

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 643**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/48** (2006.01)

**C07D 489/04** (2006.01)

**A61P 39/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2011 E 11829686 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.12.2015 EP 2621496**

54 Título: **Conjugado de naloxol-PEG cristalino**

30 Prioridad:

**30.09.2010 US 388501 P**

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

**07.03.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 562 643 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).

## DESCRIPCIÓN

Conjugado de naloxol-PEG cristalino

**1. Solicitud relacionada**

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad respecto a la Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. con N.º de serie 61/388.501, presentada el 30 de septiembre de 2010.

**2. Campo técnico**

En la presente se proporcionan conjugados de naloxol-polietilenglicol en formas salinas de tipo oxalato. También se proporcionan en la presente métodos para preparar las formas salinas y composiciones farmacéuticas que comprenden las formas salinas.

**10 3. Antecedentes**

15 La terapia eficaz para el control del dolor suele requerir un analgésico opioide. Sin embargo, además del efecto analgésico deseado, el uso de un analgésico opioide puede ir acompañado de ciertos efectos secundarios no deseados tales como disfunción intestinal, náusea, estreñimiento, entre otros. Estos efectos secundarios pueden ser debidos al hecho de que los receptores de los opioides están presentes fuera del sistema nervioso central, principalmente en el aparato digestivo. Los estudios clínicos y preclínicos apoyan el uso de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol, un conjugado del antagonista opioide naloxol y polietilenglicol, para contrarrestar los efectos no deseados asociados con el uso de analgésicos opioides. Cuando se administra por vía oral a un paciente, mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol no atraviesa en gran medida la barrera hematoencefálica hacia el sistema nervioso central y presenta un impacto mínimo sobre la analgesia inducida por opioides. Remítase, p. ej., a WO 2005/058367; WO 2008/057579; Webster *et al.*, "NKTR-118 Significantly Reverses Opioid-Induced Constipation", Póster 39, 20.<sup>a</sup> Conferencia Clínica Anual de AAPM (Phoenix, AZ), 10 de octubre de 2009.

25 Para que un candidato farmacológico tal como mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol llegue a ser un producto farmacéutico viable, es importante averiguar si el candidato farmacológico tiene formas polimórficas, así como la estabilidad relativa y las interconversiones de estas formas en las condiciones que probablemente tendrán lugar en la producción a gran escala, el transporte, el almacenamiento y la preparación antes de su uso. Se suelen preferir las formas sólidas de una sustancia farmacológica por su comodidad a la hora de formular el producto farmacológico. Hasta la fecha no se dispone de ninguna forma sólida de la sustancia farmacológica mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol, que actualmente se comercializa y aísla como un aceite en forma de base libre. A menudo no resulta evidente cómo conseguir esto. Por ejemplo, el número de productos farmacéuticos que son sales de tipo oxalato es limitado. No se ha observado que la forma de base libre de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol forme una fase cristalina incluso cuando se enfría hasta -60 °C y se ha observado que existe en forma vítrea con una temperatura de transición de aproximadamente -45 °C. Además, mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol en su forma de base libre puede sufrir una degradación oxidativa cuando se expone al aire. Se pueden tomar precauciones a la hora de manipular la base libre, por ejemplo, almacenándola en atmósfera de gas inerte, para evitar su degradación. No obstante, sería deseable disponer de una forma sólida de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol, preferentemente una que fuera estable cuando se mantuviera expuesta al aire.

35 El documento WO 2005/058367 A2 describe métodos para preparar conjugados de naloxol-polietilenglicol incluidas composiciones monodispersas o bimodales de tales conjugados.

40 ELDON MA *et al.* (cita de internet, 30 de septiembre de 2007, póster de la página 28) demuestra en un modelo preclínico en ratas que el conjugado de naloxol-polietilenglicol administrado por vía oral antagoniza de manera selectiva los receptores opioides periféricos a diferencia de los receptores opioides ubicados en el sistema nervioso central.

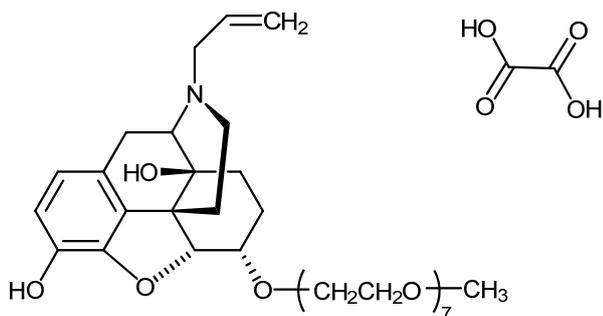
NEUMANN TA *et al.* (cita de internet, 30 de septiembre de 2007, póster de la página 27) describe una investigación clínica en la cual se demostró que un conjugado de naloxol-polietilenglicol antagoniza un retraso inducido por la morfina en el tiempo del tránsito gastrointestinal en sujetos de género masculino sanos.

45 El documento WO 03/084504 A2 describe formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto farmacéuticamente activo, o una combinación de dos compuestos activos tales como un analgésico opioide y un antagonista opioide, en una matriz de difusión.

Compendio de la invención

En un aspecto, en la presente se proporcionan formas salinas sólidas de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol.

50 En otro aspecto, en la presente se proporcionan métodos para producir una sal de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol, comprendiendo la sal especies iónicas de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol y ácido oxálico. Las fórmulas de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol y ácido oxálico son las que se indican a continuación:



5 En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados comprenden disolver la base libre de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol en etanol; añadir éter *t*-butil metílico a la solución de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol disuelto; añadir ácido oxálico en éter *t*-butil metílico al mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol disuelto durante un periodo de al menos 2 horas para producir una suspensión; y filtrar la suspensión para obtener la sal de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol en forma sólida.

En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados comprenden disolver la base libre de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol en acetonitrilo; añadir agua a la solución de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol disuelto; añadir ácido oxálico en acetato de etilo al mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol disuelto durante un periodo de al menos 2 horas para producir una suspensión; y filtrar la suspensión para obtener la sal de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol en forma sólida.

10 En algunas realizaciones, la forma salina sólida de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol es una forma cristalina.

En ciertas realizaciones, una sal cristalina sólida proporcionada en la presente es sustancialmente pura y tiene una pureza de al menos aproximadamente un 80%, al menos aproximadamente un 85%, al menos aproximadamente un 90%, al menos aproximadamente un 92%, al menos aproximadamente un 95%, al menos aproximadamente un 96%, al menos aproximadamente un 97%, al menos aproximadamente un 98% o al menos aproximadamente un 99%.

15 En ciertos aspectos descritos, la forma salina sólida de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol es una sal de tipo fosfato.

En otras realizaciones, la forma salina sólida de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol es una sal de tipo oxalato. Por ejemplo, en algunas realizaciones de las formas salinas de tipo oxalato sólidas que se proporcionan en la presente, la forma salina de tipo oxalato sólida de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol está en la Forma A, según se describe en la presente. Como ejemplo adicional, en algunas realizaciones de las formas salinas de tipo oxalato sólidas que se proporcionan en la presente, la forma salina de tipo oxalato sólida de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol está en la Forma B, según se describe en la presente.

En otras realizaciones más, se proporciona una sal de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol en forma sólida preparada de acuerdo con los métodos que se describen en la presente.

En otros aspectos descritos más, se proporciona una sal de tipo dihidrogenofosfato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol en forma sólida preparada de acuerdo con los métodos que se describen en la presente.

