

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 819 305**

51 Int. Cl.:

A61K 47/60 (2007.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 39/00 (2006.01)

C07D 489/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2011 E 15188944 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2020 EP 2992903**

54 Título: **Combinación de un conjugado de naloxol-peg y un agonista opiode**

30 Prioridad:

30.09.2010 US 388501 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

15.04.2021

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (50.0%)
151 85 Södertälje, SE y
NEKTAR THERAPEUTICS (50.0%)**

72 Inventor/es:

**ASLUND, BENGT LEONARD;
AURELL, CARL-JOHAN;
BOHLIN, MARTIN HANS;
SEBHATU, TESFAI;
YMEN, BO INGVAR;
HEALY, ERIC THOMAS;
JENSEN, DAVID RICHARD;
JONAITIS, DAVID THOMAS y
PARENT, STEPHAN**

74 Agente/Representante:

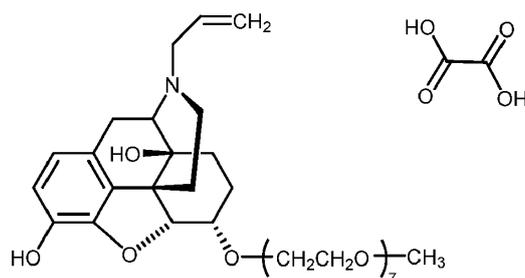
SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 819 305 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

5

10



15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Los métodos proporcionados pueden comprender disolver la base libre de mPEG₇-O-naloxol en etanol; adicionar metil t-butil éter a la solución de mPEG₇-O-naloxol disuelto; adicionar ácido oxálico en metil t-butil éter al mPEG₇-O-naloxol disuelto durante un período de al menos 2 horas para producir una suspensión; y filtrar la suspensión para producir la sal de oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol en forma sólida.

Los métodos descritos pueden comprender disolver la base libre de mPEG₇-O-naloxol en acetonitrilo; adicionar agua a la sal de mPEG₇-O-naloxol disuelto; adicionar ácido oxálico en etil acetato al mPEG₇-O-naloxol disuelto durante un período de al menos 2 horas para producir una suspensión; y filtrar la suspensión para producir la sal de oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol en forma sólida.

La forma de sal sólida de mPEG₇-O-naloxol se encuentra en una forma cristalina sustancialmente pura. En ciertas modalidades, una sal cristalina sólida proporcionada en la presente descripción es sustancialmente pura, con una pureza de al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 92 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 %.

La forma de sal de mPEG₇-O-naloxol sólida es una sal de oxalato. La forma de sal de oxalato de mPEG₇-O-naloxol está en la Forma B, como se describe en la presente descripción.

Se describe una sal de oxalato de mPEG₇-O-naloxol en forma sólida preparada de acuerdo con los métodos descritos en la presente descripción.

En ciertas modalidades de la Forma B de la sal de oxalato de mPEG₇-O-naloxol sólida proporcionada en la presente descripción, la forma de sal exhibe un único pico endotérmico en calorimetría de barrido diferencial entre la temperatura ambiente y aproximadamente 150 °C. El pico endotérmico único puede ocurrir, por ejemplo, entre aproximadamente 91 °C y aproximadamente 94 °C. Por ejemplo, en algunas modalidades, el pico endotérmico está a aproximadamente 92 °C, aproximadamente 92,5 °C, o aproximadamente 93 °C.

Una Forma A de sal de oxalato de mPEG₇-O-naloxol tiene un patrón de XRPD como el de la Figura 2.

Aun en otras modalidades de una Forma B de la sal de oxalato de mPEG₇-O-naloxol sólida tiene un patrón de XRPD como el de la Figura 3.

Una sal de dihidrógenofosfato de mPEG₇-O-naloxol sólida tiene un patrón de XRPD como el de la Figura 1.

En otro aspecto, se proporcionan en la presente descripción composiciones farmacéuticas que comprenden una forma de la sal de mPEG₇-O-naloxol sólida y un agonista opioide. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente descripción se formulan para la administración oral a un sujeto en forma sólida.

Descripción de las figuras

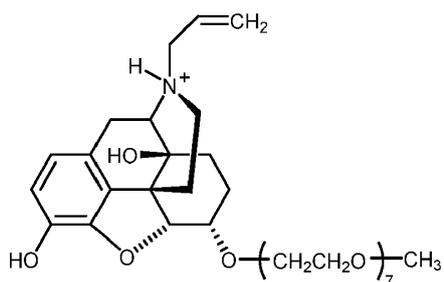
La Figura 1 proporciona un difractograma de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la sal de dihidrógenofosfato de mPEG₇-O-naloxol cristalina.

La Figura 2 proporciona un difractograma de XRPD de la Forma A de la sal de oxalato de mPEG₇-O-naloxol cristalina.

La Figura 3 proporciona un difractograma de XRPD de la Forma B de la sal de oxalato de mPEG₇-O-naloxol cristalina.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica en una forma de dosificación unitaria en tableta sólida en donde dicha forma de dosificación unitaria comprende sal de oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol, en la que el conjugado de naloxol-polietilenglicol tiene la fórmula:

5
1015
20
25

en donde la sal está en una forma cristalina sustancialmente pura y la forma cristalina presenta valores d de pico de difracción de rayos X en polvo (Å) de la Forma B que comprenden 13,2; 7,9; 7,0; 6,6; 6,0; 5,7; 5,2; 5,1; 4,44; 4,39; 3,95; 3,88; 3,63; y 3,43, y un agonista opiode, en donde dicha sal oxalato de conjugado de naloxol-polietilenglicol está presente en una cantidad tal que no se produce una inhibición significativa del efecto analgésico central de dicho opiode cuando la composición se administra a un sujeto. Existe un número limitado de sales de oxalato como productos farmacéuticos. Se proporcionan, además, métodos de preparación de formas de sal sólidas de mPEG₇-O-naloxol. Las formas de sal sólidas están en formas cristalinas sustancialmente puras. Ciertos métodos de preparación de mPEG₇-O-naloxol proporcionado en la presente descripción pueden adaptarse a la producción a escala de fabricación de la sal de oxalato de mPEG₇-O-naloxol en forma cristalina. Como se demuestra en los siguientes ejemplos, por ejemplo, con una forma de sal de oxalato sólida, las formas de sal de mPEG₇-O-naloxol sólidas pueden ser estables y pueden producir poco o ningún producto de degradación oxidativa en condiciones que producen un producto de degradación oxidativa en la base libre de mPEG₇-O-naloxol. La formación de la sal produce un producto más puro, que está sustancialmente libre de otros compuestos químicos. Los esfuerzos iniciales de cristalización no produjeron un producto puro y se intentaron numerosos métodos antes de lograr un resultado exitoso. En adición, se probaron varios ácidos antes de lograr el éxito con los ácidos oxálico y fosfórico para producir las sales correspondientes. Además, se cree que una sal de oxalato aumentará la probabilidad de éxito para fines de fabricación. Composiciones farmacéuticas que comprenden las formas de sal de mPEG₇-O-naloxol sólidas se proporcionan en la presente descripción.

30

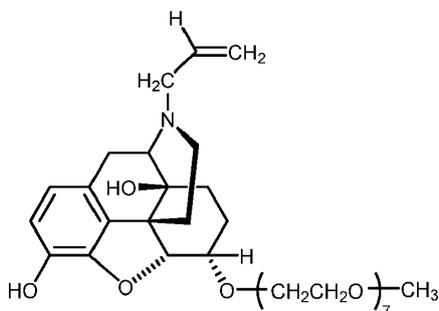
Terminología

35
40

Las abreviaturas usadas en la presente descripción incluyen las siguientes: DCM, diclorometano; DMF, dimetilformamida; DSC, calorimetría diferencial de barrido; DVS, sorción dinámica de vapor; EtOAc, etil acetato; IPA, 2-propanol; IPE, éter diisopropílico; MEK, metiletilcetona; MeOH, metanol; MeTHF, 2-metiltetrahidrofurano; MIBK, metil isobutil cetona; MTBE, metil t-butil éter; mPEG, polietilenglicol recubierto con metilo; PEG, polietilenglicol; PrCN, cianuro de n-propilo; RH, humedad relativa; THF, tetrahidrofurano; y XRPD, difracción de rayos X en polvo. Para facilitar la comprensión de la descripción establecida en la presente descripción, se definen más abajo un número de términos. Generalmente, la nomenclatura usada en la presente descripción y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química médica, y farmacología descritos en la presente descripción son los bien conocidos y comúnmente empleados en la técnica. A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción generalmente tienen el mismo significado como se entiende comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta descripción.

45

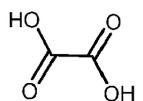
Como se usa en la presente descripción, los términos "mPEG₇-O-naloxol" "α-6-mPEG₇-O-naloxol" y "α-6-CH₃-(OCH₂CH₂)₇-O-naloxol" se usan como sinónimos para referirse a un compuesto que tiene la fórmula:

50
55

60

que, a menos que se indique de cualquier otra manera o sea evidente por el contexto en el que se usa, significa en su forma de base libre. Una sal de mPEG₇-O-naloxol, es una forma iónica de mPEG₇-O-naloxol que existe con un contraión producido a partir de, en este caso, un ácido. El contraión producido a partir del ácido se denomina en la presente descripción "contraión ácido" o simplemente "contraión". Cuando, por ejemplo, el contraión ácido es el del ácido oxálico, la sal de mPEG₇-O-naloxol es una sal de oxalato. El ácido oxálico tiene la fórmula:

65



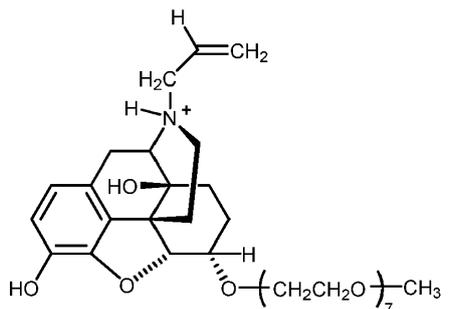
5

Cuando, por ejemplo, el contraión ácido es el del ácido fosfórico, la sal de mPEG₇-O-naloxol es una sal de fosfato. Puede haber tres tipos de sales de fosfato; dihidrógenofosfato; hidrógenofosfato y fosfato. En consecuencia, se eliminaron uno, dos o tres hidrógenos.

10

Sin pretender limitarse por ninguna teoría o mecanismo, se cree que una especie iónica de mPEG₇-O-naloxol puede incluir especies donde el nitrógeno acepta un protón, que tiene la fórmula:

15

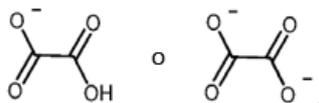


20

25

Sin pretender limitarse por ninguna teoría o mecanismo, se cree que una especie iónica de ácido oxálico puede incluir aquellas en las que se eliminan uno o más hidrógenos, por ejemplo:

30



35

Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique de cualquier otra manera, los términos "alrededor de" y "aproximadamente", cuando se usan en relación con dosis, cantidades, o por ciento en peso de los ingredientes de una composición o forma de dosificación, significan una dosis, cantidad, o por ciento en peso, que se reconoce por los expertos en la técnica para proporcionar un efecto farmacológico equivalente al obtenido a partir de la dosis, cantidad, o por ciento en peso especificados. Específicamente, los términos "alrededor de" y "aproximadamente", cuando se usan en este contexto, contemplan una dosis, cantidad, o por ciento en peso dentro del 15 %, dentro del 10 %, dentro del 5 %, dentro del 4 %, dentro del 3 %, dentro del 2 %, dentro del 1 %, o dentro del 0,5 % de la dosis, cantidad, o por ciento en peso especificados.

