

Reivindicaciones de la patente

1. Una composición farmacéutica acuosa para 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 está en el intervalo de mayor que 3.0 a menor que 6.7.

2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, que es estable tras el almacenamiento.

3. La composición de conformidad con la reivindicación 2, que es estable tras el almacenamiento en condiciones de almacenamiento acelerado a 40 °C y 75 % de humedad relativa por al menos 3 meses.

4. La composición de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque el valor de pH de la composición después del almacenamiento no difiere relativamente en más de 0.4 unidades de pH del valor de pH inicial de la composición antes del almacenamiento.

5. La composición de conformidad con la reivindicación 3 o 4, que 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, con la máxima preferencia al menos veinticuatro meses.

6. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, que tiene un contenido de productos de descomposición de Tapentadol después del almacenamiento no mayor que 1.0 % 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.

7. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es estable tras someterse a autoclave y preferentemente presenta un valor de pH no alterado después de someterse a autoclave.

8. La composición de conformidad con la reivindicación 7, que 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 someterse a autoclave en estas condiciones.

9. La composición de conformidad con la reivindicación 8, que tiene un contenido de productos de descomposición de Tapentadol después de someterse 10 veces a autoclave no mayor que 2.15 % en peso, preferentemente no mayor que 1.50 % en peso, más preferentemente no mayor que 0.75 % en peso, respecto del contenido total de Tapentadol contenido originalmente en la composición antes de someterse por primera vez a autoclave y en función del peso de la base libre de Tapentadol.

10. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el contenido de oxígeno molecular en la composición no es mayor que 9.0 mg/L, en función del volumen total de la composición.

11. La composición de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque el contenido de oxígeno molecular en la composición no es mayor que 0.2 mg/L, en función del volumen total de la composición.

12. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque, 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 tal que la ampolla rellena comprende la composición como una fase líquida y una fase gaseosa en un espacio libre sobre la fase líquida y que permite que el gas disuelto en la fase líquida y el gas en la fase gaseosa se igualen, la fase gaseosa tiene un contenido de oxígeno molecular menor que 2.5 % Vbar.

13. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el valor de pH está en el intervalo de 3.0 a 6.5, o de 3.1 a 6.5, o de 3.5 a 6.5, preferentemente antes y después de someterse a autoclave.

14. La composición de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el valor de pH está en el intervalo de 3.5 a 6.0, o de 4.0 a 6.0, preferentemente antes y después de someterse a autoclave.

15. La composición de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque el valor de pH está en el intervalo de 4.5 a 5.5, preferentemente antes y después de someterse a autoclave.

16. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el sistema amortiguador comprende al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado, caracterizada porque 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 que se seleccionan independientemente uno del otro del grupo que consiste en carboxilato, sulfato, sulfonato, fosfato y fosfonato.

17. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque al menos una base conjugada y al menos un ácido conjugado se seleccionan del grupo que consiste en citrato, hidrogenocitrato, dihidrogenocitrato y ácido cítrico.

18. La composición de conformidad con la reivindicación 16 o 17, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 0.03 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

19. La composición de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 0.08 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

20. La composición de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 0.13 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

21. La composición de conformidad con la reivindicación 20, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 0.18 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

5 22. La composición de conformidad con la reivindicación 21, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 0.23 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

10 23. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 22, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es menor que 1.16 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

15 24. La composición de conformidad con la reivindicación 23, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es menor que 1.03 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

20 25. La composición de conformidad con la reivindicación 24, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es menor que 0.90 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

25 26. La composición de conformidad con la reivindicación 25, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es menor que 0.77 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

27. La composición de conformidad con la reivindicación 26, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es menor que 0.65 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

30 28. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 27, caracterizada porque 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, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

35 29. La composición de conformidad la reivindicación 28, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado se encuentra en el intervalo de 0.08 a 1.03 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

30. La composición de conformidad la reivindicación 29, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado se

encuentra en el intervalo de 0.13 a 0.90 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

5 31. La composición de conformidad la reivindicación 30, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado se encuentra en el intervalo de 0.18 a 0.77 % en peso, en función del peso total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del peso total de la composición.