25 En ciertas realizaciones de la Forma B de la sal de tipo oxalato sólida de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol que se proporciona en la presente, la forma salina presenta un único pico endotérmico en la calorimetría diferencial de barrido entre temperatura ambiente y aproximadamente 150 °C. El único pico endotérmico puede aparecer, por ejemplo, entre aproximadamente 91 °C y aproximadamente 94 °C. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el pico endotérmico está a aproximadamente 92 °C, aproximadamente 92.5 °C o aproximadamente 93 °C.

30 En otras realizaciones más de una sal de tipo oxalato sólida de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol, la Forma A presenta un patrón de DRXP como el de la **Figura 2**.

En otras realizaciones más de una sal de tipo oxalato sólida de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol, la Forma B presenta un patrón de DRXP como el de la **Figura 3**.

35 En otros aspectos descritos más de una sal de tipo dihidrogenofosfato sólida de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol, esta presenta un patrón de DRXP como el de la **Figura 1**.

En otro aspecto, en la presente se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una forma salina sólida de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente se formulan para la administración oral a un sujeto en una forma sólida.

#### 40 **4. Descripción de los dibujos**

La Figura 1 proporciona un difractograma de difracción de rayos X en polvo (DRXP) de la sal cristalina de tipo dihidrogenofosfato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol.

La Figura 2 proporciona un difractograma de DRXP de la Forma A cristalina de la sal de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol.

La Figura 3 proporciona un difractograma de DRXP de la Forma B cristalina de la sal de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol.

## 5. Descripción detallada

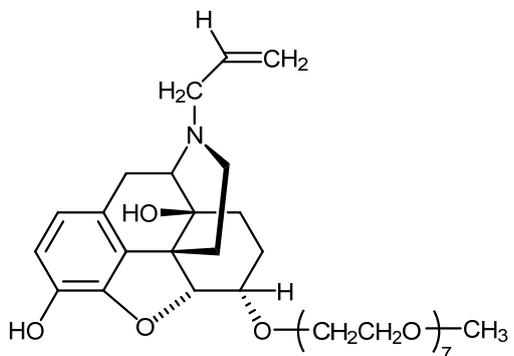
En la presente se proporcionan formas sólidas cristalinas de una sal de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol. Existe un número limitado de sales de tipo oxalato que sean productos farmacéuticos. También se proporcionan métodos para preparar formas salinas sólidas de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol. Las formas salinas sólidas incluyen, por ejemplo, formas cristalinas sustancialmente puras. Ciertos métodos para preparar mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol que se proporcionan en la presente se pueden adaptar para la producción a escala industrial de la sal de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol en forma cristalina. Según se muestra en los siguientes ejemplos, por ejemplo, con una forma salina sólida de tipo oxalato, las formas salinas sólidas de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol pueden ser estables y pueden producir el producto de degradación oxidativa en cantidades pequeñas o nulas en las condiciones en que se produce el producto de degradación oxidativa en la base libre de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol. La formación de la sal proporciona un producto más puro, que está sustancialmente exento de otros compuestos químicos. Los experimentos de cristalización iniciales no proporcionaron un producto puro y se probaron muchos métodos antes de obtener un resultado con éxito. Además, se probaron varios ácidos antes de obtener buenos resultados con el ácido oxálico y el fosfórico para producir las sales correspondientes. Es más, se cree que una sal de tipo oxalato incrementará la probabilidad de éxito a los efectos de la producción. En la presente también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden formas salinas sólidas de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol.

### 5.1 Terminología

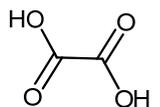
Las abreviaturas empleadas en la presente incluyen las siguientes: DCM, diclorometano; DMF, dimetilformamida; CDB, calorimetría diferencial de barrido; SDV, sorción dinámica de vapor; EtOAc, acetato de etilo; IPA, 2-propanol; IPE, éter diisopropílico; MEK, cetona etil metílica; MeOH, metanol; MeTHF, 2-metiltetrahidrofurano; MIBK, cetona isobutil metílica; MTBE, éter *t*-butil metílico; mPEG, polietilenglicol terminado con metilo; PEG, polietilenglicol; PrCN, cianuro de *n*-propilo; HR, humedad relativa; THF, tetrahidrofurano; y DRXP, difracción de rayos X en polvo.

Para facilitar la comprensión de la memoria descriptiva que se expone en la presente, a continuación se definen una serie de términos. En general, la nomenclatura utilizada en la presente y los procedimientos de laboratorio de química orgánica, química médica y farmacología que se describen en la presente son los que se conocen y emplean comúnmente en la técnica. A menos que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente, por lo general, tienen el mismo significado que el que le concede habitualmente el experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

Los términos "mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol", "α-6-mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol" y "α-6-CH<sub>3</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-O-naloxol", tal como se utilizan en la presente, se emplean como sinónimos para referirse a un compuesto con la siguiente fórmula:

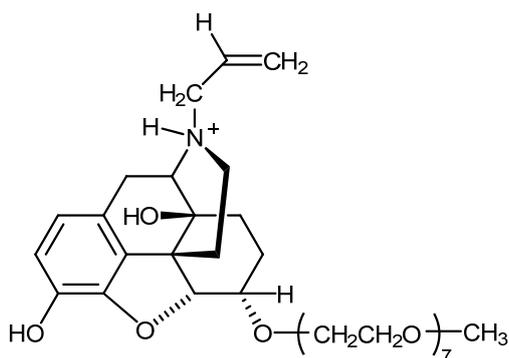


el cual, a menos que se indique lo contrario o resulte evidente del contexto en el que se utiliza, se refiere a su forma de base libre. Una sal de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol es una forma iónica de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol que existe con un contraión producido a partir de, en este caso, un ácido. El contraión producido a partir del ácido se denomina formas en la presente como "contraión de ácido" o simplemente "contraión". Cuando el contraión de ácido es, por ejemplo, el del ácido oxálico, la sal de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol es una sal de tipo oxalato. El ácido oxálico tiene la siguiente fórmula:

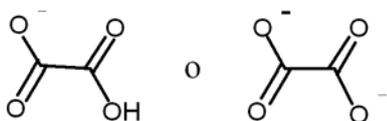


Cuando el contraión de ácido es, por ejemplo, el del ácido fosfórico, la sal de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol es una sal de tipo fosfato. Puede haber tres tipos de sales de tipo fosfato: dihidrogenofosfato, hidrogenofosfato y fosfato. Por consiguiente, se ha eliminado uno, dos o tres hidrógenos.

Sin pretender limitarse a ninguna teoría o mecanismo, se cree que una especie iónica de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol puede incluir aquellas especies en las que el nitrógeno acepte un protón, que tendrían la siguiente fórmula:



5 Sin pretender limitarse a ninguna teoría o mecanismo, se cree que una especie iónica del ácido oxálico puede incluir aquellas especies en las que se haya eliminado uno o más hidrógenos, por ejemplo:



10 Los términos "aproximadamente" o "alrededor de", tal como se utilizan en la presente y a menos que se especifique lo contrario, cuando se utilizan con relación a dosis, cantidades o porcentajes en peso de ingredientes de una composición o una forma farmacéutica, se refieren a una dosis, cantidad o porcentaje en peso que, según reconocen los expertos en la técnica, proporciona un efecto farmacológico equivalente al obtenido a partir de la dosis, cantidad o porcentaje en peso especificado. Concretamente, los términos "aproximadamente" y "alrededor de", cuando se utilizan en este contexto, contemplan una dosis, cantidad o porcentaje en peso comprendido dentro de un 15%, dentro de un 10%, dentro de un 5%, dentro de un 4%, dentro de un 3%, dentro de un 2%, dentro de un 1% o dentro de un 0.5% de la dosis, cantidad o porcentaje en peso especificado.