40

45

Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique de cualquier otra manera, los términos "alrededor de" y "aproximadamente", cuando se usan en relación con un valor numérico o intervalo de valores que se proporciona para describir una forma sólida particular, *por ejemplo*, una temperatura o intervalo de temperaturas específico, tal como, por ejemplo, el que describe una fusión, deshidratación, desolvatación o transición vítrea; un cambio de masa, tal como, por ejemplo, un cambio de masa en función de la temperatura (TGA) o la humedad (DVS); un contenido de solvente o agua, en términos de, por ejemplo, masa o por ciento; o una posición del pico, tal como, por ejemplo, en el análisis mediante, por ejemplo, calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico o difracción de rayos X en polvo (XRPD); indican que el valor o intervalo de valores puede desviarse en un grado que se considere razonable para un experto en la técnica mientras aun describa la forma sólida particular. Específicamente, los términos "alrededor de" y "aproximadamente", cuando se usan en este contexto, indican que el valor numérico o intervalo de valores puede estar en el intervalo de un 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,9 %, 0,8 %, 0,7 %, 0,6 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 % o 0,1 % del valor o intervalo de valores enumerado mientras aun describa la forma sólida particular.

50

55

El término "amorfo" o "forma amorfa" significa que la sustancia, componente, o producto en cuestión no es sustancialmente cristalino según lo determinado, por ejemplo, por XRPD o cuando la sustancia, componente, o producto en cuestión, por ejemplo, no es birrefringente ni cúbico cuando se observa con un microscopio de luz polarizada. En determinadas modalidades, una muestra que comprende una forma amorfa de una sustancia puede estar sustancialmente libre de otras formas amorfas y/o formas cristalinas.

60

El término "forma cristalina" se refiere a un sólido cristalino de un compuesto químico, que incluye, pero no se limita a, un cristal de un solo componente o de múltiples componentes, y/o un polimorfo, un solvato, un hidrato, un clatrato, un cocristal, una sal de un compuesto, solvatos de sales, hidratos de sales. Las formas cristalinas de una sustancia pueden obtenerse mediante varios métodos, como se conoce en la técnica. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a,

65

5 cristalización en estado fundido, enfriamiento en estado fundido, cristalización con solvente, cristalización en espacios confinados tales como, *por ejemplo*, en nanoporos o capilares, cristalización en superficies o plantillas tales como, *por ejemplo*, sobre polímeros, cristalización en presencia de aditivos, tales como, *por ejemplo*, contramoléculas de cocrystal, desolvatación, deshidratación, evaporación rápida, enfriamiento rápido, enfriamiento lento, difusión de vapor, sublimación, cristalización por reacción, adición de antisolvente, trituración, y trituración de gota de solvente.

10 Las técnicas para caracterizar formas cristalinas y formas amorfas incluyen, pero no se limitan a, análisis gravimétrico térmico (TGA), calorimetría diferencial de barrido (DSC), difracción de rayos X en polvo (XRPD), difracción de rayos X en cristal único, espectroscopia vibratoria, *por ejemplo*, espectroscopia infrarroja (IR) y de Raman, NMR de estado sólido, microscopía óptica, microscopía óptica de platina caliente, microscopía electrónica de barrido (SEM), cristalografía electrónica y análisis cuantitativo, análisis de tamaño de partículas (PSA), análisis de área de superficie, estudios de solubilidad y estudios de disolución.

15 Como se usa en la presente descripción y a menos que se indique de cualquier otra manera, el término "hidrato" significa un compuesto o una sal de este, que incluye, además, una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes. Como se usa en la presente descripción y a menos que se indique de cualquier otra manera, el término "solvato" significa un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de solvente a un compuesto proporcionado en la presente descripción. El término "solvato" incluye hidratos (*por ejemplo*, monohidrato, dihidrato, trihidrato, y tetrahidrato).

20 El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material, composición, o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga, diluyente, solvente, o material encapsulante líquido o sólido. En una modalidad, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica, y adecuado para su uso en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones excesivos, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. *Ver, por ejemplo*, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª ed.; Lippincott Williams y Wilkins: Filadelfia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6a ed.; Rowe y otros, Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3ª ed.; Ash y Ash Ed.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2ª ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Ratón, FL, 2009.

35 El término "polimorfo" o "forma polimórfica" se refiere a una de dos o más formas cristalinas que comprenden la misma molécula, moléculas o iones. Diferentes polimorfos pueden tener diferentes propiedades físicas tales como, por ejemplo, temperaturas de fusión, calores de fusión, solubilidades, velocidades de disolución, y/o espectros vibracionales como resultado de la disposición o conformación de las moléculas o iones en la red cristalina. Las diferencias en las propiedades físicas que presentan los polimorfos pueden afectar los parámetros farmacéuticos, tales como la estabilidad de almacenamiento, compresibilidad, densidad (importante en la formulación y fabricación del producto) y velocidad de disolución (un factor importante en la biodisponibilidad). Las diferencias en la estabilidad pueden resultar de cambios en la reactividad química (*por ejemplo*, oxidación diferencial, de manera que una forma de dosificación se decolora más rápidamente cuando comprende un polimorfo que cuando comprende otro polimorfo), cambios mecánicos (*por ejemplo*, las tabletas se desmoronan en el almacenamiento cuando un polimorfo cinéticamente favorecido se convierte en un polimorfo termodinámicamente más estable), o ambos (*por ejemplo*, las tabletas de un polimorfo son más susceptibles de descomponerse a alta humedad). Como resultado de las diferencias de solubilidad/disolución, en el caso extremo, algunas transiciones polimórficas pueden dar como resultado una falta de potencia o, en el otro extremo, toxicidad. En adición, las propiedades físicas de una forma cristalina pueden ser importantes en el procesamiento; por ejemplo, un polimorfo podría ser más probable que forme solvatos o podría ser difícil de filtrar y lavar para que no tenga impurezas (*por ejemplo*, la forma de partícula y la distribución del tamaño pueden ser diferentes entre polimorfos). Como se usa en la presente descripción y a menos que se indique de cualquier otra manera, el término "estereoméricamente puro" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. En ciertas modalidades el α -6-mPEG₇-O-naloxol estereoméricamente puro o una sal de este se proporciona en la presente descripción que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros que incluyen, por ejemplo, β -6-mPEG₇-O-naloxol o una sal de este. En ciertas modalidades, un compuesto estereoméricamente puro o una sal de este comprende más de aproximadamente 80 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20 por ciento en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 90 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10 por ciento en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 95 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5 por ciento en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 97 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3 por ciento en peso de los otros estereoisómeros o más de aproximadamente 99 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 1 por ciento en peso de los otros estereoisómeros de el compuesto. En ciertas modalidades, el término mPEG₇-O-naloxol "estereoméricamente puro" significa que el compuesto se forma por aproximadamente el 100 % en peso de α -6-mPEG₇-O-naloxol. Los porcentajes anteriores se basan en la cantidad total de estereoisómeros combinados del compuesto.

65 Como se usa en la presente descripción, una forma cristalina o amorfa que es "pura", es *decir*, sustancialmente libre de otras formas cristalinas o amorfas, contiene menos de aproximadamente 15 por ciento en peso de una o más de otras

formas cristalinas o amorfas, menos de aproximadamente 10 por ciento en peso de una o más de otras formas cristalinas o amorfas, menos de aproximadamente 5 por ciento en peso de una o más de otras formas cristalinas o amorfas, menos de aproximadamente 3 por ciento en peso de una o más de otras formas cristalinas o amorfas, menos de aproximadamente 1 por ciento en peso de una o más de otras formas cristalinas o amorfas, o menos de aproximadamente 0,5 por ciento en peso de una o más de otras formas cristalinas o amorfas. En ciertos contextos, como se usa en la presente descripción, sal de mPEG₇-O-naloxol "sustancialmente pura" puede significar libre de impurezas orgánicas, por ejemplo, precursores y productos secundarios sin reaccionar o productos de degradación oxidativa que podrían estar presentes en el proceso de preparación de la base libre de mPEG₇-O-naloxol, o formados durante el almacenamiento de la base libre de mPEG₇-O-naloxol. Las impurezas orgánicas pueden incluir, por ejemplo, α -6-naloxol, naloxol conjugado con 4, 5, 6 u 8 subunidades de polietilenglicol (*es decir*, monómeros de óxido de etileno). Un producto de degradación oxidativa de la base libre de mPEG₇-O-naloxol puede ser, por ejemplo, glicidaldehído. En determinadas modalidades, "sustancialmente puro" significa menos de 100 ppm, menos de 50 ppm, menos de 25 ppm, 5 ppm, menos de aproximadamente 2 ppm o menos de aproximadamente 1 ppm de glicidaldehído. Como tal, sal de mPEG₇-O-naloxol "sustancialmente pura" puede comprender, en ciertas modalidades, menos de aproximadamente 10 %, 5 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,75 %, 0,5 %, 0,25 %, o 0,1 % en peso de uno o más de otras formas cristalinas y formas amorfas del compuesto y/u otros compuestos químicos. En determinadas modalidades, una forma sólida que es sustancialmente pura está sustancialmente libre de una o más de otras formas amorfas, formas cristalinas particulares, y/u otros compuestos químicos.

Los términos "sujeto", "paciente" e "individuo", como se usan en la presente descripción, son intercambiables y se refieren a un organismo vivo que padece o es propenso a una afección que puede prevenirse o tratarse mediante la administración de un antagonista opioide de acción periférica, e incluye tanto a humanos como a animales. Tal afección puede incluir, por ejemplo, un efecto inducido por opioides, *por ejemplo*, disfunción intestinal, náuseas, prurito, o estreñimiento. Los términos "tratar", "en tratamiento" y "tratamiento", como se usan en la presente descripción con referencia a composiciones que contienen mPEG₇-O-naloxol, pretenden incluir el alivio o la anulación de uno o más efectos inducidos por opioides, *por ejemplo*, disfunción intestinal, náuseas, prurito, o estreñimiento, en un sujeto que toma uno o más analgésicos opioides, donde el sujeto que toma uno o más analgésicos opioides experimenta, o aun experimenta, analgesia inducida por opioides.

Los términos "prevenir", "que previene" y "prevenir", como se usan en la presente descripción con referencia al mPEG₇-O-naloxol, pretenden incluir la disminución de la probabilidad de que ocurra, o la disminución de la gravedad, de uno o más efectos inducidos por opioides, *por ejemplo*, disfunción intestinal, náuseas, prurito, o estreñimiento, en un sujeto que toma uno o más analgésicos opioides, donde el sujeto que toma uno o más analgésicos experimenta, o aun experimenta, analgesia inducida por opioides.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" pretende incluir la cantidad de sal de mPEG₇-O-naloxol que, cuando se administra a un sujeto, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar hasta cierto punto, uno o más efectos inducidos por opioides, *por ejemplo*, disfunción intestinal, náuseas, prurito, o estreñimiento, en el sujeto cuando se le administra uno o más analgésicos opioides, donde el individuo que toma uno o más analgésicos experimenta, o aun experimenta, analgesia inducida por opioides. Como se usa en la presente descripción, se entenderá que la referencia a un efecto analgésico central significa el efecto analgésico central asociado dentro de un sujeto tratado con opioides (*es decir*, un sujeto que recibe analgesia basada en opioides mediante la administración de uno o más analgésicos opioides). Para lograr un efecto analgésico central, al sujeto se le administrará típicamente una composición que comprende una sal de oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol en la Forma B y un agonista opioide de acuerdo con la invención. El agonista opioide puede administrarse al sujeto oralmente. La administración del agonista opioide puede lograrse mediante la autoadministración por el sujeto así como por otra persona. La dosis terapéuticamente efectiva (incluida la frecuencia de dosificación) del agonista opioide estará normalmente de acuerdo con los esquemas de administración convencionales asociados con el opioide específico y disponible, por ejemplo, en Drug Facts and Comparisons 2010 (Wolters Kluwer Health/Facts & Comparisons®, St. Louis, MO, EE. UU.).

