3.0±2.4	3.0±2.1	3.0±1.8	3.0±1.5
15	valor de pH	5.25±0.75	5.25±0.75	5.25±0.75	5.25±0.75	5.25±0.75
		C ²¹	C ²²	C ²³	C ²⁴	C ²⁵
	Tapentadol HCl [mg/mL]	23.3±15.0	23.3±12.5	23.3±10.0	23.3±7.5	23.3±5.0
	Citrato de sodio dihidrato [mg/mL]	0.50±0.45	0.50±0.40	0.50±0.35	0.50±0.30	0.50±0.25
20	cloruro de sodio [mg/mL]	3.2±2.9	3.2±2.6	3.2±2.3	3.2±2.0	3.2±1.7
	valor de pH	5.25±0.75	5.25±0.75	5.25±0.75	5.25±0.75	5.25±0.75

Preferentemente, la composición de conformidad con la invención tiene una acidez de titulación no mayor que 1.8 mmol/L, más preferentemente no mayor que 1.7 mmol/L, incluso más preferentemente no mayor que 1.6 mmol/L, todavía más preferentemente no mayor que 1.5 mmol/L y con la máxima preferencia no mayor que 1.4 mmol/L.

Preferentemente, la composición de conformidad con la invención tiene una acidez de titulación en el intervalo de 1.0 a 1.8 mmol/L, más preferentemente 1.4 a 1.8 mmol/L.

Preferentemente, la acidez de titulación se determina a presión parcial de CO₂ de 0 mm de Hg en argón a 37 °C. Al titular la composición de conformidad con la invención en estas condiciones con 0.01 M de NaOH hasta un punto final de pH 7.4.

En una modalidad preferida, particularmente cuando la composición tiene un valor de pH en el intervalo de 5.0±0.5, la acidez de titulación está preferentemente en el intervalo de 1.20±0.20 mmol/L, más preferentemente 1.20±0.10 mmol/L.

En otra modalidad preferida, particularmente cuando la composición tiene un valor de pH en el intervalo de 4.5±0.5, la acidez de titulación está preferentemente en el intervalo de 1.60±0.20 mmol/L, más preferentemente 1.60±0.10 mmol/L.

Para satisfacer los requisitos de alta calidad para soluciones de infusión e inyección, respectivamente, la composición tiene que presentar una osmolaridad fisiológicamente aceptable y un pH fisiológicamente aceptable.

5 Una solución de cloruro de sodio isotónico (salina), por ejemplo, contiene 0.9 % en peso de cloruro de sodio y presenta una osmolaridad de 0.308 osmol/L, que está cerca de la osmolaridad de la sangre.

Preferentemente, la composición tiene una osmolaridad de al menos 0.20 o al menos 0.22 osmol/L, más preferentemente al menos 0.23 osmol/L, incluso más preferentemente al menos 0.24 osmol/L, todavía más preferentemente al menos 0.25 osmol/L, con la máxima preferencia al menos 0.26 osmol/L, y
10 en particular de al menos 0.27 osmol/L.

Preferentemente, la composición tiene una osmolaridad no mayor que 0.36 osmol/L, más preferentemente como máximo 0.34 osmol/L, incluso más preferentemente como máximo 0.32 osmol/L, todavía más preferentemente como máximo 0.31 osmol/L, con la máxima preferencia como máximo 0.30 osmol/L y en particular como máximo 0.29 osmol/L.

15 En modalidades preferidas, la composición tiene una osmolaridad de 0.28 ± 0.08 osmol/L, más preferentemente de 0.28 ± 0.06 osmol/L, incluso más preferentemente de 0.28 ± 0.04 osmol/L, todavía más preferentemente de 0.28 ± 0.03 osmol/L, con la máxima preferencia de 0.28 ± 0.02 osmol/L y en particular de 0.28 ± 0.01 osmol/L.

Otro aspecto de la invención se refiere a un recipiente que comprende la composición
20 farmacéutica de conformidad con la invención, donde el recipiente es preferentemente un recipiente cerrado y hermético. Todas las modalidades preferidas que se definieron anteriormente respecto de la composición de conformidad con la invención aplican también de manera análoga al recipiente de conformidad con la invención.

El recipiente de conformidad con la invención comprende un volumen diferente de la
25 composición de conformidad con la invención que está adaptado para administración parenteral al paciente. Debido a que la composición acuosa de conformidad con la invención es típicamente líquida, preferentemente se proporciona en un recipiente. Antes de la administración parenteral, la composición de conformidad con la invención se retira, completamente (dosificación única) o parcialmente (múltiples dosificaciones) del recipiente.

30 Preferentemente, el recipiente es una ampolla de vidrio. Preferentemente, el recipiente está hecho de vidrio de calidad tipo I que satisface los requisitos de Ph. Eur. para formulaciones parenterales.

Preferentemente, el recipiente comprende la composición como una fase líquida y una fase gaseosa en un espacio libre sobre la fase líquida, donde la fase gaseosa tiene un contenido de oxígeno molecular no mayor que 2.5 %Vbar, más preferentemente no mayor que 2.4 %Vbar, incluso más
35 preferentemente no mayor que 2.3 %Vbar, todavía más preferentemente no mayor que 2.2 %Vbar, aún más preferentemente no mayor que 2.1 %Vbar, y con la máxima preferencia no mayor que 2.0 %Vbar. En modalidades preferidas, en las condiciones dadas, la fase gaseosa preferentemente tiene un contenido de oxígeno molecular no mayor que 1.8 %Vbar, más preferentemente no mayor que 1.6 %Vbar, incluso más

preferentemente no mayor que 1.4 %Vbar, todavía más preferentemente no mayor que 1.2 %Vbar, aún más preferentemente no mayor que 1.0 %Vbar, y con la máxima preferencia no mayor que 0.8 %Vbar.

El recipiente de conformidad con la invención puede comprender una única dosis de Tapentadol o puede administrarse en múltiples dosis. A efectos de la memoria descriptiva, «múltiples dosis»
5 preferentemente significa que el recipiente abarca más de una unidad de dosificación única.

En una modalidad preferida, el contenedor contiene la composición de conformidad con la invención en una cantidad que excede una única dosis de administración (unidad de dosificación). En estas circunstancias, el recipiente comprende múltiples unidades de dosificación, es decir, está adaptado para más de una única administración, preferentemente por inyección.

10 Por ejemplo, cuando el recipiente comprende una solución de inyección de múltiples dosis, su volumen global es mayor que el volumen que se debe administrar típicamente de una vez. En lugar de esto, la solución de inyección de múltiples dosis está adaptada para dividirse en una multitud de unidades de dosificación que se deben administrar en un intervalo de tratamiento que típicamente abarca varios días. Las unidades de dosificación individuales pueden separarse preferentemente de la unidad de dosificación
15 múltiple por medio de una jeringa. Un ejemplo típico de un recipiente de conformidad con la invención que comprende múltiples unidades de dosificación es un recipiente de vidrio preferentemente esterilizado cerrado con un tapón. Dicho recipiente de vidrio contiene un volumen de la composición farmacéutica que excede bastante el volumen individual de una unidad de dosificación individual que se desea para la administración de una sola vez al paciente. Por ejemplo, cuando el recipiente tiene un volumen total de 250
20 mL y la unidad de dosificación prescrita es 25 mL una vez por día, en el día 1 del intervalo de tratamiento el paciente toma 25 mL de modo que quedan 225 mL en el recipiente; el día 2 del intervalo de tratamiento el paciente toma otros 25 mL de modo que quedan 200 mL en el recipiente y así sucesivamente, hasta que el día 10 se administra toda la cantidad al paciente.