15 Los términos "aproximadamente" o "alrededor de", tal como se utilizan en la presente y a menos que se especifique lo contrario, cuando se utilizan con relación a un valor numérico o intervalo de valores que se proporciona para describir una forma sólida particular, p. ej., una temperatura o un intervalo de temperaturas específico tal como, por ejemplo, el que describe la fusión, deshidratación, desolvatación o transición vítrea; un cambio de masa tal como, por ejemplo, un cambio de masa en función de la temperatura (ATG) o la humedad (SDV); el contenido de disolvente o agua, expresado como, por ejemplo, masa o un porcentaje; o la posición de un pico tal como, por ejemplo, en un análisis de, por ejemplo, calorimetría diferencial de barrido (CDB), análisis termogravimétrico o difracción de rayos X en polvo (DRXP); indican que el valor o intervalo de valores se puede desviar hasta un punto considerado razonable por un experto en la técnica y seguir describiendo la forma sólida particular. Concretamente, los términos "aproximadamente" y "alrededor de", cuando se utilizan en este contexto, indican que el valor numérico o intervalo de valores puede variar 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% respecto al valor o intervalo de valores citado y seguir describiendo la forma sólida particular.

30 Se pretende que el término "amorfo" o "forma amorfa" se refiera a que la sustancia, componente o producto en cuestión no es sustancialmente cristalino según se determina, por ejemplo, por DRXP, o que la sustancia, componente o producto en cuestión, por ejemplo, no es birrefringente o cúbico cuando se visualiza utilizando un microscopio de luz polarizada. En ciertas realizaciones, una muestra que comprende una forma amorfa de una sustancia puede estar sustancialmente exenta de otras formas amorfas y/o formas cristalinas.

35 La expresión "forma cristalina" se refiere a un sólido cristalino de un compuesto químico, que incluye, sin carácter limitante, un cristal de un único componente o de componentes múltiples, y/o un polimorfo, un solvato, un hidrato, un clatrato, un cocrystal, una sal de un compuesto, solvatos de sales e hidratos de sales. Las formas cristalinas de una sustancia se pueden obtener mediante varios métodos de uso común en la técnica. Estos métodos incluyen, sin carácter limitante, cristalización del producto fundido, enfriamiento del producto fundido, cristalización con disolventes, cristalización en espacios restringidos tales como, p. ej., en nanoporos o capilares, cristalización sobre superficies o patrones tal como, p. ej., sobre polímeros, cristalización en presencia de aditivos tales como, p. ej., moléculas complementarias que son cocrystalas, desolvatación, deshidratación, evaporación rápida, enfriamiento rápido, enfriamiento lento, difusión de vapor, sublimación, cristalización por reacción, adición de antidisolventes, molienda y molienda con goteo de disolvente.

40 Las técnicas para caracterizar formas cristalinas y formas amorfas incluyen, sin carácter limitante, análisis termogravimétrico (ATG), calorimetría diferencial de barrido (CDB), difracción de rayos X en polvo (DRXP), difracción de rayos X de un único cristal, espectroscopía vibracional, p. ej., espectroscopía de infrarrojo (IR) y

Raman, RMN en estado sólido, microscopía óptica, microscopía óptica en caliente, microscopía electrónica de barrido (SEM), cristalografía electrónica y análisis cuantitativo, análisis del tamaño de partícula (PSA), análisis del área superficial, estudios de solubilidad y estudios de disolución.

5 El término "hidrato" o "hidratado/a", tal como se utiliza en la presente y a menos que se indique lo contrario, se refiere a un compuesto o una de sus sales que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida mediante fuerzas intermoleculares no covalentes. El término "solvato", tal como se utiliza en la presente y a menos que se indique lo contrario, se refiere a un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de disolvente a un compuesto proporcionado en la presente. El término "solvato" incluye los hidratos (p. ej., monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares).

10 La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un relleno sólido o líquido, diluyente, disolvente o material encapsulador. En una realización, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de que es compatible con los demás ingredientes de una formulación farmacéutica y es adecuado para su uso en contacto con tejidos u órganos de seres humanos y animales sin provocar excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones, de modo que se corresponde con una proporción de beneficio/riesgo razonable. Remítase, p. ej., a  
15 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21.<sup>a</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6.<sup>a</sup> ed., Rowe *et al.*, Eds. Pharmaceutical Press y American Pharmaceutical Association: 2009; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3.<sup>a</sup> ed.; Ash y Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2.<sup>a</sup> ed., Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Ratón, FL, 2009.

20 El término "polimorfo" o "forma polimórfica" se refiere a una o más formas cristalinas que comprenden la misma molécula, moléculas o iones. Puede haber diferentes polimorfos que tengan diferentes propiedades físicas tales como, por ejemplo, temperaturas de fusión, calores de fusión, solubilidades, tasas de disolución y/o espectros de vibración, 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 a parámetros farmacéuticos tales como la estabilidad  
25 al almacenarlos, compresibilidad, densidad (importante en la formulación y la producción del producto) y tasa de disolución (un factor importante para la biodisponibilidad). Las diferencias en la estabilidad pueden ser el resultado de cambios en la reactividad química (p. ej., una oxidación diferente, por ejemplo, que una forma farmacéutica se decolore más rápidamente cuando comprende un polimorfo que cuando comprende otro polimorfo), cambios mecánicos (p. ej., los comprimidos se descomponen al almacenarlos a medida que un polimorfo más favorable cinéticamente se convierte  
30 en el polimorfo más estable termodinámicamente) o ambos (p. ej., los comprimidos de un polimorfo son más propensos a romperse cuando la humedad es elevada). Como resultado de las diferencias de solubilidad/disolución, en el caso extremo, algunas transiciones polimórficas pueden provocar una falta de actividad o, en el otro extremo, toxicidad. Además, las propiedades físicas de una forma cristalina pueden ser importantes en el procesamiento, por ejemplo, un polimorfo puede presentar una mayor probabilidad de formar solvatos o puede presentar dificultades a la hora de filtrarlo y lavarlo para eliminar las impurezas (p. ej., la forma de las partículas y la distribución de tamaños pueden ser diferentes entre los polimorfos).

La expresión "estereoquímicamente puro/a", tal como se utiliza en la presente y a menos que se indique lo contrario, se refiere a una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente exenta de otros estereoisómeros de ese compuesto. En ciertas realizaciones, en la presente se proporciona  $\alpha$ -6-mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol estereoquímicamente puro o una de sus sales, que está sustancialmente exenta de otros estereoisómeros, incluido, por  
40 ejemplo,  $\beta$ -6-mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol o una de sus sales. En ciertas realizaciones, un compuesto estereoquímicamente puro o una de sus sales comprende más de aproximadamente un 80 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente un 20 por ciento en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente un 90 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente un 10 por ciento en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente un 95 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente un 5 por ciento en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente un 97 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente un 3 por ciento en peso de los otros estereoisómeros o más de aproximadamente un 99 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente un 1 por ciento en peso de los otros estereoisómeros del compuesto. En ciertas realizaciones, la expresión mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol "estereoquímicamente puro" se refiere a que el compuesto está constituido por aproximadamente un 100% en peso de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol. Los porcentajes anteriores se basan en la cantidad total de estereoisómeros combinados del compuesto.