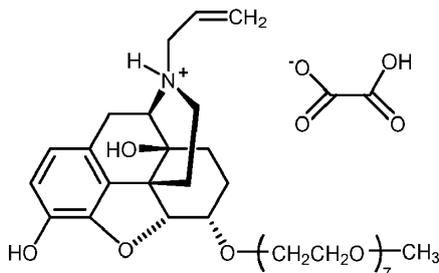
Como se usa en la presente descripción, un "agonista opioide" es cualquier alcaloide natural o sintético o derivado estructural del opio que activa uno o más tipos de receptores opioides. En algunas modalidades, un agonista opioide es, además, un "analgésico opioide", que, como se usa en la presente descripción, significa un agonista opioide que, cuando se administra a un sujeto, produce algún nivel de analgesia o alivio del dolor, aunque sea de corta o larga duración para el sujeto. El agonista opioide puede ser un alcaloide natural tal como el penantreno (*por ejemplo*, morfina) o bencilisoquinolina (*por ejemplo*, papaverina), un derivado semisintético (por ejemplo, hidromorfona), o cualquiera de las diversas clases de derivados sintéticos (por ejemplo, fenilpiperidinas, benzomorfanos, priopionanilidas, y morfinafos). Los agonistas opioides ilustrativos incluyen alfentanilo, bremazocina, buprenorfina, butorfanol, codeína, ciclazocina, dezocina, diacetilmorfina (*es decir*, heroína), dihidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina (petidina), metadona, morfina, nalbufina, noscapina, oxycodona, oximorfona, papaverina, pentazocina, petidina, fenazocina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tebaína y tramadol. Preferentemente, el agonista opioide se selecciona del grupo que consiste en morfina, codeína, oxycodona, hidrocodona, dihidrocodeína, propoxifeno, fentanilo, y tramadol.

Modalidades

65

La invención se refiere a una composición farmacéutica en una forma de dosificación unitaria en tableta sólida en donde dicha forma de dosificación unitaria comprende una sal de oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol en la Forma B cristalina sustancialmente pura y un agonista opioide. La forma de sal sólida de mPEG₇-O-naloxol es cristalina. La forma de sal sólida es una sal de oxalato de mPEG₇-O-naloxol.

Se describen métodos para producir una sal de oxalato de conjugado de naloxol-polietilenglicol, en donde la sal comprende especies iónicas de mPEG₇-O-naloxol y ácido oxálico, que tienen la fórmula:



Se proporciona una sal de oxalato de mPEG₇O-naloxol. La sal oxalato de mPEG₇O-naloxol está en una forma sólida. La sal oxalato de mPEG₇O-naloxol se encuentra en una forma cristalina sólida. En algunas modalidades, la forma cristalina de la sal oxalato de mPEG₇O-naloxol está en una forma de ácido a base 1:1.

Los métodos pueden comprender las etapas de disolver la base libre de mPEG₇O-naloxol en un primer solvente que comprende etanol y metil t-butil éter (MTBE), adicionar ácido oxálico en metil t-butil éter al mPEG₇O-naloxol disuelto, sembrar opcionalmente la mezcla, para producir una suspensión, y filtrar la suspensión para producir la sal de oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol en forma sólida. Típicamente, el sólido resultante se lava y se seca, lo que puede realizarse de acuerdo con procedimientos estándar conocidos por los expertos en la técnica.

En determinadas modalidades, disolver la base libre de mPEG₇O-naloxol en un solvente comprende disolver la base libre de mPEG₇O-naloxol en 1-5 volúmenes relativos de etanol, preferentemente, 2 volúmenes relativos de etanol, y adicionar 5-15 volúmenes relativos de MTBE, preferentemente, 8 volúmenes relativos de MTBE, al mPEG₇O-naloxol disuelto en solución etanólica.

El ácido oxálico, disuelto en 5-15 volúmenes relativos de MTBE, preferentemente, 10 volúmenes relativos, puede adicionarse a la solución de mPEG₇O-naloxol disuelto durante un período de al menos 2 horas para producir una suspensión. El ácido oxálico puede adicionarse durante un período de al menos 5 horas. El ácido oxálico puede adicionarse a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 50 °C, entre aproximadamente 15 °C y aproximadamente 30 °C, entre aproximadamente 15 °C y aproximadamente 25 °C o, a una temperatura de aproximadamente 20 °C.

Los métodos pueden comprender las etapas de disolver la base libre de mPEG₇O-naloxol en un primer solvente que comprende acetonitrilo y agua, adicionar ácido oxálico en etil acetato al mPEG₇O-naloxol disuelto, sembrar opcionalmente la mezcla, para producir una suspensión, y filtrar la suspensión para producir la sal de oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol en forma sólida. Típicamente, el sólido resultante se lava y se seca, lo que puede realizarse de acuerdo con procedimientos estándar conocidos por los expertos en la técnica.

Disolver la base libre de mPEG₇O-naloxol en un solvente puede comprender disolver la base libre de mPEG₇O-naloxol en 1-5 volúmenes relativos de acetonitrilo, preferentemente, 2 volúmenes relativos de acetonitrilo, y adicionar 0,5-8 equivalentes de agua, preferentemente, 3 equivalentes de agua, al mPEG₇O-naloxol disuelto en la solución. Disolver la base libre de mPEG₇O-naloxol en 2 volúmenes relativos de acetonitrilo y adicionar 3 equivalentes de agua a la solución de mPEG₇O-naloxol disuelto; y adicionar ácido oxálico en etil acetato al mPEG₇O-naloxol disuelto durante un período de al menos 2 horas puede realizarse para producir una suspensión; y filtrar la suspensión para producir la sal de oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol en forma sólida.

El ácido oxálico, disuelto en 5-15 volúmenes relativos de etil acetato, preferentemente, 11 volúmenes relativos, puede adicionarse a la solución de mPEG₇O-naloxol disuelto durante un período de al menos 2 horas para producir una suspensión. El ácido oxálico puede adicionarse durante un período de al menos 5 horas. El ácido oxálico puede adicionarse a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 50 °C, entre aproximadamente 15 °C y aproximadamente 30 °C, entre aproximadamente 15 °C y aproximadamente 25 °C o, a una temperatura de aproximadamente 20 °C.

La suspensión puede producirse con siembra. La suspensión puede producirse sin siembra.

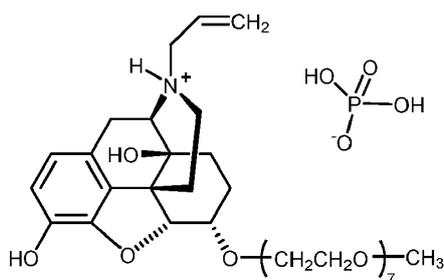
Se describe una sal de mPEG₇-O-naloxol proporcionada como una sal de fosfato. La sal de fosfato de mPEG₇-O-naloxol puede estar en forma cristalina con un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente como el proporcionado en la **Figura 1**.

5 Una sal fosfato de mPEG₇-O-naloxol cristalina puede tener valores d de XRPD (Å) que comprenden 21,0 (s); 12,1 (s); 7,9 (s); 6,5 (s); 5,3 (s); 4,83 (s); 4,24 (s); 3,81 (s); y 3,75 (s).

Los valores d de XRPD (Å) de la sal de fosfato de mPEG₇-O-naloxol cristalina pueden comprender 21,0 (s); 12,1 (s); 10,5 (m); 8,2 (m); 7,9 (s); 7,6 (m); 6,5 (s); 6,1 (m); 5,9 (m); 5,3 (s); 5,2 (m); 5,0 (m); 4,83 (s); 4,54 (w); 4,24 (s); 3,81 (s); 3,75 (s); 3,35 (m); y 3,12 (m). Los valores d de XRPD (Å) de la sal de fosfato de mPEG₇-O-naloxol pueden ser 21,0 (s); 12,1 (s); 10,5 (m); 9,8 (w); 8,2 (m); 7,9 (s); 7,6 (m); 6,5 (s); 6,1 (m); 5,9 (m); 5,3 (s); 5,2 (m); 5,0 (m); 4,83 (s); 4,54 (w); 4,24 (s); 4,09 (w); 4,02 (w); 3,98 (w); 3,81 (s); 3,75 (s); 3,64 (w); 3,58 (w); 3,53 (w); 3,35 (m); y 3,12 (m).

15 Se describe una sal de fosfato de mPEG₇-O-naloxol cristalina que tiene valores (°) de pico 2θ de XRPD a 4,20 (s); 7,29 (s); 8,42 (m); 10,83 (m); 11,13 (s); 11,63 (m); 13,71 (s); 14,58 (m); 14,96 (m); 16,59 (s); 17,18 (m); 17,62 (m); 18,37 (s); 23,38 (s); 23,75 (s); 26,64 (m); y 28,61 (m). Los valores (°) de pico 2θ de XRPD de la sal de fosfato de mPEG₇-O-naloxol cristalina pueden ser 4,20 (s); 7,29 (s); 8,42 (m); 9,03 (w); 10,83 (m); 11,13 (s); 11,63 (m); 13,71 (s); 14,58 (m); 14,96 (m); 16,59 (s); 17,18 (m); 17,62 (m); 18,37 (s); 19,55 (w); 20,94 (s); 21,73 (w); 22,14 (w); 22,34 (w); 23,38 (s); 23,75 (s); 24,47 (w); 24,87 (w); 25,20 (w); 26,64 (m); y 28,61 (m).

20 Se describen métodos para producir una sal de fosfato de conjugado de naloxol-polietilenglicol, en donde la sal comprende especies iónicas de mPEG₇-O-naloxol y ácido fosfórico, que tienen la fórmula:



35 Se describe una sal de fosfato de mPEG₇-O-naloxol. La sal de fosfato de mPEG₇-O-naloxol puede estar en una forma sólida, que puede, por ejemplo, estar en una forma amorfa, forma cristalina única, forma multicristalina, o forma mixta amorfa y cristalina. La sal de fosfato de mPEG₇-O-naloxol puede estar en una forma cristalina sólida.

40 La forma cristalina de la sal de fosfato de mPEG₇-O-naloxol puede estar en una relación 1:1 del contraión ácido respecto a la forma catiónica de mPEG₇-O-naloxol.

45 Se describe un método para preparar una sal de fosfato de mPEG₇-O-naloxol. Por ejemplo, una sal de fosfato de mPEG₇-O-naloxol puede prepararse mediante la disolución de la base libre de mPEG₇-O-naloxol en etanol y la adición de MTBE a la base libre de mPEG₇-O-naloxol disuelta. Se adiciona ácido fosfórico en MTBE a la base libre de mPEG₇-O-naloxol disuelta. Opcionalmente, la solución de mPEG₇-O-naloxol puede sembrarse. Normalmente, el ácido fosfórico se adiciona lentamente durante un período de aproximadamente 2 horas, más típicamente durante 5 o más horas. Una vez que se adiciona el ácido fosfórico, la mezcla se deja reposar a 10 °C durante más de 2 horas, y produce una suspensión. La suspensión se filtra para producir la sal de fosfato de conjugado de mPEG₇-O-naloxol en forma sólida. Típicamente, el sólido resultante se lava y se seca, lo que puede realizarse de acuerdo con procedimientos estándar conocidos por los expertos en la técnica.

50 La base libre de mPEG₇-O-naloxol puede disolverse en 2 volúmenes relativos de etanol y 8 volúmenes relativos de MTBE antes de la adición del ácido fosfórico. Pueden adicionarse 1,01 equivalentes de ácido fosfórico a la base libre de mPEG₇-O-naloxol disuelta.

55 Una forma cristalina de la sal de mPEG₇-O-naloxol descrita en la presente descripción (por ejemplo, una sal de fosfato o de oxalato) está en forma de hidrato. La forma cristalina de la sal de mPEG₇-O-naloxol puede estar en forma no solvatada (por ejemplo, no hidratada). La forma cristalina de la sal de mPEG₇-O-naloxol puede ser un solvato o un hidrato.

60 Se proporciona una sal de oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol (por ejemplo, mPEG₇-O-naloxol) preparada de acuerdo con los métodos descritos en la presente descripción.