Preferentemente, el recipiente contiene al menos 2, más preferentemente al menos 3,
25 incluso más preferentemente al menos 5, todavía más preferentemente al menos 10, con la máxima preferencia al menos 12 y en particular al menos 15 unidades de dosificación individuales.

En otra modalidad preferida, el recipiente contiene una única unidad de dosificación, es decir, solo una unidad de dosificación individual. En estas circunstancias, de conformidad con una modalidad preferida, el recipiente preferentemente comprende de 1.0 a 3.0 mL de la composición. De conformidad con
30 otra modalidad preferida, el recipiente preferentemente comprende de 1.0 a 500 mL, preferentemente 5.0 a 500 mL de la composición, p. ej. 10 ± 5 mL, o 15 ± 10 mL, o 20 ± 10 mL, o 25 ± 10 mL, o 30 ± 10 mL, o 35 ± 10 mL, o 40 ± 10 mL, o 45 ± 10 mL, o 50 ± 25 mL, o 75 ± 25 mL, o 100 ± 25 mL, o 150 ± 50 mL, o 200 ± 50 mL, o 250 ± 50 mL, o 300 ± 100 mL, o 400 ± 100 mL, o 500 ± 100 mL.

Preferentemente, las unidades de dosificación individuales tienen un volumen de 0.25 mL a
35 3.0 mL, más preferentemente de 0.5 mL a 2.75 mL, incluso más preferentemente de 0.75 mL a 2.5 mL, y con la máxima preferencia de 1.0 mL a 2.0 mL.

En una modalidad preferida, las unidades de dosificación individuales tienen un volumen de 1.0 ± 0.9 mL, más preferentemente de 1.0 ± 0.75 mL, incluso más preferentemente de 1.0 ± 0.5 mL, todavía más

preferentemente de 1.0 ± 0.4 mL, aún más preferentemente de 1.0 ± 0.2 mL, con la máxima preferencia de 1.0 ± 0.15 mL y en particular de 1.0 ± 0.1 mL.

5 En otra modalidad preferida, las unidades de dosificación individuales tienen un volumen de 2.0 ± 0.9 mL, más preferentemente de 2.0 ± 0.75 mL, incluso más preferentemente de 2.0 ± 0.5 mL, todavía más preferentemente de 2.0 ± 0.4 mL, aún más preferentemente de 2.0 ± 0.2 mL, con la máxima preferencia de 2.0 ± 0.15 mL y en particular de 2.0 ± 0.1 mL.

10 En incluso otra modalidad preferida, las unidades de dosificación individuales tienen un volumen de 3.0 ± 0.9 mL, más preferentemente de 3.0 ± 0.75 mL, incluso más preferentemente de 3.0 ± 0.5 mL, todavía más preferentemente de 3.0 ± 0.4 mL, aún más preferentemente de 3.0 ± 0.2 mL, con la máxima preferencia de 3.0 ± 0.15 mL y en particular de 3.0 ± 0.1 mL.

15 De conformidad con otra modalidad preferida, las unidades de dosificación individuales preferentemente comprenden de 5.0 a 500 mL de la composición, p. ej. 10 ± 5 mL, o 15 ± 10 mL, o 20 ± 10 mL, o 25 ± 10 mL, o 30 ± 10 mL, o 35 ± 10 mL, o 40 ± 10 mL, o 45 ± 10 mL, o 50 ± 25 mL, o 75 ± 25 mL, o 100 ± 25 mL, o 150 ± 50 mL, o 200 ± 50 mL, o 250 ± 50 mL, o 300 ± 100 mL, o 400 ± 100 mL, o 500 ± 100 mL.

20 Una o más unidades de dosificación individuales contenidas en el recipiente pueden adaptarse para administración una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces o incluso con más frecuencia, opcionalmente en intervalos de tiempo regulares.

25 La composición contenida en el recipiente también se puede adaptar para administración continua, preferentemente por infusión. Preferentemente, la composición que está contenida en el recipiente está adaptada para administración continua por al menos 30 minutos o 45 minutos, más preferentemente por al menos 1 h o 2 h, incluso más preferentemente por al menos 3 h o 4 h, todavía más preferentemente por al menos 6 h o 8 h, con la máxima preferencia por al menos 10 h y en particular por al menos 12 h.

30 El Tapentadol se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz. La cantidad que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz varía de conformidad con la afección que se está tratando, la gravedad de dicha afección y el paciente que se está tratando.

35 Preferentemente, la cantidad de Tapentadol contenida en la unidad de dosificación individual está preferentemente en el intervalo de 0.2 a 0.6 mg/kg de peso corporal. Típicamente, la dosificación diaria de Tapentadol está en el intervalo de 25 mg a 600 mg, como 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, o 600 mg. La biodisponibilidad tras la administración parenteral puede ser mayor que la biodisponibilidad tras la administración oral.

Preferentemente, la dosis diaria de Tapentadol no es mayor que 250 mg, más preferentemente no es mayor que 225 mg, incluso más preferentemente no es mayor que 200 mg, todavía más preferentemente no es mayor que 175 mg y en particular no es mayor que 150 mg.

35 Preferentemente, la dosis diaria de Tapentadol es al menos 15 mg, más preferentemente al menos 20 mg, todavía más preferentemente al menos 25 mg, incluso más preferentemente al menos 30 mg, con la máxima preferencia al menos 35 mg y en particular al menos 40 mg.

En una modalidad preferida, la cantidad de Tapentadol contenida en la unidad de dosificación individual está preferentemente en el intervalo de 10 mg a 250 mg, más preferentemente en el intervalo de 15 mg a 200 mg, incluso más preferentemente en el intervalo de 20 mg a 150 mg, todavía más

preferentemente en el intervalo de 30 mg a 130 mg y con la máxima preferencia en el intervalo de 40 mg a 115 mg, y en particular en el intervalo de 50 mg a 100 mg.

5 En otra modalidad preferida, la cantidad de Tapentadol contenida en la unidad de dosificación individual está preferentemente en el intervalo de 0.1 mg a 60 mg, más preferentemente en el intervalo de 0.1 mg a 55 mg, incluso más preferentemente en el intervalo de 0.2 mg a 50 mg.

Preferentemente, el recipiente de conformidad con la invención comprende Tapentadol en una cantidad en el intervalo de 5.0 mg a 6 g, preferentemente de 5.0 mg a 3 g, más preferentemente de 5.0 mg a 600 mg o de 10 mg a 600 mg, en función del peso de la base libre de Tapentadol.

10 En modalidades preferidas, el recipiente de conformidad con la invención comprende Tapentadol en una cantidad de al menos 10 mg, o al menos 15 mg, o al menos 20 mg, o al menos 25 mg, o al menos 30 mg, o al menos 40 mg, o al menos 50 mg, o al menos 75 mg, o al menos 100 mg, o al menos 150 mg, o al menos 200 mg, o al menos 250 mg, o al menos 300 mg, o al menos 400 mg, o al menos 500 mg, o al menos 600 mg, o al menos 700 mg, o al menos 800 mg, o al menos 900 mg, o al menos 1 g, o al menos 1.5 g, o al menos 2 g, o al menos 2.5 g, o al menos 3 g, o al menos 3.5 g, o al menos 4 g, o al menos 4.5 g, o al menos 5 g, o al menos 5.5 g, o al menos 6 g, en función del peso total de la base libre de Tapentadol.