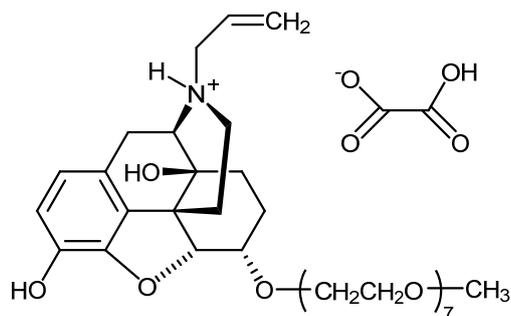
Una forma cristalina o amorfa que sea "pura", tal como se utiliza en la presente, es decir, sustancialmente exenta de otras formas cristalinas o amorfas, contiene menos de aproximadamente un 15 por ciento en peso de una o más formas cristalinas o amorfas diferentes, menos de aproximadamente un 10 por ciento en peso de una o más formas cristalinas o amorfas diferentes, menos de aproximadamente un 5 por ciento en peso de una o más formas cristalinas o amorfas diferentes, menos de aproximadamente un 3 por ciento en peso de una o más formas cristalinas o amorfas diferentes, menos de aproximadamente un 1 por ciento en peso de una o más formas cristalinas o amorfas diferentes o menos de aproximadamente un 0.5 por ciento en peso de una o más formas cristalinas o amorfas diferentes. En ciertos contextos,  
55 una sal de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol "sustancialmente pura", tal como se utiliza en la presente, puede referirse a que está exenta de impurezas orgánicas, por ejemplo, precursores que no hayan reaccionado y productos secundarios o productos de degradación oxidativa que puedan estar presentes en el proceso para preparar la base libre de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol o que se formen durante el almacenamiento de la base libre de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol. Las impurezas orgánicas

- pueden incluir, por ejemplo,  $\alpha$ -6-naloxol, naloxol conjugado con 4, 5, 6 u 8 subunidades de polietilenglicol (es decir, monómeros de óxido de etileno), etc. Un producto de degradación oxidativa de la base libre de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol puede ser, por ejemplo, glicidaldehído. En ciertas realizaciones, "sustancialmente puro/a" se refiere a 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. En este sentido, una sal de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol "sustancialmente pura" puede comprender, en ciertas realizaciones, menos de aproximadamente un 10%, 5%, 3%, 2%, 1%, 0.75%, 0.5%, 0.25% o 0.1% en peso de una o más formas cristalinas y formas amorfas diferentes del compuesto y/o de otros compuestos químicos. En ciertas realizaciones, una forma sólida que sea sustancialmente pura estará sustancialmente exenta de una o más formas cristalinas y formas amorfas particulares diferentes y/o de otros compuestos químicos.
- 5
- 10 Los términos "sujeto", "paciente" e "individuo", tal como se utilizan en la presente, se emplean indistintamente y se refieren a un organismo vivo que padece o es propenso a padecer una afección que se puede prevenir o tratar administrando un antagonista opioide que actúa periféricamente e incluye tanto seres humanos como animales. Una afección de este tipo puede incluir, por ejemplo, un efecto inducido por opioides, p. ej., disfunción intestinal, náusea, pruritis o estreñimiento.
- 15 Se pretende que los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento", tal como se utilizan en la presente haciendo referencia a mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol, incluyan aliviar o eliminar uno o más efectos inducidos por opioides, p. ej., disfunción intestinal, náusea, pruritis o estreñimiento, en un sujeto que toma uno o más analgésicos opioides, donde el sujeto que toma dichos analgésicos opioides experimenta o sigue experimentando analgesia inducida por opioides.
- 20 Se pretende que los términos "prevenir", "que previene" y "prevención", tal como se utilizan en la presente haciendo referencia a mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol, incluyan reducir la probabilidad de aparición o reducir la gravedad de uno o más efectos inducidos por opioides, p. ej., disfunción intestinal, náusea, pruritis o estreñimiento, en un sujeto que toma uno o más analgésicos opioides, donde el sujeto que toma dichos analgésicos experimenta o sigue experimentando analgesia inducida por opioides.
- 25 Se pretende que la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" incluya la cantidad de sal de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol que, cuando se administre a un sujeto, sea suficiente para prevenir el desarrollo o aliviar en cierta medida uno o más efectos inducidos por opioides, p. ej., disfunción intestinal, náusea, pruritis o estreñimiento, en el sujeto cuando se le administran uno o más analgésicos opioides, donde el individuo que toma dichos analgésicos experimenta o sigue experimentando analgesia inducida por opioides.
- 30 Se sobreentenderá que la referencia a un efecto analgésico central, tal como se utiliza en la presente, se refiere al efecto analgésico central asociado con 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 obtener un efecto analgésico central, normalmente se administrará al sujeto un agonista opioide. El agonista opioide se puede administrar al sujeto mediante cualquier método adecuado, que incluye, por ejemplo, mediante inyección (p. ej., por vía intravenosa, intraarterial, subdérmica, intraperitoneal, intramuscular o subcutánea), por vía oral, bucal, nasal, transmucosal, tópica, mediante un preparado oftálmico o por inhalación. La administración del agonista opioide se puede conseguir mediante la autoadministración por parte del sujeto, así como también mediante otra persona. La dosis terapéuticamente eficaz (incluida la frecuencia de la dosis) del agonista opioide normalmente estará de acuerdo con esquemas convencionales de administración asociados con el opioide específico y se encuentra disponible, por ejemplo, en *Drug Facts and Comparisons 2010* (Wolters Kluwer Health/Facts & Comparisons®, St. Louis, MO, EE. UU.).
- 35
- 40 Un "agonista opioide", tal como se utiliza en la presente, es cualquier alcaloide natural o sintético o derivado estructural del opio que activa uno o más tipos de receptores opioides. En algunas realizaciones, un agonista opioide es también un "analgésico opioide", el cual, tal como se utiliza en la presente, se refiere a un agonista opioide que, cuando se administra a un sujeto, produce cierto grado de analgesia o alivio del dolor, tanto si su duración es corta como larga, para el sujeto. El agonista opioide puede ser un alcaloide natural tal como fenantreno (p. ej., morfina) o bencilisoquinolina (p. ej., papaverina), un derivado semisintético (p. ej., hidromorfona) o cualquiera de las diferentes clases de derivados sintéticos (p. ej., fenilpiperidinas, benzomorfanos, propionanilidas y morfinaños). Los ejemplos de agonistas opioides 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,
- 45
- 50 fenazocina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tebaína y tramadol. Preferentemente, el agonista opioide se selecciona del grupo constituido por morfina, codeína, oxycodona, hidrocodona, dihidrocodeína, propoxifeno, fentanilo y tramadol.

## 5.2 Realizaciones

- En un aspecto, se proporciona una forma salina sólida de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol. En ciertas realizaciones, la forma salina sólida de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol es cristalina. En algunos aspectos descritos, la forma salina sólida es una sal de tipo fosfato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol. En otras realizaciones, la forma salina sólida es una sal de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol.
- 55

En otro aspecto, en la presente se proporcionan métodos para producir una sal de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol, donde la sal comprende especies iónicas de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol y ácido oxálico, con la siguiente fórmula:



5 En otras realizaciones, se proporciona una sal de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol. En algunas realizaciones, la sal de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol está en forma sólida, la cual puede ser, por ejemplo, una forma amorfa, una forma cristalina única, una forma cristalina múltiple o una forma amorfa y cristalina mixta. Preferentemente, la sal de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol está en una forma cristalina sólida.

En algunas realizaciones, la forma cristalina de la sal de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol está en forma de ácido respecto a base 1:1.