65 Formas de sal sólidas de mPEG₇-O-naloxol, que incluyen sus formas de sal de fosfato u oxalato, proporcionadas en la presente descripción pueden prepararse mediante el uso de técnicas distintas de las proporcionadas en la presente descripción, tales como las técnicas conocidas en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, enfriamiento de la masa

- fundida, enfriamiento rápido de la masa fundida, secado por congelación, secado por pulverización, secado con rodillo, liofilización, extinción por enfriamiento de la masa fundida, evaporación rápida del solvente, evaporación lenta del solvente, cristalización del solvente, recristalización en suspensión, cristalización en fusión, desolvatación, sublimación, recristalización en espacios confinados (*por ejemplo*, en nanoporos o capilares), recristalización en superficies o plantillas (*por ejemplo*, sobre polímeros), recristalización en presencia de aditivos (*por ejemplo*, contramoléculas de cocrystal), deshidratación, enfriamiento rápido, enfriamiento lento, difusión de vapor, molienda, criomolienda, molienda de gota de solvente, precipitación inducida por microondas, precipitación inducida por ultrasonidos, precipitación inducida por láser, cristalización por reacción, adición de antisolvente y precipitación de un fluido supercrítico.
- 5 La sal de mPEG sólido₇-O-naloxol usada en la invención (*por ejemplo*, una sal de oxalato), está en una forma cristalina sustancialmente pura. Por ejemplo, en varias submodalidades, una sal de mPEG₇-O-naloxol cristalina puede tener una pureza de al menos aproximadamente 84 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, al menos aproximadamente 99,2 %, al menos aproximadamente 99,5 %, al menos aproximadamente 99,6 %, al menos aproximadamente 99,7 % o al menos aproximadamente 99,8 % en peso de una forma cristalina única, el resto del peso total puede ser de otras formas cristalinas o amorfas y/u otros compuestos (tales como, por ejemplo, un producto de la degradación oxidativa).
- 10 La sal de mPEG₇-O-naloxol cristalina puede estar sustancialmente libre de glicidaldehído. La sal de mPEG₇-O-naloxol cristalina puede tener menos de aproximadamente 100 ppm, menos de aproximadamente 50 ppm, menos de aproximadamente 25 ppm, menos de aproximadamente 5 ppm, menos de aproximadamente 2 ppm o menos de aproximadamente 1 ppm, de glicidaldehído, por ejemplo, cuando la sal de mPEG₇-O-naloxol cristalina se almacena a 40 °C durante 4 semanas. La sal de mPEG₇-O-naloxol cristalina sustancialmente libre de glicidaldehído proporcionada en la presente descripción puede ser estable. "Estable" como se usa en la presente descripción, significa que la sal de mPEG₇-O-naloxol cristalina comprende menos de aproximadamente 100 ppm, menos de aproximadamente 50 ppm, menos de aproximadamente 25 ppm, menos de aproximadamente 5 ppm, menos de aproximadamente 2 ppm, menos de aproximadamente 1 ppm, o está sustancialmente libre de glicidaldehído cuando la sal de mPEG₇-O-naloxol cristalina se almacena a 40 °C durante 4 o más semanas.
- 20 Se describe una sal oxalato de mPEG₇-O-naloxol en donde la sal está en la Forma A cristalina. La sal de oxalato de mPEG₇-O-naloxol de la Forma A exhibe un patrón de XRPD sustancialmente tal como el que se muestra en la Figura 2.
- 25 Dentro de la composición de la invención la sal de oxalato de mPEG₇-O-naloxol está en la Forma B cristalina. La sal de oxalato de mPEG₇-O-naloxol de la Forma B exhibe un patrón de XRPD tal como el que se muestra en la Figura 3.
- 30 La sal oxalato de mPEG₇-O-naloxol cristalina dentro de la composición de la invención tiene valores d de XRPD (Å) que comprenden 13,2 (s); 7,9 (m); 7,0 (m); 6,6 (s); 6,0 (m); 5,7 (m); 5,2 (m); 5,1 (m); 4,44 (m); 4,39 (s); 3,95 (m); 3,88 (m); 3,63 (m); y 3,43 (m). En otras modalidades más, los valores d de XRPD (Å) de la sal de oxalato de el mPEG₇-O-naloxol cristalina son 13,2 (s); 12,0 (w); 9,7 (w); 9,4 (w); 8,3 (w); 8,2 (w); 7,9 (m); 7,4 (w); 7,0 (m); 6,6 (s); 6,0 (m); 5,7 (m); 5,6 (w); 5,4 (w); 5,2 (m); 5,1 (m); 4,91 (w); 4,86 (w); 4,78 (w); 4,71 (w); 4,48 (w); 4,44 (m); 4,39 (s); 4,17 (w); 4,09 (w); 3,95 (m); 3,91 (w); 3,88 (m); 3,69 (w); 3,63 (m); 3,43 (m); 3,29 (w); 3,14 (w); y 3,01 (w).
- 35 En algunas modalidades, la sal de oxalato de mPEG₇-O-naloxol cristalina dentro de la composición de la invención tiene valores (°) de pico 2θ de XRPD a 6,72 (s); 11,24 (m); 12,65 (m); 13,44 (s); 14,72 (m); 15,61 (m); 17,01 (m); 17,34 (m); 19,98 (m); 20,21 (s); 22,50 (m); 22,93 (m); 24,53 (m); y 25,99 (m). En ciertas modalidades, los valores (°) de pico 2θ de XRPD de la sal de oxalato de mPEG₇-O-naloxol cristalina son 6,72 (s); 7,35 (w); 9,13 (w); 9,37 (w); 10,72 (w); 10,82 (w); 11,24 (m); 12,02 (w); 12,65 (m); 13,44 (s); 14,72 (m); 15,61 (m); 15,95 (w); 16,53 (w); 17,01 (m); 17,22 (w); 17,34 (m); 18,06 (w); 18,25 (w); 18,56 (w); 18,86 (w); 19,81 (w); 19,98 (m); 20,21 (s); 21,33 (w); 21,75 (w); 22,50 (m); 22,72 (w); 22,93 (m); 24,14 (w); 24,53 (m); 25,99 (m); 27,07 (w); 28,40 (w); y 29,64 (w).
- 40 En ciertas modalidades, la sal de oxalato de mPEG₇-O-naloxol cristalina dentro de la composición de la invención exhibe un único pico endotérmico en un calorímetro de barrido diferencial entre la temperatura ambiente y aproximadamente 150 °C, en donde el máximo del único pico endotérmico se produce entre aproximadamente 84 °C y aproximadamente 96 °C. En ciertas modalidades, el pico endotérmico está entre aproximadamente 89 °C y aproximadamente 95 °C, entre aproximadamente 92 °C y aproximadamente 93 °C o a aproximadamente 89 °C, aproximadamente 90 °C, aproximadamente 91 °C, aproximadamente 92 °C, aproximadamente 92,5 °C, o aproximadamente 93 °C, y su ΔH está entre aproximadamente 84 J/gramo y aproximadamente 97 J/gramo, o aproximadamente 96,1 J/gramo.
- 45 Se reconocerá que, en sus formas sólidas, las sales de mPEG₇-O-naloxol proporcionadas en la presente descripción (*por ejemplo*, sales de oxalato) pueden exhibir características deseables para la preparación, procesamiento y/o almacenamiento de una composición farmacéutica o producto farmacéutico. Como tal, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una sal de oxalato de mPEG₇-O-naloxol en la Forma B cristalina sustancialmente pura. En algunas modalidades, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de mPEG₇-O-naloxol y un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable. La elección del excipiente, en gran medida, depende de factores, tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad del ingrediente activo, y la naturaleza de la forma de dosificación.
- 50
- 55
- 60
- 65

La composición está en una forma de dosis unitaria en tableta sólida para proporcionar así una dosis unitaria adecuada para la administración única de una dosis de mPEG₇-O-naloxol en la forma de dosis unitaria. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación adecuadas pueden prepararse mediante el uso de métodos convencionales conocidos por aquellos en el campo de la formulación farmacéutica y descritos en los textos y la literatura pertinentes, *por ejemplo*, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21a edición (Lippincott Williams y Wilkins, Filadelfia, PA, 2005).

Se prefieren las formas de dosificación oral.

Las tabletas pueden fabricarse mediante el uso de procedimientos y equipos estándar de procesamiento de tabletas. Las técnicas preferidas para formar tabletas incluyen compresión y granulación directas. En adición a la sal de mPEG₇-O-naloxol, las tabletas generalmente contendrán materiales portadores inactivos farmacéuticamente aceptables tales como aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, cargas, estabilizantes, surfactantes y agentes colorantes. Los aglutinantes se usan para impartir cualidades de cohesión a una tableta y así asegurar que la

tableta permanezca intacta. Los materiales aglutinantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidón (que incluye almidón de maíz y almidón pregelatinizado), gelatina, azúcares (que incluyen sacarosa, glucosa, dextrosa y lactosa), polietilenglicol, ceras, gomas naturales y sintéticas. *por ejemplo*, alginato sódico de acacia, polivinilpirrolidona, polímeros celulósicos (que incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, etilcelulosa e hidroxietilcelulosa), y Veegum. Los lubricantes se usan para facilitar la fabricación de tabletas, promover el flujo de polvo y prevenir la formación de partículas (*es decir*, rotura de partículas) cuando se libera la presión. Los lubricantes útiles son estearato de magnesio, estearato de calcio, y ácido esteárico. Los desintegrantes se usan para facilitar la desintegración de la tableta y generalmente son almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas, o polímeros reticulados. Las cargas incluyen, por ejemplo, materiales tales como dióxido de silicio, dióxido de titanio, alúmina, talco, caolín, celulosa en polvo, y celulosa microcristalina, así como también materiales solubles tales como manitol, urea, sacarosa, lactosa, dextrosa, cloruro de sodio, y sorbitol. Los estabilizadores, como se conocen bien en la técnica, se usan para inhibir o retardar reacciones de descomposición de fármacos que incluyen, a manera de ejemplo, reacciones oxidativas.

En algunos casos, la tableta puede tener la forma de una tableta uniforme. En tabletas uniformes, la formulación usada para preparar la tableta es una mezcla sustancialmente homogénea de uno o más agentes activos y uno o más excipientes farmacéuticos (*por ejemplo*, diluyente). La formulación se usa después para fabricar tabletas mediante el uso de un proceso de formación de tabletas adecuado para dar como resultado una tableta que es sustancialmente homogénea en toda la tableta.

Aun en otros casos, la tableta puede tomar, además, la forma de una tableta en capas (de una, dos, tres o más capas). El método para fabricar la tableta en capas puede incluir la combinación de dos formulaciones diferentes (*por ejemplo*, una formulación que contiene un agonista opioide y otra que contiene la sal de mPEG₇-O-naloxol) y mediante la compresión de las dos juntas para formar la tableta. Son posibles, además, tabletas de varias capas de tres o más capas y pueden formarse, por ejemplo, de una manera similar mediante la combinación de tres o más formulaciones distintas seguidas de compresión.

Los excipientes ilustrativos incluyen, sin limitación, los seleccionados del grupo que consiste en carbohidratos, sales inorgánicas, agentes antimicrobianos, antioxidantes, surfactantes, tampones, ácidos, bases, y combinaciones de estos.

Puede estar presente en la preparación, además, un antioxidante. Los antioxidantes se usan para prevenir la oxidación, lo que evita de esta manera el deterioro del conjugado u otros componentes de la preparación. Los antioxidantes adecuados para su uso en la presente invención incluyen, por ejemplo, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monoglicérol, galato de propilo, bisulfito de sodio, sulfoxilato de formaldehído de sodio, metabisulfito de sodio, y combinaciones de estos.

Un surfactante puede estar presente como un excipiente. Los surfactantes ilustrativos incluyen: polisorbatos, tales como TWEEN 20 y TWEEN 80, y PLURONICS tales como F68 y F88 (ambos disponibles de BASF, Mount Olive, Nueva Jersey); ésteres de sorbitán; lípidos, tales como fosfolípidos tales como lecitina y otras fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas (aunque, preferentemente, no en forma liposomal), ácidos grasos y ésteres grasos; esteroides, tales como colesterol; y agentes quelantes, tales como EDTA, zinc y otros cationes adecuados.