10 32. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 o 31, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 1.0 mmol/L, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

15 33. La composición de conformidad con la reivindicación 32, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 3.0 mmol/L, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

20 34. La composición de conformidad con la reivindicación 33, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 5.0 mmol/L, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

25 35. La composición de conformidad con la reivindicación 34, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 7.0 mmol/L, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

30 36. La composición de conformidad con la reivindicación 35, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es al menos 9.0 mmol/L, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

35 37. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 36, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es menor que 45 mmol/L, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

38. La composición de conformidad con la reivindicación 37, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es menor que 40 mmol/L, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

39. La composición de conformidad con la reivindicación 38, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es menor que 35 mmol/L, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

40. La composición de conformidad con la reivindicación 39, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es menor que 30 mmol/L, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

5 41. La composición de conformidad con la reivindicación 40, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado es menor que 25 mmol/L, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

10 42. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 39, caracterizada porque 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 en peso, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

15 43. La composición de conformidad con la reivindicación 42, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado se encuentra en el intervalo de 3.0 a 40 mmol/L en peso, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

20 44. La composición de conformidad con la reivindicación 43, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado se encuentra en el intervalo de 5.0 a 35 mmol/L en peso, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

25 45. La composición de conformidad con la reivindicación 44, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado se encuentra en el intervalo de 7.0 a 30 mmol/L en peso, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

30 46. La composición de conformidad con la reivindicación 45, caracterizada porque la concentración total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado se encuentra en el intervalo de 9.0 a 25 mmol/L en peso, en función del contenido total de dicha al menos una base conjugada y dicho al menos un ácido conjugado y en función del volumen total de la composición.

30 47. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque Tapentadol está presente como clorhidrato de Tapentadol.

35 48. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque Tapentadol está presente como sal de clorhidrato de Tapentadol solubilizada, forma A, 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.

49. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la concentración de Tapentadol está en el intervalo de 10 $\pm$ 1.5 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

50. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48, caracterizada porque la concentración de Tapentadol está en el intervalo de 12.5 ± 4.0 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

5 51. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48, caracterizada porque la concentración de Tapentadol está en el intervalo de 15 ± 6.5 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

52. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48, caracterizada porque la concentración de Tapentadol está en el intervalo de 17.5 ± 9.0 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

10 53. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48, caracterizada porque la concentración de Tapentadol está en el intervalo de 20 ± 11.5 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

15 54. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48, caracterizada porque la concentración de Tapentadol está en el intervalo de 25 ± 16.5 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

55. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48, caracterizada porque la concentración de Tapentadol está en el intervalo de 30 ± 21.5 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

20 56. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48, caracterizada porque la concentración de Tapentadol está en el intervalo de 40 ± 31.5 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

57. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48, caracterizada porque la concentración de Tapentadol está en el intervalo de 50 ± 41.5 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

25 58. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48, caracterizada porque la concentración de Tapentadol está en el intervalo de 60 ± 51.5 mg/mL, en función del peso de la base libre de Tapentadol y en función del volumen total de la composición.

59. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un agente isotonzante.

30 60. La composición de conformidad con la reivindicación 59, caracterizada porque el agente isotonzante es cloruro de sodio.

61. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una osmolaridad de al menos 0.20 osmol/L.

35 62. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una osmolaridad menor que 0.36 osmol/L.

63. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una osmolaridad en el intervalo de 0.28 ± 0.08 osmol/L.

64. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una acidez de titulación menor que 1.8 mmol/L.

65. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una acidez de titulación en el intervalo de 1.0 a 1.8 mmol/L.

66. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que no contiene ningún antioxidante y/o agente quelante.

5 67. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que no contiene ningún conservante.

68. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene un volumen en el intervalo de 1.0 a 3.0 mL.