10 En ciertas realizaciones, los métodos comprenden los pasos de disolver la base libre de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol en un primer disolvente que comprende etanol y éter *t*-butil metílico (MTBE), añadir ácido oxálico en éter *t*-butil metílico al mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol disuelto, opcionalmente añadir un núcleo de cristalización a la mezcla para producir una suspensión, y filtrar la suspensión para obtener la sal de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol en forma sólida. Normalmente, el sólido resultante se lava y se seca, lo cual se puede llevar a cabo de acuerdo con los procedimientos estándar conocidos por los expertos en la técnica.

15 En ciertas realizaciones, disolver la base libre de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol en un disolvente comprende disolver la base libre de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol en 1-5 volúmenes relativos de etanol, preferentemente 2 volúmenes relativos de etanol, y añadir 5-15 volúmenes relativos de MTBE, preferentemente 8 volúmenes relativos de MTBE, al mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol disuelto en la solución de etanol.

20 En algunas realizaciones, el ácido oxálico disuelto en 5-15 volúmenes relativos de MTBE, preferentemente 10 volúmenes relativos, se añade a la solución de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol disuelto durante un periodo de al menos 2 horas para producir una suspensión. En algunas realizaciones, el ácido oxálico se añade durante un periodo de al menos 5 horas. En algunas realizaciones, el ácido oxálico se añade a una temperatura comprendida 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, en algunas realizaciones, a una temperatura de aproximadamente 20 °C.

25 En ciertas realizaciones, los métodos comprenden los pasos de disolver la base libre de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol en un primer disolvente que comprende acetonitrilo y agua, añadir ácido oxálico en acetato de etilo al mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol disuelto, opcionalmente añadir un núcleo de cristalización a la mezcla para producir una suspensión, y filtrar la suspensión para obtener la sal de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol en forma sólida. Normalmente, el sólido resultante se lava y se seca, lo cual se puede llevar a cabo de acuerdo con los procedimientos estándar conocidos por los expertos en la técnica.

30 En ciertas realizaciones, disolver la base libre de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol en un disolvente comprende disolver la base libre de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol en 1-5 volúmenes relativos de acetonitrilo, preferentemente 2 volúmenes relativos de acetonitrilo, y añadir 0.5-8 equivalentes de agua, preferentemente 3 equivalentes de agua, al mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol disuelto en la solución.

35 En algunas realizaciones, se disuelve la base libre de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol en 2 volúmenes relativos de acetonitrilo y se añaden 3 equivalentes de agua a la solución de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol disuelto; se añade ácido oxálico en acetato de etilo al mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol disuelto durante un periodo de al menos 2 horas para producir una suspensión; y se filtra la suspensión para obtener la sal de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol en forma sólida.

40 En algunas realizaciones, el ácido oxálico disuelto en 5-15 volúmenes relativos de acetato de etilo, preferentemente 11 volúmenes relativos, se añade a la solución de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol disuelto durante un periodo de al menos 2 horas para producir una suspensión. En algunas realizaciones, el ácido oxálico se añade durante un periodo de al menos 5 horas. En algunas realizaciones, el ácido oxálico se añade a una temperatura comprendida 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, en algunas realizaciones, a una temperatura de aproximadamente 20 °C.

45 En ciertas realizaciones, la suspensión se produce con adición de un núcleo de cristalización. En otras realizaciones, la suspensión se produce sin adición de un núcleo de cristalización.

En ciertas realizaciones, la suspensión se produce con adición de un núcleo de cristalización. En otras realizaciones, la suspensión se produce sin adición de un núcleo de cristalización.

## ES 2 562 643 T3

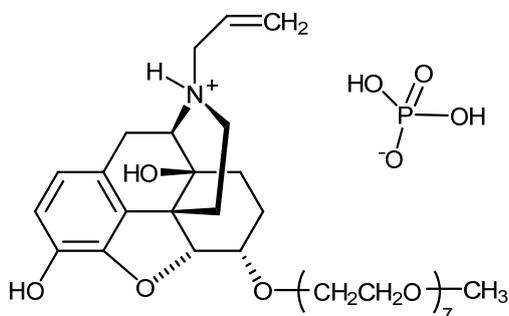
En algunos aspectos descritos, la sal de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol proporcionada es una sal de tipo fosfato. En algunos aspectos descritos, la sal de tipo fosfato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol es una forma cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (DRXP) sustancialmente como el que se proporciona en la **Figura 1**.

5 En algunos aspectos descritos, se proporciona una sal cristalina de tipo fosfato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol con valores d (Å) de DRXP que comprenden 21.0 (f); 12.1 (f); 7.9 (f); 6.5 (f); 5.3 (f); 4.83 (f); 4.24 (f); 3.81 (f) y 3.75 (f).

10 En ciertos aspectos descritos, los valores d (Å) de DRXP de la sal cristalina de tipo fosfato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol comprenden 21.0 (f); 12.1 (f); 10.5 (m); 8.2 (m); 7.9 (f); 7.6 (m); 6.5 (f); 6.1 (m); 5.9 (m); 5.3 (f); 5.2 (m); 5.0 (m); 4.83 (f); 4.54 (d); 4.24 (f); 3.81 (f); 3.75 (f); 3.35 (m) y 3.12 (m). En otros aspectos descritos más, los valores d (Å) de DRXP de la sal de tipo fosfato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol son 21.0 (f); 12.1 (f); 10.5 (m); 9.8 (d); 8.2 (m); 7.9 (f); 7.6 (m); 6.5 (f); 6.1 (m); 5.9 (m); 5.3 (f); 5.2 (m); 5.0 (m); 4.83 (f); 4.54 (d); 4.24 (f); 4.09 (d); 4.02 (d); 3.98 (d); 3.81 (f); 3.75 (f); 3.64 (d); 3.58 (d); 3.53 (d); 3.35 (m) y 3.12 (m).

15 En algunos aspectos descritos, se proporciona una sal cristalina de tipo fosfato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol con valores de los picos 2θ (°) de DRXP en 4.20 (f); 7.29 (f); 8.42 (m); 10.83 (m); 11.13 (f); 11.63 (m); 13.71 (f); 14.58 (m); 14.96 (m); 16.59 (f); 17.18 (m); 17.62 (m); 18.37 (f); 23.38 (f); 23.75 (f); 26.64 (m) y 28.61 (m). En ciertos aspectos descritos, los valores de los picos 2θ (°) de DRXP de la sal cristalina de tipo fosfato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol son 4.20 (f); 7.29 (f); 8.42 (m); 9.03 (d); 10.83 (m); 11.13 (f); 11.63 (m); 13.71 (f); 14.58 (m); 14.96 (m); 16.59 (f); 17.18 (m); 17.62 (m); 18.37 (f); 19.55 (d); 20.94 (f); 21.73 (d); 22.14 (d); 22.34 (d); 23.38 (f); 23.75 (f); 24.47 (d); 24.87 (d); 25.20 (d); 26.64 (m) y 28.61 (m).

20 En otro aspecto, en la presente se describen métodos para producir una sal de tipo fosfato del conjugado de naloxol-polietilenglicol, donde la sal comprende especies iónicas de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol y ácido fosfórico, con la siguiente fórmula:



25 En otros aspectos descritos, se proporciona una sal de tipo fosfato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol. En algunos aspectos descritos, la sal de tipo fosfato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol está en forma sólida, la cual puede ser, por ejemplo, una forma amorfa, una forma cristalina única, una forma cristalina múltiple o una forma amorfa y cristalina mixta. Preferentemente, la sal de tipo fosfato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol está en una forma cristalina sólida.

En algunos aspectos descritos, la forma cristalina de la sal de tipo fosfato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol está en forma de contraión de ácido respecto a catión de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol 1:1.