En adición a la sal de mPEG₇-O-naloxol, la composición farmacéutica puede comprender un agonista opioide. La cantidad de agentes activos (*es decir*, agonista opioide y sal de mPEG₇-O-naloxol) en la composición variará en dependencia de varios factores, pero será óptimamente una dosis terapéuticamente efectiva de cada agente activo cuando la composición se almacena en forma de dosis unitaria. Puede determinarse experimentalmente una dosis terapéuticamente efectiva para cada agente activo mediante la administración repetida de cantidades crecientes del agente activo para determinar qué cantidad produce un punto final clínicamente deseado.

En otras modalidades, la forma de dosis unitaria comprenderá tanto la sal de mPEG₇-O-naloxol como el agonista opioide, en donde la sal de mPEG₇-O-naloxol está presente en una cantidad tal que no se produce una inhibición significativa del efecto analgésico central de dicho opioide cuando la composición se administra a un sujeto.

5 La cantidad de cualquier excipiente individual en la composición variará en dependencia de de la actividad del excipiente y las necesidades particulares de la composición. Típicamente, la cantidad óptima de cualquier excipiente individual se determina mediante experimentación de rutina, es *decir*, mediante la preparación de composiciones que contienen cantidades variables del excipiente (que van de bajas a altas), con examinación de la estabilidad y otros parámetros, y después mediante la determinación del intervalo en el que se alcanza el rendimiento óptimo sin efectos adversos significativos. Los excipientes ilustrativos se describen, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5a edición (Rowe y otros, editores; American Pharmaceutical Association Publications, Washington D.C., 2005). Se describe un método para administrar una composición como se proporciona en la presente descripción a un paciente que padece una afección que responde al tratamiento con un agonista opioide. Este método puede comprender administrar una forma de dosificación unitaria como se describe en la presente descripción. El método de administración puede usarse para tratar cualquier afección que pueda remediarse o prevenirse mediante la administración del agonista opioide (*por ejemplo*, dolor moderado a severo). Los expertos en la técnica apreciarán qué afecciones puede tratar efectivamente un agonista opioide. La dosis real a administrar variará en dependencia de la edad, el peso y el estado general del sujeto, así como también de la gravedad del estado que se trate, el criterio del profesional sanitario, y el agente activo que se administra. Los expertos en la técnica conocen cantidades terapéuticamente efectivas y/o se describen en los textos de referencia y la literatura pertinentes. Generalmente, una cantidad terapéuticamente efectiva estará en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg a 100 mg, preferentemente, en dosis de 0,01 mg/día a 75 mg/día, y con mayor preferencia en dosis de 0,10 mg/día a 50 mg/día.

EJEMPLOS

25 *Métodos y procedimientos.* Los reactivos y solventes usados más abajo pueden obtenerse de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis., EE. UU.). Se prepararon soluciones de ácido oxálico a partir de ácido oxálico dihidratado. Se llevaron a cabo análisis químicos y fisicoquímicos de rutina mediante el seguimiento de procedimientos operativos estándar conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se realizaron ciertos análisis como se describe en los siguientes párrafos.

30 *XRPD.* En los experimentos en microplacas descritos más abajo, los patrones de XRPD se recolectaron con un difractor BRUKER D-8 DISCOVER con SISTEMA DE DETECCIÓN DE DIFRACCIÓN DE ÁREA GENERAL DE BRUKER (GADDS, v. 4.1.20). Se produjo un haz incidente de radiación de CuK mediante el uso de un tubo de enfoque fino (40 kV, 40 mA), un espejo Goebel y un colímetro de doble orificio de 0,5 mm. Los patrones de difracción se recolectaron mediante el uso de un detector de área HI-STAR ubicado a 15 cm de la muestra y se procesaron mediante el uso de GADDS. La intensidad en la imagen GADDS del patrón de difracción se integró mediante el uso de un tamaño de paso de 0,04° 2θ. Antes del análisis, se analizó un estándar de silicio para verificar las posiciones de los picos de Si 111.

40 En otros casos, el análisis por XRPD se realizó en un difractor INEL SRG-3000, equipado con un detector curvo sensible a la posición con un intervalo de 2θ de 120°. Los datos en tiempo real se recolectaron mediante el uso de radiación de CuK α a una resolución de 0,03° 2θ. El voltaje y el amperaje del tubo se establecieron en 40 kV y 30 mA, respectivamente. La calibración del instrumento se realizó diariamente mediante el uso de un estándar de referencia de silicio.

45 En otros casos, los patrones de XRPD se recolectaron en un sistema PANALYTICAL X'PERT PRO MPD THETA-THETA (PANalytical BV, Almelo, Países Bajos) mediante el uso de radiación de Cu Kα de foco largo y fino, longitud de onda de rayos X de 1,5418 Å, a 45 kV y 40 mA. Se usaron una rendija de divergencia programable y una rendija antidispersión programable que da una longitud irradiada de 10 mm. Se usaron rendijas de Soller de 0,02 radianes en la trayectoria del haz incidente y del difractor. Se usó una máscara fija de 20 mm en la trayectoria del haz incidente y se colocó un filtro de níquel delante de un detector PIXCEL mediante el uso de 255 canales activos. Se prepararon muestras planas delgadas sobre placas de fondo cero planas fabricadas de silicio mediante el uso de una espátula. Las placas se montaron en portamuestras y se giraron en posición horizontal durante la medición. Los patrones de difracción se recolectaron entre 2° 2θ y 50° 2θ en un modo de exploración continua. El tiempo total para una exploración entre 2 y 50° 2θ fue de aproximadamente 26 minutos. Se recolectaron seis escaneos y se calculó un escaneo combinado mediante la adición de los escaneos separados.

50 *DSC.* Se llevaron a cabo análisis calorimétricos de barrido diferencial en un calorímetro de barrido diferencial Q1000 de TA INSTRUMENTS. El instrumento se calibró mediante el uso de indio como material de referencia. La muestra se colocó en una bandeja de DSC de aluminio estándar con una configuración de tapa no rizada, y se registró el peso. La celda de muestra se equilibró a 25 °C y se calentó bajo una purga de nitrógeno a una velocidad de 10 °C/min.

55 *TGA.* Los análisis termogravimétricos se realizaron en un analizador termogravimétrico TA INSTRUMENTS 2950. Los estándares de calibración fueron níquel y ALUMEL. Cada muestra se colocó en una bandeja de aluminio y se insertó en

el horno. Las muestras se iniciaron a 25 °C y se calentaron bajo una corriente de nitrógeno a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min.

Experimentos a pequeña escala

5

Los resultados de los siguientes experimentos a pequeña escala ejemplifican las dificultades para preparar mPEG₇-O-naloxol en forma sólida. En los experimentos a pequeña escala que se explican a continuación, las mezclas de mPEG₇-O-naloxol y solvente se preparó y se evaluó la formación de sólidos en diversas condiciones. Se probaron los contraiones potenciales de varios ácidos para evaluar si podrían formar una sal sólida con mPEG₇-O-naloxol. Se probaron más de 400 combinaciones diferentes de ácido/solvente en experimentos a pequeña escala. La Tabla 1 resume los contraiones ácidos probados en los experimentos a pequeña escala. En la Tabla 1, además, los contraiones ácidos indicados con superíndice se probaron en experimentos de sales escalados. Como se explica en la Sección 5.2 más abajo, al pasar de los experimentos a pequeña escala a los experimentos a gran escala, solo fue posible aislar formas sólidas de las sales de fosfato y oxalato.

15

Tabla 1: Ácidos usados en experimentos de sal a pequeña escala

20

Acético	Gentísico	Malónico ¹	Pamoico ¹
Adípico ¹	Glutárico	Metanosulfónico ¹	Fosfórico ¹
Bencenosulfónico	Glicólico	1,5-Naftalenodisulfónico	Piroglutámico
Benzoico	Hexanoico	2-Naftalenosulfónico	Succínico
Alcanforado	Hipúrico	1-Hidroxi-2-naftoico	Esteárico
Cítrico	Hidrobromico	3-Hidroxi-2-naftoico	Sulfúrico
Decanoico ¹	Hidroclicóric	Nicotínico	D-tartárico ¹
Etanosulfónico ¹	α-Cetoglutárico	Octanoico	L-Tartárico
1,2-Etanodisulfónico	Maleico ¹	Orótico	Toluenosulfónico ¹
Fórmico	D-Málico	Oxálico ¹	Toluenosulfónico
Fumárico ¹	L-Málico ¹	Pálmico	
¹ Probados, además, en experimentos de sal escalados.			

35

Experimento manual núm. 1. Mediante el uso de la tecnología MICROSCREEN™ (SSCI, una división de Aptuit, West Lafayette, IN, EE. UU.), se fabricaron mezclas mediante la adición de un contraión ácido a una pequeña cantidad de mPEG₇-O-naloxol en uno de los cinco solventes (acetona, DCM, EtOAc, MeOH o THF) a los pocillos de una microplaca. Las mezclas tenían una relación molar de 1:1 de mPEG₇-O-naloxol respecto al ácido. Se evaluaron trece contraiones ácidos en al menos uno de los solventes (*por ejemplo*, el ácido piroglutámico se probó en MeOH; el ácido benzoico se probó en cada uno de los cinco solventes), donde la mayoría de los contraiones se probaron en al menos tres solventes diferentes. Se observaron soluciones claras en cada pocillo después de adicionar el contraión, lo que indica que no se produjo precipitación sólida inmediata. Uno de los dos pocillos que contenía la misma combinación de solvente/contraión se sometió a condiciones de evaporación rápida y el otro pocillo a condiciones de evaporación lenta. En cada pocillo, después de permitir la evaporación, solo se observaron aceites. Se probó un conjunto diferente de contraiones ácidos en el experimento manual núm. 2, que se describe más abajo.

50

Experimento manual núm. 2. Se evaluó un conjunto de 13 contraiones ácidos en un método de microplaca manual mediante el uso de la tecnología MICROSCREEN™ de SSCI en la que los pocillos contenían mPEG₇-O-naloxol en uno de los siguientes cinco solventes: acetona, EtOAc, MeOH, THF y éter dietílico. Ciertos pocillos de la microplaca que contienen mPEG₇-O-naloxol y el solvente no tenían ningún contraión ácido adicionado. En los pocillos a los que se adicionó ácido, cada ácido se probó en combinación con acetona, MeOH y THF. Se adicionaron, además, algunos ácidos a los pocillos que contenían EtOAc o éter. Excepto por un pocillo, se observaron soluciones claras en los pocillos. La excepción fue una mezcla turbia producida cuando se adicionó ácido maleico a un pocillo que contenía éter y mPEG₇-O-naloxol. Sin embargo, después de que se dejara evaporar el contenido de los pocillos, solo se observaron aceites. A continuación, se adicionó solvente a cada pocillo y las mezclas se sonicaron. Las mezclas se sonicaron en ráfagas de dos segundos y se dejaron reposar durante 50 segundos. Se completaron un total de 20 ciclos de sonicación. La sonicación no dio como resultado la formación de sólidos. Se dejó que las mezclas se evaporaran en condiciones de evaporación rápida y, de nuevo, solo se observaron aceites. A continuación, el contenido de la microplaca se expuso a 45 °C, al vacío, durante aproximadamente 20 horas. Se observó aceite en cada pocillo, sin embargo, en aproximadamente 70 de los 95 pozos también parecía haber pequeñas partículas suspendidas en aceite. La placa completa se analizó mediante XRPD. No se observaron reflejos cristalinos. *Experimentos automatizados.* mPEG₇-O-naloxol se disolvió en metanol para proporcionar una solución a 0,1 M. Los ácidos seleccionados se disolvieron en metanol para proporcionar soluciones a

65

0,1 M. Mediante el uso de cuatro microplacas de 96 pocillos preparadas dentro de una plataforma automatizada (Symyx Technologies, Inc., Santa Clara, CA, EE. UU.), cantidades específicas de mPEG₇-O-naloxol y cantidades estequiométricas del contraíón ácido se distribuyeron en aproximadamente 70 pocillos en cada una de las microplacas selladas. Se adicionó el mismo conjunto de 34 ácidos a los pocillos de cada una de las cuatro microplacas. Después se eliminó el metanol de las microplacas mediante el uso de un evaporador de vacío centrífugo a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Las microplacas se examinaron con un microscopio óptico para detectar la presencia de sólidos. Los solventes o mezclas de solventes seleccionados se autodispensaron después en los pocillos apropiados de las microplacas.