20 En modalidades preferidas, el recipiente de conformidad con la invención comprende Tapentadol en una cantidad de como máximo 600 mg, o como máximo 550 mg, o como máximo 500 mg, o como máximo 450 mg, o como máximo 400 mg, o como máximo 350 mg, o como máximo 300 mg, o como máximo 250 mg, o como máximo 200 mg, o como máximo 175 mg, o como máximo 150 mg, o como máximo 100 mg, en función del peso de la base libre de Tapentadol.

En modalidades preferidas, el recipiente de conformidad con la invención comprende Tapentadol en una cantidad en el intervalo de 25 ± 15 mg, o 50 ± 15 mg, o 75 ± 15 mg, o 100 ± 15 mg, o 150 ± 15 mg, o 200 ± 15 mg, o 250 ± 15 mg o en función del peso de la base libre de Tapentadol.

25 La composición de conformidad con la invención, particularmente cuando está contenida en el recipiente de conformidad con la invención, tiene una excelente vida útil y estabilidad al almacenamiento. Por lo tanto, preferentemente, la composición de conformidad con la invención es estable tras el almacenamiento.

30 Preferentemente, la composición de conformidad con la invención es estable tras el almacenamiento en condiciones de almacenamiento acelerado a 40 °C y 75 % de humedad relativa por al menos 3 meses, más preferentemente al menos 6 meses. Preferentemente, los criterios de estabilidad están de conformidad con Ph. Eur. y las directrices de EMA, respectivamente, preferentemente de conformidad con la edición válida en setiembre de 2016.

35 En modalidades preferidas, el valor de pH de la composición después del almacenamiento en condiciones de almacenamiento acelerado a 40 °C y 75 % de humedad relativa por al menos 3 meses, más preferentemente al menos 6 meses, no difiere relativamente en más de ± 0.4 unidades de pH, más preferentemente en no más de ± 0.3 unidades de pH, más preferentemente en no más de ± 0.2 unidades de pH, desde el valor de pH inicial de la composición antes del almacenamiento.

Preferentemente, la composición es incolora antes del almacenamiento y después del almacenamiento en condiciones de almacenamiento acelerado a 40 °C y 75 % de humedad relativa por al menos 3 meses, más preferentemente al menos 6 meses. Preferentemente, la composición es incolora antes del almacenamiento y durante/después del almacenamiento, en particular durante/después de un tiempo de almacenamiento mayor que tres meses, preferentemente mayor que 6 meses, más preferentemente mayor que 12 meses, incluso con mayor preferencia al menos veinticuatro meses.

En modalidades preferidas, la composición tiene un contenido de productos de descomposición de Tapentadol después del almacenamiento en condiciones de almacenamiento acelerado a 40 °C y 75 % de humedad relativa por al menos 3 meses, más preferentemente al menos 6 meses, de no más de 1.0 % en peso, más preferentemente no más de 0.9 % en peso, incluso más preferentemente no más de 0.8 % en peso, todavía más preferentemente no más de 0.7 % en peso, aún más preferentemente no más de 0.6 % en peso, y con la máxima preferencia no más de 0.5 % en peso, respecto del contenido total de Tapentadol contenido originalmente en la composición antes del almacenamiento y en función del peso de la base libre de Tapentadol. Los productos de descomposición de Tapentadol se analizan preferentemente por HPLC.

A efectos de la memoria descriptiva, adicionalmente puede distinguirse entre la semivida y estabilidad en el uso. Semivida se refiere preferentemente a la estabilidad al almacenamiento de un recipiente cerrado. Estabilidad en el uso se refiere preferentemente al recipiente de almacenamiento que contiene una preparación de múltiples unidades de dosificación que se utilizó por primera vez. Típicamente, la semivida de una preparación de unidad de dosificación múltiple es más prolongada que su estabilidad en el uso. Preferentemente, los criterios de estabilidad están de conformidad con Ph. Eur. y las directrices de EMA, respectivamente, preferentemente de conformidad con la edición válida en setiembre de 2016.

Preferentemente, la composición de conformidad con la invención, particularmente cuando está contenida en el recipiente de conformidad con la invención, presenta una semivida en condiciones ambiente de al menos 6 meses, más preferentemente al menos 12 meses, incluso más preferentemente al menos 15 meses, todavía más preferentemente al menos 18 meses, con la máxima preferencia al menos 21 meses y en particular al menos 24 meses.

Preferentemente, la composición de conformidad con la invención, particularmente cuando está contenida en el recipiente de conformidad con la invención, se proporciona como una preparación de múltiples unidades de dosificación que presentan una estabilidad en el uso en condiciones ambiente de al menos 1 semana, más preferentemente al menos 2 semanas, incluso más preferentemente al menos 3 semanas, todavía más preferentemente al menos 4 semanas, con la máxima preferencia al menos 5 semanas y en particular al menos 6 semanas.

Se ha descubierto sorprendentemente que el valor del pH y el contenido de oxígeno molecular pueden controlarse de manera que las reacciones de descomposición no deseadas de Tapentadol se puedan reducir. No se necesitan excipientes adicionales para la estabilización.

Preferentemente, la composición de conformidad con la invención presenta una solidez antimicrobiana que cumple con los requisitos de Ph. Eur. preferentemente en su versión para 2010. Preferentemente, la solidez antimicrobiana se logra contra *S. aureus*, *Ps. Aeruginosa*, *S. spp.*, *C. albicans*,

y/o *A. niger*, preferentemente satisfaciendo el requisito de reducción logarítmica de 1, preferentemente 3 después de 7 y sin aumento después de 28 días. En una modalidad particularmente preferida, la solidez antimicrobiana se logra contra bacterias que satisfacen el requisito de reducción logarítmica de 3 después de 14 días y contra moho y levadura una reducción logarítmica de 1 después de 14 días.

5 La composición de conformidad con la invención, particularmente cuando está contenida en el recipiente de conformidad con la invención, presenta una excelente capacidad de someterse a autoclave, es decir, se puede someter a autoclave en condiciones adecuadas por un período de tiempo adecuado sin provocar degradación considerable de Tapentadol en las condiciones típicamente drásticas del autoclave. Preferentemente, la composición es estable tras someterse a autoclave y preferentemente presenta un valor
10 de pH no alterado tras el autoclave.

Preferentemente, la composición es estable tras someterse a autoclave durante 20 minutos a 121 °C y 2 bar. Preferentemente, la composición es estable tras someterla a autoclave por 20 minutos a 121 °C y 2 bar y preferentemente presenta un valor de pH no alterado después de colocarse en un autoclave en estas condiciones.

15 Preferentemente, los criterios de estabilidad están de conformidad con Ph. Eur. y las directrices de EMA, respectivamente, preferentemente de conformidad con la edición válida en setiembre de 2016.

En modalidades preferidas, la composición de conformidad con la invención, particularmente cuando está contenida en el recipiente de conformidad con la invención, tiene un contenido de productos de
20 descomposición de Tapentadol luego de someterse a autoclave no mayor que 0.80 % en peso, no mayor que 0.75 % en peso, no mayor que 0.70 % en peso, no mayor que 0.65 % en peso, no mayor que 0.55 % en peso, no mayor que 0.50 % en peso, no mayor que 0.45 % en peso, no mayor que 0.40 % en peso, no mayor que 0.35 % en peso, no mayor que 0.30 % en peso, no mayor que 0.25 % en peso, no mayor que 0.20 % en peso, no mayor que 0.15 % en peso, no mayor que 0.10 % en peso, no mayor que 0.075 % en
25 peso, no mayor que 0.05 % en peso, más preferentemente no mayor que 0.04 % en peso y con la máxima preferencia no mayor que 0.03 % en peso, respecto del contenido total de Tapentadol contenido originalmente en la composición antes de someterse a autoclave y en función del peso de la base libre de Tapentadol.