30 En otro aspecto, en la presente se describe un método para preparar una sal de tipo fosfato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol. Por ejemplo, se puede preparar una sal de tipo fosfato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol disolviendo la base libre de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol en etanol y añadiendo MTBE a la base libre de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol disuelta. Se añade ácido fosfórico en MTBE a la base libre de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol disuelta. Opcionalmente, se puede añadir un núcleo de cristalización a la solución de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol disuelto. Habitualmente, el ácido fosfórico se añade lentamente durante un periodo de aproximadamente 2 horas, más habitualmente durante 5 o más horas. Una vez que se ha añadido el ácido fosfórico, la mezcla se deja reposar a 10°C durante más de 2 horas, de este modo se produce una suspensión. Se filtra la suspensión para obtener  
35 la sal de tipo fosfato del conjugado de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol en forma sólida. Normalmente, el sólido resultante se lava y se seca, lo cual se puede llevar a cabo de acuerdo con los procedimientos estándar conocidos por los expertos en la técnica.

40 En ciertos aspectos descritos, la base libre de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol se disuelve en 2 volúmenes relativos de etanol y 8 volúmenes relativos de MTBE antes de añadir el ácido fosfórico. En ciertos aspectos descritos, se añaden 1.01 equivalentes de ácido fosfórico a la base libre de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol disuelta.

En algunas realizaciones, la forma cristalina de la sal de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol que se proporciona en la presente está en una forma hidratada. En otras realizaciones, la forma cristalina de la sal de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol está en una forma no solvatada (p. ej., no hidratada). En algunas realizaciones, la forma cristalina de la sal de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol es un solvato o un hidrato.

45 En ciertas realizaciones, se proporciona una sal de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol (p. ej., mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol) preparada de acuerdo con los métodos descritos en la presente.

En algunas realizaciones, las formas salinas sólidas de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol proporcionadas en la presente se pueden preparar utilizando técnicas distintas a las que se proporcionan en la presente tales como las técnicas conocidas en la materia, que incluyen, sin carácter limitante, enfriamiento del producto fundido, enfriamiento rápido del producto fundido, secado por congelación, secado por pulverización, secado con rodillos, liofilización, enfriamiento por temple del producto fundido, evaporación rápida del disolvente, evaporación lenta del disolvente, cristalización con disolventes, recristalización de una suspensión, cristalización del producto fundido, desolvatación, sublimación, recristalización en espacios restringidos (p. ej., en nanoporos o capilares), recristalización sobre superficies o patrones (p. ej., sobre polímeros), recristalización en presencia de aditivos (p. ej. moléculas complementarias que son cocristales), deshidratación, enfriamiento rápido, enfriamiento lento, difusión de vapor, molienda, criomolienda, molienda con goteo de disolvente, precipitación inducida por microondas, precipitación inducida por ultrasonificación, precipitación inducida por láser, cristalización por reacción, adición de antidisolvente y precipitación a partir de un fluido supercrítico.

En algunas realizaciones de la sal sólida de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol que se proporciona en la presente, la sal está en una forma cristalina sustancialmente pura. Por ejemplo, en varias subrealizaciones, una sal cristalina de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol puede tener una pureza de al menos aproximadamente un 84%, al menos aproximadamente un 85%, al menos aproximadamente un 90%, al menos aproximadamente un 95%, al menos aproximadamente un 97%, al menos aproximadamente un 98%, al menos aproximadamente un 99%, al menos aproximadamente un 99.2%, al menos aproximadamente un 99.5%, al menos aproximadamente un 99.6%, al menos aproximadamente un 99.7% o al menos aproximadamente un 99.8% en peso de una forma cristalina única, el resto del peso total pueden ser otras formas cristalinas o amorfas y/u otros compuestos (tales como, por ejemplo, un producto de degradación oxidativa).

En ciertas realizaciones, la sal cristalina de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol está sustancialmente exenta de glicidaldehído. En algunas realizaciones, la sal cristalina de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol contiene 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 cristalina de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol se almacena a 40 °C durante 4 semanas. En varias realizaciones, la sal cristalina de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol sustancialmente exenta de glicidaldehído que se proporciona en la presente es estable. El término "estable", tal como se utiliza en la presente, se refiere a que la sal cristalina de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol 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 o menos de aproximadamente 1 ppm o está sustancialmente exenta de glicidaldehído cuando la sal cristalina de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol se almacena a 40 °C durante 4 semanas o más.

En ciertas realizaciones, se proporciona una sal de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol, donde la sal está en la Forma A cristalina. La sal de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol de la Forma A presenta un patrón de DRXP sustancialmente como el que se muestra en la **Figura 2**.

En ciertas realizaciones, se proporciona una sal de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol, donde la sal está en la Forma B cristalina. La sal de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol de la Forma B presenta un patrón de DRXP como el que se muestra en la **Figura 3**.

En algunas realizaciones, se proporciona una sal cristalina de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol con valores d (Å) de DRXP que comprenden 13.2 (f); 6.6 (f) y 4.39 (f).

En ciertas realizaciones, los valores d (Å) de DRXP de la sal cristalina de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol comprenden 13.2 (f); 7.9 (m); 7.0 (m); 6.6 (f); 6.0 (m); 5.7 (m); 5.2 (m); 5.1 (m); 4.44 (m); 4.39 (f); 3.95 (m); 3.88 (m); 3.63 (m) y 3.43 (m). En otras realizaciones más, los valores d (Å) de DRXP de la sal cristalina de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol son 13.2 (f); 12.0 (d); 9.7 (d); 9.4 (d); 8.3 (d); 8.2 (d); 7.9 (m); 7.4 (d); 7.0 (m); 6.6 (f); 6.0 (m); 5.7 (m); 5.6 (d); 5.4 (d); 5.2 (m); 5.1 (m); 4.91 (d); 4.86 (d); 4.78 (d); 4.71 (d); 4.48 (d); 4.44 (m); 4.39 (f); 4.17 (d); 4.09 (d); 3.95 (m); 3.91 (d); 3.88 (m); 3.69 (d); 3.63 (m); 3.43 (m); 3.29 (d); 3.14 (d) y 3.01 (d).

En algunas realizaciones, se proporciona una sal cristalina de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol con valores de los picos 2θ (°) de DRXP en 6.72 (f); 11.24 (m); 12.65 (m); 13.44 (f); 14.72 (m); 15.61 (m); 17.01 (m); 17.34 (m); 19.98 (m); 20.21 (f); 22.50 (m); 22.93 (m); 24.53 (m) y 25.99 (m). En ciertas realizaciones, los valores de los picos 2θ (°) de DRXP de la sal cristalina de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol son 6.72 (f); 7.35 (d); 9.13 (d); 9.37 (d); 10.72 (d); 10.82 (d); 11.24 (m); 12.02 (d); 12.65 (m); 13.44 (f); 14.72 (m); 15.61 (m); 15.95 (d); 16.53 (d); 17.01 (m); 17.22 (d); 17.34 (m); 18.06 (d); 18.25 (d); 18.56 (d); 18.86 (d); 19.81 (d); 19.98 (m); 20.21 (f); 21.33 (d); 21.75 (d); 22.50 (m); 22.72 (d); 22.93 (m); 24.14 (d); 24.53 (m); 25.99 (m); 27.07 (d); 28.40 (d) y 29.64 (d).