En las microplacas 1-3, cada ácido se probó en combinación con al menos un solvente, la mayoría frente a 3 o 4 solventes seleccionados entre THF, 2-propanol, 1,4-dioxano, propionitrilo, etanol, 1-butanol y metanol. Las microplacas 1-3 se sellaron y calentaron en un horno a 40 °C durante aproximadamente 30 minutos. A continuación las microplacas se agitaron en condiciones ambientales en un agitador orbital durante aproximadamente 1 hora. El contenido de la microplaca 1 se sometió a una rápida evaporación mediante la colocación de la microplaca en una campana extractora y se dejó que el solvente se evaporara en condiciones ambientales. El contenido de la microplaca 2 se sometió a evaporación lenta mediante la aplicación de una cubierta de papel de aluminio con respaldo adhesivo (un orificio por pocillo) en la parte superior de la microplaca, mediante la colocación de la microplaca en una campana de humos y permitir que el solvente se evaporara en condiciones ambientales. El contenido de la microplaca 3 se sometió a sonicación, después el solvente se dejó evaporar en las condiciones de evaporación lenta explicadas para la microplaca 2.

En la microplaca 4, los ácidos se ensayaron en combinación con 30 µl de solvente que era éter isopropílico en un pocillo y, en otro pocillo, acetonitrilo. Los contenidos de la microplaca 4 se sometieron a sonicación y después a una evaporación lenta, como se describió anteriormente.

Los pocillos de las microplacas 1-4 se examinaron con un microscopio óptico para detectar la presencia de sólidos. Una gran mayoría de los pocillos de las microplacas 1-4 no parecía contener ninguna forma de sal sólida candidata viable. Esta observación se realizó, además, para pocillos que contienen la base libre de mPEG₇-O-naloxol y solvente al que no se le adicionó contraíón ácido. Sin embargo, en algunos de los pocillos donde se adicionaron ácidos fosfórico, oxálico o pamoico, parecían estar presentes sólidos.

Experimentos con 1-propanol, etil acetato o THF/agua (9:1). En viales pequeños, se disolvió el aceite de la base libre de mPEG₇-O-naloxol (100 mg) en 1 ml de 1-propanol, etil acetato o THF/agua (9:1). Los contraiones se adicionaron a los viales, que se agitaron mediante barras magnéticas a temperatura ambiente durante al menos una semana. Los viales se observaron ocasionalmente y si aparecía un precipitado se tomaban muestras del vial y se analizaban mediante XRPD. Las pruebas de la suspensión se realizaron en tres series como se indica en las Tablas 2-4. En estas tablas, "ninguna reacción observada" significa cualquier material de partida sin resolver, material amorfo o solución clara; "solución clara" significa que no se observaron sólidos y "gel (amorfo)" significa que mientras que se observaron sólidos en la suspensión producida, los sólidos eran amorfos según lo determinado por XRPD.

Tabla 2: Resultados mediante el uso de una relación ácido: base de 1:1

Ácido	1-Propanol	Etil acetato	THF/Agua (9:1)
Ácido L-tartárico	No se observó reacción	No se observó reacción	solución clara
Ácido D-tartárico	Gel (amorfo)	No se observó reacción	solución clara
Ácido fumárico	No se observó reacción	Contraíón	solución clara
Ácido maleico	No se observó reacción	Gel (amorfo)	solución clara
Ácido succínico	No se observó reacción	Contraíón	solución clara
Ácido DL-málico	No se observó reacción	Contraíón	solución clara
Ácido orótico	Contraíón	Contraíón	Contraíón
Ácido pamoico	No se observó reacción	Materia pegajosa	solución clara
Ácido malónico	No se observó reacción	No se observó reacción	solución clara
Ácido L-málico	No se observó reacción	No se observó reacción	solución clara
Ácido D-málico	No se observó reacción	No se observó reacción	solución clara
Ácido adípico	No se observó reacción	Materia pegajosa	solución clara
Ácido cítrico	No se observó reacción	No se observó reacción	solución clara

Contraíón - la forma sólida es el propio contraíón.

Tabla 3: Resultados mediante el uso de una relación ácido: base de 2:1

Ácido	Etil acetato
Ácido L-tartárico	Materia pegajosa
Ácido D-tartárico	Materia pegajosa
Ácido fumárico	Materia pegajosa
Ácido maleico	Solución clara + partículas individuales
Ácido DL-málico	Precipitado
Ácido orótico	Materia pegajosa
Ácido pamoico	Contraión
Ácido malónico	solución clara
Ácido D-málico	Materia pegajosa
Ácido adípico	Precipitado
Ácido cítrico	Materia pegajosa

Tabla 4

Ácido	Base ácida	Etil acetato
Ácido fosfórico	1:1	Gel (amorfo)
Ácido fosfórico	2:1	Gel (amorfo) (sal 1:1)
Ácido sulfúrico	1:1	Materia pegajosa
Ácido sulfúrico	2:1	Materia pegajosa
Ácido acético	1:1	Solución clara
Ácido fórmico (>90 %)	1:1	Solución clara
Ácido metanosulfónico	1:1	Solución clara
Ácido bencenosulfónico	1:1	Solución clara + partículas individuales
Ácido bromhídrico (48 %) ac	1:1	Precipitado amorfo
Ácido clorhídrico, ac	1:1	Solución clara
Ácido 1,2-etanodisulfónico	1:1	Gel amorfo (menos viscoso que el fosfato)
Ácido 1,2-etanodisulfónico	2:1	Gel amorfo (menos viscoso que el fosfato)
Ácido esteárico	1:1	Contraión

Como se indica en las Tablas 2-4, en la mayoría de los viales o el ácido mismo cristalizó o no hubo cristalización. En algunos viales se formó un gel. En dos de estos casos, con ácido D-tartárico y ácido 1,2-etanodisulfónico, es posible que se formara material cristalino en base a la observación por microscopía, pero se convirtió en líquido cuando se aisló de pruebas escaladas.

Después de una semana, los viales sin precipitado se dejaron evaporar lentamente. No se observó ninguna fase cristalina, aparte de la observada con ácido fosfórico. *Experimentos con la base libre de mPEG₇-O-naloxol*. Se disolvió mPEG₇-O-naloxol en cada uno de los solventes, etil acetato, 1-propanol y THF/agua (9:1) en concentraciones de 100 mg/ml y 500 mg/ml. No se observó cristalización durante 3 semanas a 20 °C. Después las muestras se trataron con sonicación, evaporación, adición de antisolvente y se colocaron en el congelador, sin resultado. La base libre se probó, además, en heptano, tolueno y hexano y se permitió que los solventes se evaporaran, con el resultado de que no se observó cristalización.

Los resultados de experimentos a pequeña escala indicaron que, con mucho, la gran mayoría de combinaciones de diferentes solventes, contraiones ácidos potenciales y condiciones probadas no producirían una forma sólida de mPEG₇-O-naloxol. Algunos de los ácidos, al menos en ciertas combinaciones, sugirieron que podría ser posible una forma de sal sólida. Estos ácidos se probaron en experimentos escalados para evaluar su potencial para formar una forma de sal de mPEG₇-O-naloxol sólida.

Experimentos escalados

Se eligieron varios ácidos, que incluyen adípico, decanoico, fumárico, maleico, malónico, metanosulfónico, oxálico, pamoico, fosfórico y toluenosulfónico, para los intentos de escalado de la producción de sales de mPEG₇-O-naloxol a aproximadamente 30 mg cada una. Los solventes usados en estos experimentos incluyeron THF, n-hexanos, ciclohexano, EtOAc, éter, DCM, IPE, acetonitrilo, MeOH, PrCN, butanol, acetona, y mezclas de estos. En la mayoría de los casos, la mezcla de mPEG₇-O-naloxol y ácido en solvente produjeron una solución transparente. Algunas excepciones fueron, por ejemplo, cuando las mezclas incluían ácido L-málico o ácido malónico y EtOAc, ácido toluenosulfónico y hexanos, y ácido oxálico en algunos solventes. Las mezclas se sometieron a diversas condiciones destinadas a ayudar a producir un precipitado, que se describen brevemente en los siguientes párrafos.

Las soluciones saturadas por choque en frío se filtraron a través de un filtro de nailon de 0,2 µm en un vial. Después los viales se dejaron a temperatura ambiente o se colocaron en el frigorífico.

Las soluciones con evaporación rápida se sometieron a ultrasonidos entre adiciones de alícuotas para ayudar a la disolución. Una vez que la mezcla alcanzó la disolución, según se juzgó por inspección visual, la solución se filtró a través de un filtro de nailon de 0,2 µm. Se dejó que la solución filtrada se evaporara a temperatura ambiente en un vial sin tapar.

Las soluciones saturadas por enfriamiento lento se filtraron a través de un filtro de nailon de 0,2 µm en un vial. En viales donde no había sólidos presentes, o si la cantidad de sólidos se juzgaba demasiado pequeña para el análisis por XRPD, el vial se colocó en un refrigerador. Después de la refrigeración, en aquellos viales donde no se observaron sólidos, el vial se colocó en un congelador. Todos los sólidos que se formaron durante los procedimientos se aislaron por filtración y se dejaron secar antes del análisis.

Aunque los resultados de experimentos a pequeña escala insinuaron que los ácidos maleico, pamoico, D-tartárico y 1,2-etanodisulfónico podrían formar formas de sales sólidas, en los experimentos escalados solo se produjo un aceite con estos contraiones ácidos potenciales o, cuando se un precipitado estaba presente, el precipitado se disolvió o fundió cuando se aisló. No fue posible medir la XRPD o confirmar la formación de sal para estos contraiones ácidos potenciales.

Los resultados de los experimentos de sal escalados fueron que, de los contraiones ácidos potenciales probados, solo se encontró que los ácidos fosfórico y oxálico producían una forma sólida que podía caracterizarse. Los esfuerzos se dirigieron a determinar preparaciones ilustrativas de formas sólidas de sales de fosfato y oxalato, que se proporcionan más abajo, junto con una caracterización de cada una de las formas sólidas producidas.

Preparación y caracterización de formas sólidas de mPEG₇-O-naloxol

Los siguientes ejemplos proporcionan preparaciones ilustrativas y una caracterización de las formas de sal fosfato y sal de oxalato de mPEG₇-O-naloxol.

Forma de sal de fosfato de mpeg₇O-naloxol sólida

Se obtuvo una sola forma sólida de sal de mPEG₇-O-naloxol mediante el uso de los siguientes procedimientos.

Método de tolueno/heptano. La sal se formó en una mezcla de tolueno y heptano mediante la adición de ácido fosfórico (acuoso) al 85 % p/p en una cantidad equivalente a la base libre a aproximadamente 20 °C. En este método, los cristales eran pequeños y el tiempo de filtración fue largo. El procedimiento de adición de solvente y la composición de tolueno a heptano fue difícil de equilibrar. En algunos experimentos se formó aceite.

Método de etanol/MTBE. En varias preparaciones separadas, se disolvió mPEG₇-O-naloxol en etanol y MTBE y después se le adicionó ácido fosfórico disuelto en MTBE. Se permitió que las soluciones se evaporaran, lo que en algunas de las preparaciones produjo algo de sal de fosfato cristalina. En otras preparaciones se formó un aceite, lo que puede deberse a que la solución de ácido fosfórico se adicionó demasiado rápido. Mediante el uso de cristales de estas preparaciones como semillas, se siguieron las siguientes etapas para preparar la sal de fosfato de mPEG₇-O-naloxol cristalina: (1) disolver la base libre (1 gramo) en 2 volúmenes relativos de etanol (2 ml) a 20 °C; (2) adicionar 8 vol. rel. (8 ml) de MTBE a la solución; (3) preparar una solución de ácido fosfórico mediante la disolución de 1,01 eq. del ácido fosfórico (99 % p/p) en 10 vol. rel. de MTBE (10 ml); (4) adicionar 3 % de la solución de ácido fosfórico (0,3 vol. rel.) a la solución de base libre durante 10 minutos a 20 °C; (5) adicionar las semillas (1 % p/p) y dejar reposar la solución durante al menos 30 minutos; (6) adicionar la solución ácida restante durante 5 horas; (7) enfriar la solución hasta 10 °C durante 2 horas y mantener a esa temperatura durante al menos 12 horas; (8) después filtrar la suspensión; (9) lavar el material sólido con MTBE, 10 vol. rel. y secar al vacío a 20 °C. El rendimiento fue aproximadamente del 90 %. Este método se escaló hasta 10 L mediante el uso de aproximadamente 400 gramos de mPEG₇-O-naloxol lo que dio como resultado un rendimiento del 94 %.