En modalidades preferidas, la composición de conformidad con la invención, particularmente cuando está contenida en el recipiente de conformidad con la invención, tiene un contenido de productos de
30 descomposición de Tapentadol luego de someterse a autoclave durante 10 minutos, preferentemente en cada caso durante 20 minutos a 121 °C y 2 bar, no mayor que 4.0 % en peso, o no mayor que 3.9 % en peso, o no mayor que 3.8 % en peso, o no mayor que 3.7 % en peso, o no mayor que 3.6 % en peso, o no mayor que 3.5 % en peso, o no mayor que 3.2 % en peso, o no mayor que 3.1 % en peso; más
35 preferentemente no mayor que 3.0 % en peso, o no mayor que 2.9 % en peso, o no mayor que 2.8 % en peso, o no mayor que 2.7 % en peso, o no mayor que 2.6 % en peso, o no mayor que 2.5 % en peso, o no mayor que 2.4 % en peso, o no mayor que 2.3 % en peso, o no mayor que 2.2 % en peso, o no mayor que 2.15 % en peso, o no mayor que 2.1 % en peso; incluso más preferentemente no mayor que 2.0 % en peso, o no mayor que 1.9 % en peso, o no mayor que 1.8 % en peso, o no mayor que 1.7 % en peso, o no mayor

que 1.6 % en peso, o no mayor que 1.50 % en peso, o no mayor que 1.4 % en peso, o no mayor que 1.3 % en peso, o no mayor que 1.2 % en peso, o no mayor que 1.1 % en peso; con la mayor preferencia no mayor que 1.0 % en peso, o no mayor que 0.9 % en peso, o no mayor que 0.8 % en peso, o no mayor que 0.75 % en peso, o no mayor que 0.7 % en peso, o no mayor que 0.6 % en peso; respecto del contenido total de Tapentadol contenido originalmente en la composición antes de someterse a autoclave por primera vez y en función del peso de la base libre de Tapentadol.

Preferentemente, la composición farmacéutica de conformidad con la invención es para usar en el tratamiento del dolor.

Por consiguiente, un aspecto adicional de la invención se refiere a un método para el tratamiento del dolor que comprende la administración parenteral de una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de conformidad con la invención como se describe anteriormente, que puede proporcionarse en el recipiente de conformidad con la invención como se describe anteriormente, a un sujeto que lo necesita.

Además, la invención se refiere también al uso de Tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable de este para la fabricación de la composición farmacéutica de conformidad con la invención como se describe anteriormente o del recipiente que contiene la composición farmacéutica de conformidad con la invención como se describe anteriormente, para el tratamiento del dolor. Preferentemente, el Tapentadol se utiliza como clorhidrato de Tapentadol polimorfo, forma A. La Forma A del clorhidrato de Tapentadol se conoce de la técnica previa. En este sentido, puede referirse, p. ej., a US 2007/0213405. Preferentemente, la forma A está caracterizada por mostrar al menos una o más líneas de rayos X (valores 2 theta) en un patrón de difracción de polvo al medirse usando radiación Cu K α que se selecciona de la lista que comprende 15.1 $\pm$ 0.2, 16.0 $\pm$ 0.2, 18.9 $\pm$ 0.2, 20.4 $\pm$ 0.2, 22.5 $\pm$ 0.2, 27.3 $\pm$ 0.2, 29.3 $\pm$ 0.2 y 30.4 $\pm$ 0.2.

El dolor puede ser dolor crónico o dolor agudo. Se prefiere el dolor agudo.

Preferentemente, el dolor se selecciona del grupo que consiste en dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor visceral, dolor de parto, dolor de cáncer, dolor perioperatorio y postoperatorio.

En una modalidad preferida, el dolor el dolor de cáncer, preferentemente, dolor neuropático inducido por el cáncer, inclusive dolor neuropático como resultado directo del cáncer en los nervios periféricos, o como efecto lateral de la quimioterapia, cirugía o lesión por radiación.

En otra modalidad preferida, el dolor es dolor perioperatorio o postoperatorio (después de una cirugía).

En incluso otra modalidad preferida, la composición farmacéutica de conformidad con la invención es para utilizar en la gestión del dolor de emergencia.

Preferentemente, la composición de conformidad con la invención es para usar en el tratamiento del dolor en mamíferos. Preferentemente, los mamíferos son seres humanos. Preferentemente, los seres humanos son adultos.

Preferentemente, la composición de conformidad con la invención, particularmente cuando está contenida en el recipiente de conformidad con la invención, es una formulación parenteral que se selecciona del grupo que consiste en soluciones de inyección, suspensiones de inyección, soluciones de

infusión, suspensiones de infusión y formulaciones de depósito, como soluciones de inyección de depósito, suspensiones de inyección de depósito, implantes y bombas de infusión.

En comparación con las formulaciones orales, las formulaciones parenterales tienen varias ventajas, especialmente cuando el paciente es joven o tiene problemas para tragar. Pueden dosificarse exactamente, p. ej., según el peso corporal de los pacientes. Además, pueden administrarse por infusión continuamente durante un período de tiempo prolongado (p. ej., 24 h), p. ej., por medio de una bomba de infusión.

En una modalidad preferida, la formulación parenteral de conformidad con la invención es una solución de infusión o suspensión de infusión.

En otra modalidad preferida, la formulación parenteral es una solución de inyección o suspensión de inyección, que preferentemente está en una única forma de unidad de dosificación o múltiples formas de unidad de dosificación. Las soluciones de inyección de múltiples unidades de dosificación están contenidas preferentemente en un frasco de inyección, mientras que las formas de única unidad de dosificación están contenidas preferentemente en una jeringa de uso único.

En incluso otra modalidad preferida, la formulación parenteral es un dispositivo implantable, como una bomba de infusión implantable.

En una modalidad preferida, la formulación parenteral de conformidad con la invención es una formulación de depósito (formulación de retardo).

Preferentemente, la formulación de depósito es una solución de infusión o suspensión de infusión, preferentemente adaptada para administración intramuscular o subcutánea.

Preferentemente, la formulación de depósito contiene además excipientes que mejoran la viscosidad, como metilcelulosa, gelatina y polividon (polivinilpirrolidona) que preferentemente tienen un peso molecular menor que 40,000 g/mol. Al elegir el tipo apropiado y la cantidad apropiada del excipiente que mejora la viscosidad, el efecto de depósito de la formulación de depósito se puede ver influenciado.

Preferentemente, la formulación de depósito es capaz de liberar el fármaco durante un período de tiempo de al menos 12 h o 14 h, más preferentemente al menos 16 h o 18 h, incluso más preferentemente al menos 20 h, todavía más preferentemente al menos 24 h, con la máxima preferencia al menos 36 h y en particular al menos 48 h.

La formulación de depósito se administra preferentemente para su uso en el tratamiento de dolor agudo y/o dolor postquirúrgico.