10 69. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende Tapentadol en una cantidad en el intervalo de 5.0 mg a 600 mg, en función del peso de la base libre de Tapentadol.

70. La composición de conformidad con la reivindicación 69, que 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, en función del peso de la base libre de Tapentadol.

15 71. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento del dolor.

72. La composición para su uso de conformidad con la reivindicación 71, caracterizada porque el dolor se trata en mamíferos.

20 73. La composición para su uso de conformidad con la reivindicación 72, caracterizada porque los mamíferos son seres humanos.

74. La composición para su uso de conformidad con la reivindicación 73, caracterizada porque los seres humanos son pacientes adultos.

75. La composición para su uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 71 a 74, caracterizada porque el dolor es dolor agudo.

25 76. La composición para su uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 71 a 75, caracterizada porque la composición se administra por inyección o infusión.

77. La composición para su uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 71 a 76, caracterizada porque la composición se administra intravenosamente.

30 78. Un recipiente que comprende la composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

79. El recipiente de conformidad con la reivindicación 78, que es una ampolla de vidrio.

80. El recipiente de conformidad con la reivindicación 79, caracterizado porque el vidrio es vidrio tipo I de conformidad con Ph. Eur.

35 81. El recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 78 a 80, que comprende de 1.0 a 500 mL, preferentemente 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, de la composición.

82. El recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 78 a 81, que comprende la composición como fase líquida y una fase gaseosa en un espacio libre sobre la fase líquida, caracterizado porque la fase gaseosa tiene un contenido de oxígeno molecular menor que 2.5 % Vbar.

83. El recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 78 a 82, que comprende Tapentadol en una cantidad de 5.0 mg a 600 mg, preferentemente en una cantidad 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, en función del peso de la base libre de Tapentadol.

84. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 77 o de un recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 78 a 83, que comprende la etapa de (a) preparar una mezcla que comprende Tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable de este, agua y un sistema amortiguador.

85. El proceso de conformidad con la reivindicación 84, caracterizado porque Tapentadol se emplea como clorhidrato de Tapentadol polimorfo, forma A, caracterizado 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 ± 0.2 , 16.0 ± 0.2 , 18.9 ± 0.2 , 20.4 ± 0.2 , 22.5 ± 0.2 , 27.3 ± 0.2 , 29.3 ± 0.2 y 30.4 ± 0.2 .

86. El proceso de conformidad con la reivindicación 84 o 85, que comprende una o más etapas adicionales que se seleccionan del grupo que consiste en (b) purgar la mezcla con un gas inerte; (c) filtrar la mezcla a través de un filtro; (d) llenar la mezcla en un recipiente adecuado y (e) someter la mezcla a autoclave a temperatura elevada y presión elevada.

87. Una composición farmacéutica o un recipiente que se pueden obtener mediante el proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 84 a 86.

88. Uso de Tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable de este para la preparación de una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 77 o de un recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 78 a 83.

89. El uso de conformidad con la reivindicación 88, caracterizado porque el Tapentadol se emplea como clorhidrato de Tapentadol polimorfo, forma A.

90. Un kit que comprende un recipiente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 78 a 83 y un embalaje, caracterizado porque el recipiente está embalado con el embalaje.

91. El kit de conformidad con la reivindicación 90, caracterizado porque el embalaje está hecho de un material que no es transparente a la luz visual.

92. El kit de conformidad con la reivindicación 90 o 91, caracterizado porque el embalaje comprende cartón.

93. El kit de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 90 a 92, caracterizado porque la composición que está contenida en el recipiente y embalada por el embalaje es fotoestable.

94. El kit de conformidad con la reivindicación 93, caracterizado porque 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/m^2 y una iluminación de 1320 kLxh es menor que 0.05 % en peso, respecto del

contenido total de Tapentadol contenido originalmente en la composición antes de someterla a radiación UV y en función del peso de la base libre de Tapentadol.