Caracterización del estado sólido de fosfato de mPEG₇-O-naloxol. Es una sal 1:1 y solo se observó una modificación cristalina. La cristalinidad de la sal es buena como lo muestra la XRPD (**Figura 1**). Los datos del patrón de XRPD se proporcionan en la Tabla 5.

Tabla 5: Valores de XRPD de sal de mPEG₇-O-Naloxol fosfato

	ángulo 2θ, °	valor d, Å	Intensidad relativa, (%)	
5	4,20	21,0	40	s
	7,29	12,1	25	s
	8,42	10,5	10	m
	9,03	9,8	5	w
10	10,83	8,2	15	m
	11,13	7,9	40	s
	11,63	7,6	25	m
15	13,71	6,5	65	s
	14,58	6,1	45	m
	14,96	5,9	30	m
20	16,59	5,3	100	s
	17,18	5,2	30	m
	17,62	5,0	35	m
	18,37	4,83	70	s
25	19,55	4,54	30	w
	20,94	4,24	75	s
	21,73	4,09	35	w
30	22,14	4,02	35	w
	22,34	3,98	35	w
	23,38	3,81	70	s
	23,75	3,75	60	s
35	24,47	3,64	30	w
	24,87	3,58	30	w
	25,20	3,53	25	w
40	26,64	3,35	45	m
	28,61	3,12	45	m

45 Según se determinó por DSC, el inicio de la fusión de la sal fosfato de mPEG₇-O-naloxol es de 107,3 °C y el calor de fusión es de 33,3 J/g, aunque el pico es amplio. La curva de la isoterma de la DVS muestra una absorción de humedad continua (exponencial) desde el principio. La curva de desorción está cerca de la curva de adsorción (sin histéresis). La microscopía electrónica de barrido reveló que el sólido está compuesto de pequeñas agujas agregadas.

50 Cuando se analizó por NMR, se observó que los cambios químicos con los espectros de ¹H-NMR de la solución son consistentes con la formación de sal. La NMR de protón con un estándar interno (formato de sodio) indicó que la sal de fosfato es una sal de monofosfato no solvatada (1:1). Resumen de las asignaciones de NMR para la sal fosfato de mPEG₇-O-naloxol fueron los siguientes.

55 ¹H NMR, ppm (multiplicidad, número de H, constantes de acoplamiento en Hz si es posible): 1,34 (m, 1H), 1,54-1,67 (m, 2H), 1,73 (dd, 1H, 4, 14), 1,77-1,85 (m, 1H), 2,48 (dt, 1H, 5, 14), 2,89 (dt, 1H, 4, 13), 3,08 (dd, 1H, 7, 20), 3,22 (dd, 1H, 5, 13), 3,35 (s, 3H), 3,38 (d, 1H, 20), 3,50-3,90 (m, 31 H), 4,01 (m, 1H), 4,91 (d, 1H, 5), 5,60 (d, 1H, 10), 5,61 (d, 1H, 17), 5,87 (m, 1H), 6,73 (d, 1H, 8), 6,82 (d, 1H, 8).

60 ¹³C NMR, ppm: 20,1, 23,0, 27,2, 29,1, 45,3, 45,8, 55,7, 58,0, 62,4, 69,1, 69,4, 69,51-69,54 (señales múltiples), 69,6, 69,8, 70,5, 70,9, 74,1, 87,2, 118,3, 119,6, 122,3, 125,8, 126,2, 129,2, 137,7, 145,3.

Formas de sal oxalato de mPEG₇-O-naloxol sólidas

65 Los siguientes ejemplos describen la preparación y caracterización de formas de sal de oxalato de mPEG₇-O-naloxol en estado sólido.

5 *Forma A.* En experimentos escalados, resumidos en la Sección 5.2 anterior, se observó que una combinación de ácido oxálico y EtOAc producía un sólido blanco que parecía ser higroscópico que se diluía tras la filtración. El sólido se aisló con éxito cuando se filtró bajo nitrógeno seco y se caracterizó por XRPD como se indica en la Figura 2. Esta forma se denominó "Forma A" de sal de oxalato de mPEG₇-O-naloxol sólida. *Forma B.* En experimentos escalados, resumidos en la Sección 5.2 anterior, se observó que las combinaciones de ácido oxálico con IPE o con MTBE producían un sólido blanco. Estas observaciones se reprodujeron cuando se escaló de las cantidades de 30 mg usadas anteriormente (ver Sección 5.2, anterior) a las cantidades indicadas en la Tabla 6. La XRPD y otros análisis, discutidos más abajo, confirmaron que la forma sólida de mPEG₇-O-naloxol elaboradas a partir de las combinaciones previstas en la Tabla 6 estaban en una forma, denominada "Forma B", que era diferente a la Forma A producida con la combinación de ácido oxálico y EtOAc.

Tabla 6: Producción de la Forma B de sal de oxalato de mPEG₇-O-naloxol

Solvente	Escala aproximada	Descripción	Resultado de XRPD
IPE	150 mg	Sólido blanco	Forma B
	1,5 g (92 % rendimiento)	Sólido blanco	Forma B
MTBE	(Rendimiento 84 %)	Sólido blanco	Forma B

Mediante el uso de pequeñas cantidades de la Forma B de las sales de oxalato de mPEG₇-O-naloxol de preparaciones tales como las que se resumen en la Tabla 6 para la siembra, la Forma B se elaboró mediante el seguimiento de estas etapas: (1) disolver la base libre (1 gramo) en 2 volúmenes relativos de etanol (2 ml) a 20 °C; (2) adicionar 8 vol. rel. (8 ml) de MTBE a la solución; (3) disolver 1,01 equivalentes de ácido oxálico (98 %) en 10 vol. rel. de MTBE (10 ml); (4) adicionar 10 % de la solución de ácido oxálico a la solución de base libre durante 5-10 minutos a 20 °C (1,0 vol. Rel.); (5) adicionar las semillas, 1 % p/p y esperar al menos 30 minutos; (6) iniciar la adición de la solución ácida restante durante 2 horas; (7) después de un envejecimiento adicional durante al menos 2 horas, filtrar la suspensión; (8) lavar con MTBE, 10 vol. rel.; y (9) secar al vacío y a 20 °C. Mediante el uso del mismo método, escalado, se produjo la Forma B con un rendimiento del 93 %, con formación de aproximadamente 400 gramos de sal de oxalato.

En otro ejemplo la Forma B se produjo mediante el seguimiento de las siguientes etapas: (1) disolver la base libre (400 gramos) en 2 volúmenes relativos de acetonitrilo (800 ml) y 3,0 equivalentes (32,3 ml) de agua a 20 °C; (2) disolver 1,01 equivalentes (55,46 gramos) de ácido oxálico (98 %) en 11 volúmenes relativos (4400 ml) de etil acetato; (3) adicionar el 60 % de la solución de ácido oxálico a la solución de base libre durante aproximadamente 30 minutos a 20 °C; (4) adicionar las semillas, 1 % p/p y esperar al menos 30 minutos; (5) iniciar la adición de la solución ácida restante durante 2 horas a 20 °C; (6) enfriar a 10 °C durante 1 hora. (7) después de un envejecimiento adicional durante al menos 1 hora filtrar la suspensión; (8) lavar con una mezcla de acetonitrilo (1 vol. rel. 400 ml) y etil acetato (5,5 vol. rel. 2200 ml) a 10 °C; (9) lavar con 2,5 vol. rel. (1000 ml) de etil acetato a 20 °C; (10) secar al vacío y 40 °C.

La cristalinidad de la sal fue buena como lo demostró la XRPD (Figura 3). Los datos del patrón de XRPD para la Forma B se proporcionan en la Tabla 7.

Tabla 7: Valores de XRPD para la Forma B de la sal de oxalato de mPEG₇-O-naloxol

ángulo 2θ, °	valor d, Å	Intensidad relativa, (%)	
6,72	13,2	100	s
7,35	12,0	5	w
9,13	9,7	<5	w
9,37	9,4	<5	w
10,72	8,3	<5	w
10,82	8,2	<5	w
11,24	7,9	10	m
12,02	7,4	5	w
12,65	7,0	5	m
13,44	6,6	40	s

ES 2 819 305 T3

5	14,72	6,0	10	m
	15,61	5,7	15	m
	15,95	5,6	10	w
	16,53	5,4	5	w
	17,01	5,2	15	m
10	17,22	5,1	10	w
	17,34	5,1	20	m
	18,06	4,91	5	w
	18,25	4,86	5	w
15	18,56	4,78	5	w
	18,86	4,71	5	w
	19,81	4,48	10	w
20	19,98	4,44	25	m
	20,21	4,39	100	s
	21,33	4,17	10	w
25	21,75	4,09	10	w
	22,50	3,95	35	m
	22,72	3,91	10	w
	22,93	3,88	40	m
30	24,14	3,69	5	w
	24,53	3,63	50	m
	25,99	3,43	30	m
35	27,07	3,29	5	w
	28,40	3,14	15	w
	29,64	3,01	5	w

40 Un análisis adicional de la Forma B por DSC mostró un pico endotérmico agudo a 92,5 °C (ΔH es 96,1 J/g), que se confirmó como la masa fundida por microscopía de etapa caliente. La absorción de humedad por DVS mostró una absorción menor por debajo del 70 % de humedad relativa (RH). Por encima del 70 % de RH hay absorción de humedad que indica deliquesencia. Hubo histéresis durante la desorción.

45 El análisis termogravimétrico mostró una pérdida de peso insignificante (-0,3 %) hasta 90 °C. La visualización por microscopía electrónica de barrido indicó que el material aislado está compuesto de agregados de pequeñas placas delgadas cristalinas.

50 Cuando se analizó por NMR, se observó que los cambios químicos dentro de los espectros de 1H -NMR de la solución son consistentes con la formación de sal. La NMR de protón con un estándar interno (formato de sodio) indicó que la Forma B es una sal de monooxalato (1:1) no solvatada. El resumen de las asignaciones de NMR para la sal oxalato de mPEG₇-O-naloxol fue el siguiente.

55 1H NMR, ppm (multiplicidad, número de H, constantes de acoplamiento en Hz si es posible): 1,35 (m, 1H), 1,55-1,67 (m, 2H), 1,74 (dd, 1H, 4, 14), 1,77-1,85 (m, 1H), 2,49 (dt, 1H, 5, 14), 2,90 (dt, 1H, 4, 13), 3,09 (dd, 1H, 7, 20), 3,23 (dd, 1H, 5, 13), 3,36 (s, 3H), 3,39 (d, 1H, 20), 3,51-3,90 (m, 31 H), 4,01 (m, 1H), 4,92 (d, 1H, 5), 5,60 (d, 1H, 10), 5,61 (d, 1H, 17), 5,88 (m, 1H), 6,73 (d, 1H, 8), 6,83 (d, 1H, 8).

60 ^{13}C NMR, ppm: 20,0, 23,0, 27,2, 29,1, 45,3, 45,8, 55,7, 58,0, 62,4, 69,1, 69,4, 69,5-69,5 (señales múltiples), 69,6, 69,8, 70,5, 70,9, 74,1, 87,2, 118,3, 119,6, 122,3, 125,8, 126,2, 129,2, 137,7, 145,3, 165,8.