En una modalidad preferida, la composición de conformidad con la invención, particularmente cuando está contenida en el recipiente de conformidad con la invención, está adaptada para administración local. En este sentido, la administración local incluye cada administración de la composición en un sitio que es idéntico al sitio del trastorno y/o al menos está ubicado cerca. En particular, la administración local tiene el objetivo de administrar Tapentadol directamente al sitio de acción deseado, evitando de este modo los efectos secundarios sistémicos. En estas circunstancias, la concentración sistémica del Tapentadol se mantiene preferentemente a una concentración subterapéutica; es decir, durante el tratamiento, la concentración sistémica del Tapentadol nunca alcanza el nivel necesario para presentar un efecto terapéutico cuando el fármaco solo se administra sistémicamente.

En otra modalidad preferida, la composición de conformidad con la invención, particularmente cuando está contenida en el recipiente de conformidad con la invención, está adaptada para administración sistémica. En esta modalidad, la administración de la composición preferentemente tiene el objetivo de inducir una acción sistémica del Tapentadol.

5 La composición de conformidad con la invención está adaptada para administración parenteral, preferentemente por inyección o infusión.

La composición de conformidad con la invención está adaptada para la administración parenteral de Tapentadol. La administración parenteral puede realizarse por infusión o inyección.

10 Las soluciones o suspensiones de infusión pueden administrarse continuamente, intermitentemente o de una forma controlada por el paciente. Para la administración, pueden usarse dispositivos de infusión como bombas de infusión implantables, bombas de infusión no implantables y bombas vertebrales.

15 La administración de la composición puede realizarse de manera intramuscular, intravenosa, subcutánea, epidural, intratecal, intraespinal y/o intracerebroventricular. La administración intravenosa se prefiere particularmente.

20 En una modalidad preferida, la administración se realiza de manera intraespinal, ya sea intratecal o epidural, preferentemente por infusión. La administración intraespinal es especialmente adecuada para tratar el dolor que se selecciona de dolor perioperatorio, dolor postoperatorio, dolor de parto y dolor de cáncer. La dosificación de la administración intraespinal puede controlarse por medio de una bomba de infusión, ya sea por el paciente o por la selección de una velocidad de infusión constante o intermitente apropiada.

En otra modalidad preferida, la administración se realiza de manera intramuscular, intravenosa o subcutánea. Este tipo de administración es especialmente preferido para el tratamiento local o regional de dolor en las extremidades distales.

25 Las formulaciones de depósito se administran preferentemente de manera intramuscular o subcutánea.

Otro aspecto de la invención se refiere a un proceso para la preparación de la composición farmacéutica de conformidad con la invención o del recipiente de conformidad con la invención, respectivamente, cuyo proceso comprende la etapa de

30 (a) preparar una mezcla que comprende Tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable de este, agua y un sistema amortiguador.

35 En una modalidad preferida, el Tapentadol se emplea como clorhidrato de Tapentadol polimorfo, forma A, que preferentemente se caracteriza por mostrar al menos una o más líneas de rayos X (valores 2 theta) en un patrón de difracción de polvo al medirse usando radiación Cu K α que se selecciona de la lista que comprende 15.1 $\pm$ 0.2, 16.0 $\pm$ 0.2, 18.9 $\pm$ 0.2, 20.4 $\pm$ 0.2, 22.5 $\pm$ 0.2, 27.3 $\pm$ 0.2, 29.3 $\pm$ 0.2 y 30.4 $\pm$ 0.2.

Preferentemente, en el transcurso de la fabricación de la composición de conformidad con la invención y el recipiente de conformidad con la invención, respectivamente, las mezclas intermedias que se obtienen después de las etapas del proceso se purgan con un gas inerte, preferentemente nitrógeno, para

descargar el oxígeno disuelto y para evitar el arrastre de oxígeno desde la atmósfera de gas encima de la composición.

Preferentemente, la etapa (a) del proceso de conformidad con la invención comprende una subetapa que se refiere a la adición de cada constituyente a la composición, cuya subetapa comprende
5 agregar, disolver/mezclar y purgar con gas inerte, preferentemente nitrógeno.

Por lo tanto, la etapa (a) del proceso de conformidad con la invención preferentemente comprende

- la subetapa (a₁) de proporcionar agua para inyecciones y purgar con gas inerte;
- 10 - la subetapa (a₂) de agregar sistema amortiguador, preferentemente citrato de sodio dihidrato, disolver y purgar con gas inerte;
- la subetapa (a₃) de agregar Tapentadol, preferentemente clorhidrato de Tapentadol, disolver y purgar con gas inerte;
- la subetapa (a₄) de agregar agente isotonzante, preferentemente cloruro de sodio y purgar con gas inerte;
- 15 - la subetapa (a₅) de agregar ácido, preferentemente ácido clorhídrico, mezclar y purgar con gas inerte; y
- la subetapa (a₆) de agregar más agua para inyecciones, mezclar y purgar con gas inerte.

20 Las subetapas (a₁) a (a₆) pueden realizarse en orden numérico o en cualquier otro orden.

Preferentemente, el proceso de conformidad con la invención comprende una o más etapas adicionales que se seleccionan del grupo que consiste en

- (b) purgar la mezcla con un gas inerte y/o
- (c) filtrar la mezcla a través de un filtro, preferentemente de un tamaño de poro
25 promedio no mayor que 1.0 µm, más preferentemente no mayor que 0.5 µm, incluso más preferentemente no mayor que 0.2 µm; y/o
- (d) rellenar la mezcla en un contenedor adecuado, preferentemente una ampolla de vidrio y/o
- (e) someter la mezcla a autoclave a temperatura elevada y presión elevada,
30 preferentemente 121 °C y 2 bar por al menos 20 minutos.

Preferentemente, las etapas (b), (c), (d) y/o (e) se realizan en orden alfabético.

La invención también se refiere a una composición o recipiente que se puede obtener por el proceso de conformidad con la invención como se describe anteriormente.

Otro aspecto de la invención se refiere a un kit que comprende el recipiente de conformidad
35 con la invención como se describe anteriormente y un embalaje, donde el recipiente está embalado en el embalaje. El recipiente puede considerarse un embalaje principal de la composición, mientras que el embalaje puede considerarse un embalaje secundario de dicho embalaje principal.

Por lo tanto, cuando la composición de conformidad con la invención está contenida en un recipiente como una ampolla de vidrio, dicho recipiente está preferentemente embalado además por un embalaje. Preferentemente, el embalaje contiene información impresa y/o proporciona una barrera a la luz.

Preferentemente, el embalaje está hecho de un material que no es transparente a la luz visual.

Preferentemente, el embalaje es desechable. Los expertos en la técnica conocen materiales de embalaje adecuados e incluyen, de modo no taxativo, papel, cartón, plástico y lámina de metal. Preferentemente, el embalaje comprende o consiste esencialmente en cartón.

Preferentemente, la composición que está contenida en el recipiente y embalada por el embalaje es fotoestable.

En modalidades preferidas, el contenido de los productos de descomposición de Tapentadol en la composición después de someter el kit a 24 horas de radiación UV a 540 Wh/m² y una iluminación de 1320 kLxh es menor que 0.05 % en peso, más preferentemente es menor que 0.04 % en peso y con la máxima preferencia es menor que 0.03 % en peso, respecto del contenido total de Tapentadol contenido originalmente en la composición antes de someter la composición a radiación UV y en función del peso de la base libre de Tapentadol.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de Tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable de este para la preparación de una composición farmacéutica de conformidad con la invención como se describe anteriormente o de un recipiente de conformidad con la invención como se describe anteriormente.