En ciertas realizaciones, se proporciona una sal cristalina de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol que presenta un único pico endotérmico en una calorimetría diferencia de barrido entre temperatura ambiente y aproximadamente 150 °C, donde el máximo del único pico endotérmico se encuentra entre aproximadamente 84 °C y aproximadamente 96 °C. En ciertas realizaciones, el pico endotérmico está entre aproximadamente 89 °C y aproximadamente 95 °C, entre aproximadamente 92 °C y aproximadamente 93 °C o en 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 es de aproximadamente 96.1 J/gramo.

Se reconocerá que, en sus formas sólidas, las sales de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol que se proporcionan en la presente (p. ej., sales de tipo oxalato) pueden presentar características deseables para la preparación, procesamiento y/o

almacenamiento de una composición farmacéutica o producto farmacológico. En este sentido, en otro aspecto, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una sal de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol. En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol y un excipiente y/o portador farmacéuticamente aceptable. La selección del excipiente depende en gran medida de factores tales como la vía de administración particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad del principio activo y la naturaleza de la forma farmacéutica.

Los ejemplos de sólidos incluyen gránulos, pellets, microesferas, polvos, que se pueden administrar "como tales" o formulados en uno o más de los siguientes formatos para administrarlos a un paciente: un comprimido, una cápsula, un comprimido oblongo, un supositorio y una gragea. Preferentemente, la composición se presentará en una forma farmacéutica unitaria para proporcionar de este modo una dosis unitaria adecuada para la administración única de una dosis de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol en la forma farmacéutica unitaria. Las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas adecuadas se pueden preparar utilizando métodos convencionales conocidos por los expertos en el campo de la formulación farmacéutica y que se describen en los textos y la bibliografía pertinentes, p. ej., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21.<sup>a</sup> edición (Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, PA, 2005).

Se prefieren las formas farmacéuticas orales e incluyen, por ejemplo, comprimidos y cápsulas.

Los comprimidos se pueden fabricar utilizando procedimientos y equipo de procesamiento de comprimidos estándar. Las técnicas preferidas para formar comprimidos incluyen granulación y compresión directa. Además de la sal de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol, los comprimidos contendrán generalmente materiales portadores farmacéuticamente aceptables inactivos tales como aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, rellenos, estabilizantes, surfactantes, agentes colorantes y similares. Los aglutinantes se utilizan para conferir cualidades cohesivas a un comprimido y, de este modo, garantizar que el comprimido permanece intacto. Los materiales aglutinantes adecuados incluyen, sin carácter limitante, almidón (que incluye almidón de maíz y almidón pregelatinizado), gelatina, azúcares (que incluyen sacarosa, glucosa, dextrosa y lactosa), polietilenglicol, ceras y gomas naturales y sintéticas, p. ej., acacia, alginato sódico, polivinilpirrolidona, polímeros celulósicos (que incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa y similares) y Veegum. Los lubricantes se utilizan para facilitar la fabricación de los comprimidos, propiciar el flujo de polvo y evitar el decapado de las partículas (es decir, la rotura de las partículas) cuando se deja de ejercer presión. Algunos lubricantes útiles son estearato de magnesio, estearato de calcio y ácido esteárico. Los desintegrantes se utilizan para facilitar la desintegración del comprimido y son generalmente almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas o polímeros reticulados. Los rellenos 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 sódico y sorbitol. Los estabilizantes, que son muy conocidos en la técnica, se utilizan para inhibir o retrasar reacciones de descomposición del fármaco que incluyen, a modo de ejemplo, las reacciones oxidativas.

En algunos casos, el comprimido puede estar en forma de un comprimido uniforme. En los comprimidos uniformes, la formulación utilizada para preparar el comprimido es una mezcla sustancialmente homogénea de uno o más agentes activos y uno o más excipientes farmacéuticos (p. ej., un diluyente). A continuación, la formulación se utiliza para preparar los comprimidos utilizando un proceso de compresión adecuado para obtener como resultado de este modo un comprimido que sea sustancialmente homogéneo a lo largo de todo el comprimido.

En otros casos más, el comprimido también puede adoptar la forma de un comprimido de capas (de una, dos, tres o más capas). El método para fabricar el comprimido de capas puede incluir combinar dos formulaciones diferentes (p. ej., una formulación que contenga un agonista opioide y otra que contenga la sal de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol) y comprimir las dos conjuntamente para formar el comprimido. También es posible obtener comprimidos multicapa de tres o más capas y se pueden formar, por ejemplo, de un modo similar combinando tres o más formulaciones diferentes y a continuación comprimiéndolas.

Las cápsulas también son formas farmacéuticas orales adecuadas, en cuyo caso la sal de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol se puede encapsular en una forma sólida o semisólida (que incluye materiales particulados tales como gránulos, microesferas, polvos o pellets). Las cápsulas adecuadas pueden ser duras o blandas y generalmente están hechas de gelatina, almidón o material celulósico, siendo las cápsulas de gelatina las preferidas. Las cápsulas de gelatina dura de dos piezas preferentemente están selladas, por ejemplo, con bandas de gelatina o similares. Remítase, por ejemplo, a *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, mencionado previamente, que describe materiales y métodos para preparar productos farmacéuticos encapsulados.

Los ejemplos de excipientes incluyen, sin carácter limitante, los seleccionados del grupo constituido por carbohidratos, sales inorgánicas, agentes antimicrobianos, antioxidantes, surfactantes, tampones, ácidos, bases y combinaciones de estos.

En el preparado también puede haber un antioxidante presente. Los antioxidantes se utilizan para prevenir la oxidación, de este modo previenen el deterioro del conjugado o de otros componentes del preparado. Los antioxidantes adecuados para ser utilizados en la presente invención incluyen, por ejemplo, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, bisulfito sódico, formaldehído sulfoxilato sódico, metabisulfito sódico y combinaciones de estos.

Puede haber un surfactante presente como excipiente. Los ejemplos de surfactantes incluyen: polisorbatos, tales como TWEEN 20 y TWEEN 80, y productos PLURONIC tales como F68 y F88 (ambos se pueden adquirir en 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 de este tipo.

Además de la sal de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol, la composición farmacéutica puede comprender un agonista opioide. La cantidad de los agentes activos (es decir, agonista opioide y sal de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol) en la composición variará dependiendo de una serie de factores, pero de forma óptima será una dosis terapéuticamente eficaz de cada agente activo cuando la composición se almacena en una forma farmacéutica unitaria. La dosis terapéuticamente eficaz para cada agente activo se puede determinar experimentalmente mediante la administración repetida de cantidades cada vez mayores del agente activo, con el fin de determinar qué cantidad produce una variable de valoración clínicamente deseada.

En otras realizaciones, la forma farmacéutica unitaria comprenderá la sal de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol y el agonista opioide, donde la sal de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol está presente en una cantidad tal que no tiene lugar una inhibición significativa del efecto analgésico central de dicho opioide cuando se administra la composición a un sujeto.

La cantidad de cualquier excipiente individual en la composición variará dependiendo de la actividad del excipiente y las necesidades particulares de la composición. Habitualmente, la cantidad óptima de cualquier excipiente individual se determina mediante experimentación rutinaria, es decir, preparando composiciones que contengan diferentes cantidades del excipiente (que varían de bajas a altas), examinando la estabilidad y otros parámetros y a continuación determinando el intervalo en el cual se consigue el rendimiento óptimo sin efectos adversos significativos. Los ejemplos de excipientes se describen, por ejemplo, en *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5.<sup>a</sup> edición (editores Rowe *et al.*, American Pharmaceutical Association Publications, Washington D.C., 2005).