Estudios de estabilidad de la Forma B de la sal de oxalato de mPEG₇-O-naloxol

65 Se evaluó la estabilidad de la Forma B de la sal oxalato de mPEG₇-O-naloxol en diferentes condiciones de almacenamiento mediante el almacenamiento de muestras individuales a una temperatura que oscilaba entre aproximadamente 5 °C y aproximadamente 70 °C, con una humedad relativa variable ("RH"), durante 2 o 4 semanas,

mediante el uso de botellas sin sellar sin antioxidantes adicionados. Después del almacenamiento, las muestras se inspeccionaron visualmente, su forma de estado sólido se analizó mediante XRPD y después se analizaron químicamente mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas en tándem (muestras iniciales) o cromatografía líquida/espectrometría de masas (todas las demás muestras) para detectar impurezas, que incluyen el glicidaldehído, como se resume en la Tabla 8. En la Tabla 8, se proporcionan las concentraciones de glicidaldehído, un producto de la degradación oxidativa de la base libre de mPEG₇-O-naloxol, en partes por millón (ppm).

Tabla 8: Estabilidad de la Forma B de la sal de oxalato de mPEG₇-O-naloxol en comparación con la base libre de mPEG₇-O-naloxol

Condición, período de tiempo	Apariencia	Impurezas orgánicas (% de área)	XRPD	Glicidaldehído (ppm)
Sal de oxalato				
Sal, 0 semanas	Polvo blanco	1,74	Forma B	<0,2
25 °C, 60 % RH, 2 semanas	Polvo blanco	1,63	Forma B	< 5
25 °C, 60 % RH, 4 semanas	Polvo blanco	1,62	Forma B	< 5
40 °C, 75 % RH, 2 semanas	Líquido amarillo pálido	1,60	(líquido)	< 5
40 °C, 75 % RH, 4 semanas	Líquido amarillo pálido	1,67	(líquido)	< 5
5 °C, 4 semanas	Polvo blanco	1,63	Forma B	< 5
40 °C, 2 semanas	Polvo blanco	1,57	Forma B	< 5
40 °C, 4 semanas	Polvo blanco	1,67	Forma B	< 5
70 °C, 2 semanas	Polvo amarillo pálido	1,64	Forma B	< 5
70 °C, 4 semanas	Polvo amarillo pálido	1,95	Forma B	< 5
Base libre				
Base libre, 0 semanas	Líquido de amarillo a marrón	2,4	(aceite)	1.6
40 °C, 4 semanas	Líquido amarillo oscuro	3,74	(aceite)	440

Los resultados en la Tabla 8 muestran que a una humedad relativa alta (75 % de RH), la sal se licua, lo que, de acuerdo con el análisis de DVS de la Forma B (ver la subsección 5.3.2, anterior), probablemente se deba a la absorción de humedad. No se observó un aumento de las impurezas asociadas en la sal. A diferencia de la base libre en la que la concentración de glicidaldehído aumentó de 1,6 ppm a aproximadamente 440 ppm cuando se almacenó a 40 °C, el glicidaldehído estaba por debajo de 5 ppm en todas las muestras de sal. No se observó ningún cambio en la forma de estado sólido con el tiempo para ninguna de las muestras en polvo.

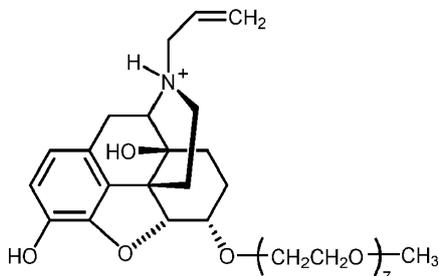
Formulaciones farmacéuticas ilustrativas

Se proporcionan formulaciones farmacéuticas proféticas que comprenden la Forma B de la sal de oxalato de mPEG₇-O-naloxol sólida para administración oral más abajo.

Formulación en cápsula ilustrativa para administración oral. Ingredientes de 30 mg de la Forma B de la sal de oxalato de mPEG₇-O-naloxol, 50 mg de lactosa, 50 mg de almidón, 2 mg de talco y 10 mg de estearato de magnesio, en la cantidad adecuada, se mezclan, y se cargan en una cápsula de gelatina de acuerdo con la preparación convencional para cápsulas conocidas por los expertos la técnica de dar una cápsula.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica en una forma de dosificación unitaria en tableta sólida en donde dicha forma de dosificación unitaria comprende una sal de oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol, en la que el conjugado de naloxol-polietilenglicol tiene la fórmula:



en donde la sal está en una forma cristalina sustancialmente pura y la forma cristalina presenta valores d del pico de difracción de rayos X en polvo (Å) de la Forma B que comprenden 13,2; 7,9; 7,0; 6,6; 6,0; 5,7; 5,2; 5,1; 4,44; 4,39; 3,95; 3,88; 3,63; y 3,43, y un agonista opioide, en donde dicha sal de oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol está presente en una cantidad tal que no se produce una inhibición significativa del efecto analgésico central de dicho agonista opioide cuando la composición se administra a un sujeto.

2. La sal de oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol de la reivindicación 1, en donde los valores d del pico de difracción de rayos X en polvo (Å) comprenden 13,2; 12,0; 9,7; 9,4; 8,3; 8,2; 7,9; 7,4; 7,0; 6,6; 6,0; 5,7; 5,6; 5,4; 5,2; 5,1; 4,91; 4,86; 4,78; 4,71; 4,48; 4,44; 4,39; 4,17; 4,09; 3,95; 3,91; 3,88; 3,69; 3,63; 3,43; 3,29; 3,14; y 3,01.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina presenta picos de ángulo 2θ de difracción de rayos X en polvo de la Forma B a (grados): 6,72; 11,24; 12,65; 13,44; 14,72; 15,61; 17,01; 17,34; 19,98; 20,21; 22,50; 22,93; 24,53; y 25,99.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la sal de oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol tiene una pureza de al menos aproximadamente 90 %.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la sal de oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol exhibe un único pico endotérmico en la calorimetría de barrido diferencial entre la temperatura ambiente y aproximadamente 150 °C, en donde el máximo del pico endotérmico único se produce entre aproximadamente 91 °C y aproximadamente 94 °C.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 formulada para la administración oral a un sujeto.

Figura 1

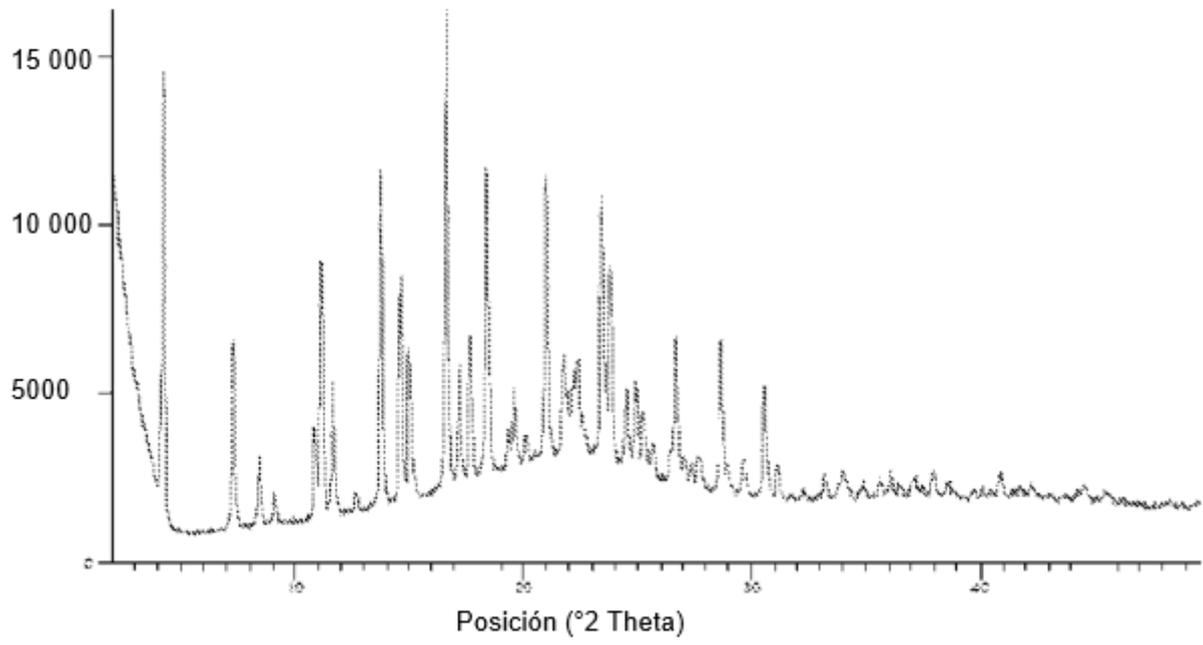


Figura 2

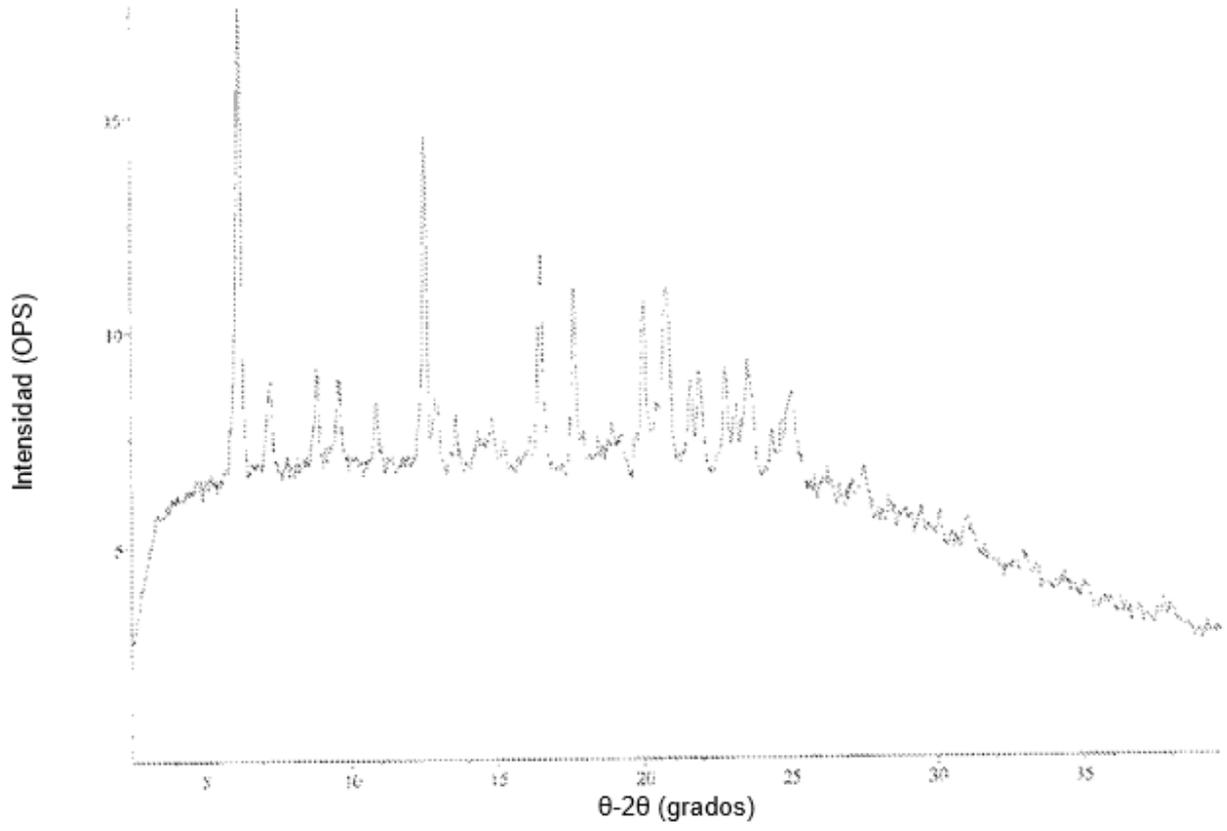


Figura 3