Preferentemente, el Tapentadol se emplea como clorhidrato de Tapentadol polimorfo, forma A, que preferentemente se caracteriza por mostrar al menos una o más líneas de rayos X (valores 2 theta) en un patrón de difracción de polvo al medirse usando radiación Cu K α que se selecciona de la lista que comprende 15.1 $\pm$ 0.2, 16.0 $\pm$ 0.2, 18.9 $\pm$ 0.2, 20.4 $\pm$ 0.2, 22.5 $\pm$ 0.2, 27.3 $\pm$ 0.2, 29.3 $\pm$ 0.2 y 30.4 $\pm$ 0.2.

Los siguientes ejemplos ilustran de manera adicional la invención en detalle, pero no ha de interpretarse que limiten su alcance.

Solución de referencia

Una solución de referencia que contiene 15 mg/mL de tapentadol se formuló de conformidad con la siguiente tabla:

Ingrediente	Contenido [mg / mL]
Tapentadol HCl	17.47
Dihidrato de citrato de sodio	0.50
Cloruro de sodio	5.0
Agua para inyección	Ad 1.003 g (1 mL)

El valor de pH de estas soluciones se midió en 6.7. Por lo tanto, esta solución no está de conformidad con la presente invención, ya que su valor de pH es demasiado alto.

Soluciones de inyección

Diferentes soluciones de inyección para administración intravenosa se prepararon con una concentración de Tapentadol que asciende a 20 mg/mL. En cada caso, se agregó ácido clorhídrico 1 mol q.s. en la cantidad necesaria para ajustar el valor del pH de 2.0 (comparativo), 3.0 (comparativo), 5.0 (inventivo), 5.5 (inventivo) y 7.0 (comparativo), respectivamente. Para ajustar un valor de pH a concentraciones de amortiguador de 0.10 % en peso y 0.05 % en peso, se agregó hidróxido de sodio 1 mol q.s.

Los tamaños de lotes fueron 1000 mL, 1500 mL, 3000 mL y 50000 mL. Se llenaron volúmenes de 2.00 mL en ampollas de vidrio.

Composición 1 - concentración de amortiguador de 0.63 % en peso (citrate de sodio dihidrato, M_r) - pH 2: Composición 1A, pH 3: Composición 1B, pH 5: Composición 1C, pH 5.5: Composición 1D, pH 7: Composición 1E

por ampolla			por lote					
2mL	materiales de partida - composición	% en peso	1000 mL		3 L	1.5 L	1.5 L conc.	50 L
46.592 mg	Clorhidrato de tapentadol con fines parenterales	2.33	23.29 6 g	90.36 mmol	69.888 g	34.944 g	69.888 g	1164.8 00 g
12.600 mg	citrate de sodio dihidrato Ph.Eur. libre de endotoxinas	0.63	6.300 g	21.42 mmol	18.900 g	9.450 g	18.900 g	315.00 0 g
2.340 mg	cloruro de sodio. Ph.Eur. libre de pirógenos	0.12	1.170 g		3.510 g	1.755 g	3.510 g	58.497 g
1938.4 68 mg	agua para inyección * ad.	96.92	969.2 34 g		2907.7 02 g	1453.8 51 g	1407.7 02 g	48461. 700 g
2000.0 00 mg		100.0 0	1000. 000 g		3000.0 00 g	1500.0 00 g	1500.0 00 g	49999. 997 g
relación molar Tapentadol : citrate = 4.22 : 1		ad.	1000. 000 g					50000. 000 g

Composición 2 - concentración de amortiguador de 0.40 % en peso (citrate de sodio dihidrato, M_r) - pH 3: pH 2: Composición 2A, Composición 2B, pH 5: Composición 2C, pH 5.5: Composición 2D, pH 7: Composición 2E

5	por ampolla			por lote				
10	2mL	materiales de partida - composición	% en peso	1000 mL	3 L	1.5 L	1.5 L conc.	50 L
15	46.592 mg	Clorhidrato de tapentadol con fines parenterales	2.33	23.296 g	90.36 mmol	69.888 g	34.94 4 g	69.888 g 1164.800 g
20	8.000 mg	citrate de sodio dihidrato Ph.Eur. libre de endotoxinas	0.40	4.000 g	13.60 mmol	12.000 g	6.000 g	12.000 g 200.000 g
25	3.926 mg	cloruro de sodio. Ph.Eur. libre de pirógenos	0.20	1.963 g		5.889 g	2.945 g	5.889 g 98.152 g
	1941.4 82 mg	agua para inyección * ad.	97.0 7	970.741 g		2912.2 23 g	1456. 112 g	1412.223 g 48537.05 0 g
30	2000.0 00 mg		100. 00	1000.00 0 g		3000.0 00 g	1500. 000 g	1500.000 g 50000.00 2 g
	relación molar Tapentadol : citrate = 6.64 : 1	ad.		1000.00 0 g				50000.00 0 g

35 Composición 3 - concentración de amortiguador de 0.20 % en peso (citrate de sodio dihidrato, M_r) - pH 2: Composición 3A, pH 3: Composición 3B, pH 5: Composición 3C, pH 5.5: Composición 3D, pH 7: Composición 3E

5	por ampolla			por lote					
	2mL	materiales de partida - composición	% en peso	1000 mL	3 L	1.5 L	1.5 L conc.	50 L	
10	46.592 mg	Clorhidrato de tapentadol con fines parenterales	2.33	23.29 6 g	90.36 mmol	69.888 g	34.944 g	69.888 g	1164.80 0 g
	4.000 mg	citrato de sodio dihidrato Ph.Eur. libre de endotoxinas	0.20	2.000 g	6.80 mmol	6.000 g	3.000 g	6.000 g	100.000 g
15	5.305 mg	cloruro de sodio. Ph.Eur. libre de pirógenos	0.27	2.653 g		7.958 g	3.979 g	7.958 g	132.635 g
20	1944.10 3 mg	agua para inyección * ad.	97.21	972.0 52 g		2916.15 5 g	1458.0 77 g	1416.15 4 g	48602.5 75 g
	2000.00 0 mg		100.0 0	1000. 000 g		3000.00 1 g	1500.0 00 g	1500.00 0 g	50000.0 10 g
	relación molar Tapentadol : citrato = 13.29 : 1		ad.	1000. 000 g					50000.0 00 g

25 Composición 4 - concentración de amortiguador de 0.10 % en peso (citrato de sodio dihidrato, M_r) - pH 2: Composición 4A, pH 3: Composición 4B, pH 5: Composición 4C, pH 5.5: Composición 4D, pH 7: Composición 4E

30

35

	por ampolla			por lote					
5	2mL	materiales de partida - composición	% en peso	1000 mL	3 L	1.5 L	1.5 L conc.	50 L	
10	46.592 mg	Clorhidrato de tapentadol con fines parenterales	2.33	23.296 g	90.36 mmol	69.888 g	34.944 g	69.888 g	1164.80 0 g
15	1.000 mg	citrato de sodio dihidrato Ph.Eur. libre de endotoxinas	0.05	0.500 g	1.70 mmol	1.500 g	0.750 g	1.500 g	25.000 g
	6.340 mg	cloruro de sodio. Ph.Eur. libre de pirógenos	0.32	3.170 g		9.510 g	4.755 g	9.510 g	158.497 g
20	1946.0 68 mg	agua para inyección * ad.	97.30	973.03 4 g		2919.1 02 g	1459.5 51 g	1419.10 2 g	48651.7 00 g
	2000.0 00 mg		100.0 0	1000.0 00 g		3000.0 00 g	1500.0 00 g	1500.00 0 g	49999.9 97 g
25	relación molar Tapentadol : citrato = 53.15 : 1		ad.	1000.0 00 g					50000.0 00 g

Composición 5 - concentración de amortiguador de 0.05 % en peso (citrato de sodio dihidrato, M_r) - pH 2: Composición 5A, pH 3: Composición 5B, pH 5: Composición 5C, pH 5.5: Composición 5D, pH 7: Composición 5E

	por ampolla			por lote					
5	2mL	materiales de partida - composición	% en peso	1000 mL		3 L	1.5 L	1.5 L conc.	50 L
10	46.592 mg	Clorhidrato de tapentadol con fines parenterales	2.33	23.296 g	90.36 mmol	69.888 g	34.944 g	69.888 g	1164.80 0 g
15	2.000 mg	citrato de sodio dihidrato Ph.Eur. libre de endotoxinas	0.10	1.000 g	3.40 mmol	3.000 g	1.500 g	3.000 g	50.000 g
20	5.995 mg	cloruro de sodio. Ph.Eur. libre de pirógenos	0.30	2.998 g		8.993 g	4.496 g	8.993 g	149.876 g
	1945.4 13 mg	agua para inyección * ad.	97.27	972.70 7 g		2918.12 0 g	1459.06 0 g	1418.11 9 g	48635.3 25 g
	2000.0 00 mg		100.00	1000.0 00 g		3000.00 0 g	1500.00 0 g	1500.00 0 g	50000.0 01 g
25	relación molar Tapentadol : citrato = 26.58 : 1		ad.	1000.0 00 g					50000.0 00 g

30 Cada una de las composiciones comparativas a pH 2 (es decir, las composiciones 1A, 2A, 3A, 4A y 5A), las composiciones comparativas a pH 3 (es decir, las composiciones 1B, 2B, 3B, 4B y 5B), las composiciones comparativas a pH 5 (es decir, las composiciones 1C, 2C, 3C, 4C y 5C), las composiciones inventivas a pH 5.5 (es decir, las composiciones 1D, 2D, 3D, 4D y 5D) y las composiciones comparativas a pH 7 (es decir, las composiciones 1E, 2E, 3E, 4E y 5E) se sometió a autoclave 1 vez durante 20 min a 2 bar y 121 °C ("1x auto") y 10 veces durante 20 min a 2 bar y 121 °C ("10x auto").

a) Cambio del valor de pH después del autoclave

35 Se midieron los valores de pH de las composiciones a pH 3, 5 y 7, en cada caso antes de someterlos a autoclave ("IPC pH"), después de 1 vez en autoclave ("1x auto") y después de 10 veces en autoclave ("10x auto"). Los resultados experimentales se recopilan en las tablas a continuación. "Δ pH 1x-10x" indica el cambio relativo del valor de pH después de 10 veces de someterlo a autoclave en

comparación con 1 vez en autoclave. "Δ pH IPC-10x" indica el cambio relativo del valor de pH después de 10 veces de someterlo a autoclave en comparación con el valor de pH inicial antes de (cualquier) autoclave:

Cambio en el valor de pH a pH 3:

5		Citrato de sodio % en peso	IPC pH	1x auto	10x auto	Δ pH 1x- 10x	Δ pH IPC- 10x
	Composición 1E	0.63	7.01	6.95	6.61	-0.34	-0.40
10	Composición 2E	0.40	7.01	6.92	6.54	-0.38	-0.47
	Composición 3E	0.20	6.99	6.89	6.39	-0.50	-0.60
15	Composición 4E	0.10	6.99	6.87	6.31	-0.56	-0.68
	Composición 5E	0.05	7.01	6.73	6.21	-0.52	-0.80
20		media				-0.46	-0.59

Cambio en el valor de pH a pH 5:

25		Citrato de sodio % en peso	IPC pH	1x auto	10x auto	Δ pH 1x- 10x	Δ pH IPC- 10x
	Composición 1C	0.63	5.01	4.99	5.01	0.02	0.00
	Composición 2C	0.40	5.01	4.98	5.00	0.02	-0.01
30	Composición 3C	0.20	5.01	5.00	5.00	0.00	-0.01
	Composición 4C	0.10	5.01	5.01	5.01	0.00	0.00
35	Composición 5C	0.05	5.00	4.97	4.98	0.01	-0.02
		media				0.01	-0.01

Cambio en el valor de pH a pH 7:

		Citrato de sodio % en peso	IPC pH	1x auto	10x auto	Δ pH 1x- 10x	Δ pH IPC- 10x
5	Composición 1B	0.63	3.01	3.07	3.05	-0.02	0.04
	Composición 2B	0.40	3.01	3.05	3.04	-0.01	0.03
10	Composición 3B	0.20	3.00	3.04	3.06	0.02	0.06
	Composición 4B	0.10	3.01	3.08	3.07	-0.01	0.06
15	Composición 5B	0.05	3.00	3.08	3.05	-0.03	0.05
	media					-0.01	0.05

Se puede concluir de los datos experimentales que anteceden que a un valor de pH de 7.0, a todas las concentraciones de amortiguador que varían de 0.05 a 0.63 % en peso, los valores de pH de todas las composiciones se redujeron después de someterlas a autoclave. Además, parece ser que a un valor de pH de 3.0, se observaron aumentos menores de los valores de pH, mientras que a un valor de pH de 5.0, el valor de pH de todas las composiciones era sólido en contraste con el autoclave.

En resumen, a todas las concentraciones de amortiguador, las composiciones con un valor de pH de 5.0 mostraron la mejor estabilidad de pH en condiciones de almacenamiento severas.

25 b) Cambio de la apariencia después del autoclave

La apariencia de las composiciones a pH 3, 5 y 7, en cada caso antes de someterlas a autoclave 1 vez ("1x auto") y después de 10 veces en autoclave ("10x auto") se evaluó visualmente. Los resultados experimentales se recopilan en las tablas a continuación:

Cambio de apariencia a pH 3:

30		Citrato de sodio % en peso	1x auto	10x auto
	Composición 1B	0.63	Transparente. incolora	Transparente. incolora
	Composición 2B	0.40	Transparente. incolora	Transparente. incolora
	Composición 3B	0.20	Transparente. incolora	Transparente. incolora
35	Composición 4B	0.10	Transparente. incolora	Transparente. incolora
	Composición 5B	0.05	Transparente. incolora	Transparente. incolora

Cambio de apariencia a pH 5:

5		Citrato de sodio % en peso	1x auto	10x auto
	Composición 1C	0.63	Transparente. incolora	Transparente. incolora
	Composición 2C	0.40	Transparente. incolora	Transparente. incolora
	Composición 3C	0.20	Transparente. incolora	Transparente. incolora
	Composición 4C	0.10	Transparente. incolora	Transparente. incolora
	Composición 5C	0.05	Transparente. incolora	Transparente. incolora

Cambio de apariencia a pH 7:

10		Citrato de sodio % en peso	1x auto	10x auto
	Composición 1E	0.63	Transparente. incolora	Transparente. Amarilla clara
	Composición 2E	0.40	Transparente. incolora	Transparente. Amarilla clara
15	Composición 3E	0.20	Transparente. incolora	Transparente. Amarilla clara
	Composición 4E	0.10	Transparente. incolora	Transparente. Amarilla clara
	Composición 5E	0.05	Transparente. incolora	Transparente. Amarilla clara

Se puede concluir de los datos experimentales que anteceden que a un pH de 7.0, a todas las concentraciones de amortiguador que varían de 0.05 a 0.63 % en peso, se formó una impureza amarillenta después de someterse 10 veces a autoclave. Esta formación no se pudo observar visualmente a pH 3.0 y pH 5.0.

En resumen, a todas las concentraciones de amortiguador, las composiciones con un valor de pH de 3.0 y 5.0 mostraron una mejor estabilidad en condiciones de almacenamiento severas que las composiciones a pH 7.0.

c) Cambio de ensayo (%LS) después del autoclave

Para las composiciones a pH 3, 5 y 7, en cada caso la concentración residual de Tapentadol se determinó por un ensayo. La concentración residual medida de Tapentadol después de someterse 1 vez a autoclave ("1x auto") y después de someterse 10 veces a autoclave ("10x auto") se determinó respecto de la concentración ajustada inicialmente de 20 mg/mL. Los resultados experimentales se recopilan en las tablas a continuación. "Ensayo Δ " indica el cambio relativo después de 10 veces de someterlo a autoclave en comparación con 1 vez en autoclave.

Cambio de ensayo a pH 3:

35		Citrato de sodio % en peso	1x auto	10x auto	Ensayo Δ
	Composición 1B	0.63	99.3%	98.8%	0.5%
	Composición 2B	0.40	99.6%	99.1%	0.4%
	Composición 3B	0.20	99.4%	99.0%	0.4%
	Composición 4B	0.10	99.9%	99.3%	0.6%
	Composición 5B	0.05	99.4%	97.9%	1.5%

Cambio de ensayo a pH 5:

	Citrato de sodio % en peso	1x auto	10x auto	Ensayo Δ
Composición 1C	0.63	99.8%	99.6%	0.2%
Composición 2C	0.40	99.9%	99.8%	0.1%
Composición 3C	0.20	99.9%	99.5%	0.3%
Composición 4C	0.10	99.9%	99.4%	0.5%
Composición 5C	0.05	99.6%	99.5%	0.1%

Cambio de ensayo a pH 7:

	Citrato de sodio % en peso	1x auto	10x auto	Ensayo Δ
Composición 1E	0.63	99.2%	96.3%	2.9%
Composición 2E	0.40	99.5%	98.0%	1.5%
Composición 3E	0.20	99.6%	97.6%	2.1%
Composición 4E	0.10	99.8%	98.2%	1.5%
Composición 5E	0.05	99.5%	98.2%	1.3%

Se puede concluir de los datos experimentales que anteceden que a un pH de 7.0, a todas las concentraciones de amortiguador que varían de 0.05 a 0.63 % en peso, la concentración residual de Tapentadol se redujo después de someterlo a autoclave. Además, parece ser que a valores de pH menores que 7.0, la estabilidad del Tapentadol puede mejorarse aumentando la concentración del amortiguador. Esto está particularmente pronunciado a pH 3.0, donde a una concentración de amortiguador de 0.05 % en peso, la concentración residual de Tapentadol se redujo relativamente en 1.5%, mientras que a mayores concentraciones de amortiguador de 0.20 % en peso y más, la reducción relativa fue apenas 0.4% y 0.5%, respectivamente.

En resumen, a todas las concentraciones de amortiguador, las composiciones con un valor de pH de 3.0 y 5.0 mostraron una mejor estabilidad en condiciones de almacenamiento severas que las composiciones a pH 7.0. Además, aumentar la concentración de amortiguador tiene un efecto estabilizante.

d) Degradación (% de superficie) después del autoclave

Para todas las composiciones, es decir a pH 2, 3, 5, 5.5 y 7, en cada caso los productos de degradación de Tapentadol se analizaron por HPLC. Se midió la cantidad total de varios productos de descomposición conocidos o desconocidos de Tapentadol se midió después de someterse 1 vez a autoclave ("1x auto") y después de someterse 10 veces a autoclave ("10x auto"). Los resultados experimentales se recopilan en las tablas a continuación.

Degradación a pH 2 (suma de todas las impurezas):

5

comparativo	Citrato de sodio % en peso	1x auto	10x auto
Composición 1A	0.63	nd	2.20
Composición 2A	0.40	nd	2.26
Composición 3A	0.20	nd	2.39
Composición 4A	0.10	nd	2.60
Composición 5A	0.05	nd	2.84

Degradación a pH 3 (suma de todas las impurezas):

10

comparativo	Citrato de sodio % en peso	1x auto	10x auto
Composición 1B	0.63	nd	1.20
Composición 2B	0.40	nd	0.79
Composición 3B	0.20	nd	0.82
Composición 4B	0.10	nd	1.47
Composición 5B	0.05	nd	1.25

15

Degradación a pH 5 (suma de todas las impurezas):

20

Inventivo	Citrato de sodio % en peso	1x auto	10x auto
Composición 1C	0.63	nd	0.53
Composición 2C	0.40	0.05	0.57
Composición 3C	0.20	0.06	0.62
Composición 4C	0.10	0.05	0.57
Composición 5C	0.05	0.13	0.58

25

Degradación a pH 5.5 (suma de todas las impurezas):

30

Inventivo	Citrato de sodio % en peso	1x auto	10x auto
Composición 1D	0.63	nd	0.60
Composición 2D	0.40	nd	0.51
Composición 3D	0.20	nd	0.55
Composición 4D	0.10	nd	0.53
Composición 5D	0.05	nd	0.52

35

Degradación a pH 7 (suma de todas las impurezas):

comparativo	Citrato de sodio % en peso	1x auto	10x auto
Composición 1E	0.63	0.15	3.69
Composición 2E	0.40	0.12	3.10
Composición 3E	0.20	0.06	2.50
Composición 4E	0.10	0.05	1.86
Composición 5E	0.05	0.12	1.51

Los resultados después de someterse 10 veces a autoclave para la suma de todos los productos de degradación a todos los valores de pH evaluados y todas las concentraciones de amortiguador evaluadas se resumen en la tabla a continuación:

	Citrato de sodio % en peso	pH 2	pH 3	pH 5	pH 5.5	pH 7
Composiciones 1A a 1E	0.63	2.20	1.20	0.53	0.60	3.69
Composiciones 2A a 2E	0.40	2.26	0.79	0.57	0.51	3.10
Composiciones 3A a 3E	0.20	2.39	0.82	0.62	0.55	2.50
Composiciones 4A a 4E	0.10	2.60	1.47	0.57	0.53	1.86
Composiciones 5A a 5E	0.05	2.84	1.25	0.58	0.52	1.51

Los resultados también se visualizan en la Figura 1 (♦ 0.63 % en peso de amortiguador, ■ 0.40 % en peso de amortiguador, ▲ 0.20 % en peso de amortiguador, Δ 0.10 % en peso de amortiguador, ○ 0.05 % en peso de amortiguador).

Puede concluirse de los datos experimentales que anteceden que, en el intervalo de pH de conformidad con la invención, el Tapentadol está inesperadamente estabilizado contra la descomposición química. Además, a un pH de 2.0 comparativo, así como a un pH de 7.0 comparativo, el grado de descomposición química parece también estar en función de la concentración del amortiguador. Inesperadamente, si bien a pH 2.0 el amortiguador parece tener un efecto estabilizante relativo (a mayor concentración de amortiguador, menor formación de productos de degradación), a pH 7.0 el amortiguador parece tener un efecto de desestabilización relativa opuesto (a mayor concentración de amortiguador, mayor formación de productos de degradación). Sin embargo, a un pH de 5.0 y 5.5 de la invención, la estabilidad

del Tapentadol contra la descomposición química se mejora sustancialmente y no es en función de la concentración de amortiguador.