En otro aspecto, en la presente se proporciona un método para administrar una composición según se proporciona en la presente a un paciente que padece una afección que responde al tratamiento con un agonista opioide. Preferentemente, este método comprende administrar una forma farmacéutica unitaria según se describe en la presente. El método de administración se puede utilizar para tratar cualquier afección que se pueda remediar o prevenir mediante la administración de un agonista opioide (p. ej., dolor de moderado a grave). Los expertos en la técnica apreciarán qué afecciones se pueden tratar eficazmente con un agonista opioide. La dosis real que se ha de administrar variará dependiendo de la edad, peso y condición general del sujeto, así como también de la gravedad de la afección que se esté tratando, el criterio del profesional sanitario y el agente activo que se esté administrando. Las cantidades terapéuticamente eficaces son conocidas por los expertos en la técnica y/o se describen en la bibliografía y los textos de referencia pertinentes. En general, una cantidad terapéuticamente eficaz variará desde aproximadamente 0.001 mg hasta 100 mg, preferentemente en dosis desde 0.01 mg/día hasta 75 mg/día y, más preferentemente, en dosis desde 0.10 mg/día hasta 50 mg/día.

Se deberá sobreentender que, aunque la invención se haya descrito junto con las realizaciones específicas preferidas de esta, se pretende que la descripción anterior, así como también la parte experimental que sigue a continuación, sean ilustrativas y no limiten el alcance de la invención.

## 6. EJEMPLOS

Métodos y procedimientos. Los reactivos y disolventes que se utilizan a continuación se pueden obtener de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis., EE. UU.). Las soluciones de ácido oxálico se prepararon a partir de ácido oxálico dihidratado. Los análisis químicos y físico-químicos rutinarios se llevaron a cabo siguiendo procedimientos operativos estándar conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, ciertos análisis se realizaron según se describe en los siguientes párrafos.

DRXP. En los experimentos de microplacas que se describen más adelante, los patrones de DRXP se registraron con un difractor D-8 DISCOVER de BRUKER con un SISTEMA DE DETECCIÓN POR DIFRACCIÓN DE ÁREA GENERAL DE BRUKER (GADDS, v. 4.1.20). Se produjo un haz incidente de radiación de CuK utilizando un tubo de foco fino (40 kV, 40 mA), un espejo Goebel y un colimador con dos ranuras de 0.5 mm. Los patrones de difracción se registraron utilizando un detector de área HI-STAR situado a 15 cm de la muestra y se procesaron utilizando GADDS. La intensidad en la imagen GADDS del patrón de difracción se integró utilizando un tamaño de paso de 0.04° 2θ. Antes del análisis, se analizó un patrón de silicio para verificar las posiciones de los picos 111 del Si.

En otros casos, el análisis de DRXP se llevó a cabo con un difractor SRG-3000 de INEL, provisto de un detector curvado sensible a la posición con un intervalo 2θ de 120°. Los datos a tiempo real se registraron utilizando radiación α de CuK con una resolución de 0.03° 2θ. El voltaje y el amperaje del tubo se fijaron a 40 kV y 30 mA, respectivamente. La calibración del instrumento se realizó diariamente utilizando un patrón de referencia de silicio.

En otros casos más, los patrones de DRXP se registraron en un sistema PANALYTICAL X'PERT PRO MPD THETA-THETA (PANalytical B.V., Almelo, Países Bajos) utilizando radiación α de CuK de foco fino largo y una longitud de onda de los rayos X de 1.5418 Å, a 45 kV y 40 mA. Se utilizaron una rendija programable de divergencia y una rendija programable de antidisipación que proporcionaron una longitud de irradiación de 10 mm. Se utilizaron rendijas Soller de 0.02 rad en el recorrido del haz incidente y difractado. Se utilizó una rejilla fija de 20 mm en el recorrido del haz incidente

y se colocó un filtro de níquel frente al detector PIXCEL utilizando 255 canales activos. Se prepararon muestras planas y delgadas sobre placas planas de sílice de ruido de fondo cero utilizando una espátula. Las placas se colocaron en portamuestras y se hicieron rotar en posición horizontal durante la medición. Los patrones de difracción se registraron entre  $2^{\circ}2\theta$  y  $50^{\circ}2\theta$  en un modo de barrido continuo. El tiempo total para un barrido entre  $2$  y  $50^{\circ}2\theta$  fue de aproximadamente 26 minutos. Se registraron seis barridos y se calculó un barrido combinado sumando los diferentes barridos.

CDB. Los análisis de calorimetría diferencial de barrido se llevaron a cabo en un calorímetro diferencial de barrido Q1000 de TA INSTRUMENTS. El instrumento se calibró utilizando indio como material de referencia. La muestra se colocó en una cápsula de CDB de aluminio estándar con una configuración de tapa sin cierre a presión y se registró el peso. La celda de la muestra se equilibró a  $25^{\circ}\text{C}$  y se calentó con una purga de nitrógeno con una tasa de  $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ .

ATG. Los análisis termogravimétricos se llevaron a cabo con un analizador termogravimétrico 2950 de TA INSTRUMENTS. Los patrones de calibración fueron níquel y ALUMEL. Cada muestra se colocó en una cápsula de aluminio y se insertó en el horno. Las muestras se iniciaron a  $25^{\circ}\text{C}$  y se calentaron con una corriente de nitrógeno con una tasa de calentamiento de  $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ .

## 15 6.1 Experimentos a pequeña escala

Los resultados de los siguientes experimentos a pequeña escala ilustran las dificultades de la preparación de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol en forma sólida. En los experimentos a pequeña escala que se explican a continuación, las mezclas de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol y disolvente se prepararon y evaluaron para determinar la formación del sólido en varias condiciones. Se evaluaron posibles contraiones de una serie de ácidos para evaluar si formarían una sal sólida con mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol. Se evaluaron más de 400 combinaciones diferentes de ácido/disolvente en experimentos a pequeña escala. La **Tabla 1** resume los contraiones de ácidos evaluados en los experimentos a pequeña escala. En la **Tabla 1**, los contraiones de ácidos marcados con un superíndice también se evaluaron en experimentos de escalado de la sal. Según se explica en la Sección 6.2 posteriormente, cuando los experimentos a pequeña escala se escalaron a experimentos de mayor escala, solo fue posible aislar las formas sólidas de las sales de tipo fosfato y oxalato.

25 Tabla 1: Ácidos utilizados en los experimentos a pequeña escala de la sal

|                             |                         |                              |                               |
|-----------------------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Acético                     | Gentísico               | Malónico <sup>1</sup>        | Pamoico <sup>1</sup>          |
| Adípico <sup>1</sup>        | Glutárico               | Metanosulfónico <sup>1</sup> | Fosfórico <sup>1</sup>        |
| Bencenosulfónico            | Glicólico               | 1,5-Naftalenodisulfónico     | Piroglutámico                 |
| Benzoico                    | Hexanoico               | 2-Naftalenosulfónico         | Succínico                     |
| Camfórico                   | Hipúrico                | 1-Hidroxi-2-naptoico         | Estearico                     |
| Cítrico                     | Bromhídrico             | 3-Hidroxi-2-naptoico         | Sulfúrico                     |
| Decanoico <sup>1</sup>      | Clorhídrico             | Nicotínico                   | D-Tartárico <sup>1</sup>      |
| Etanosulfónico <sup>1</sup> | $\alpha$ -Cetoglutárico | Octanoico                    | L-Tartárico                   |
| 1,2-Etanodisulfónico        | Maleico <sup>1</sup>    | Orótico                      | Toluenosulfónico <sup>1</sup> |
| Fórmico                     | D-Málico                | Oxálico <sup>1</sup>         | Trifluoroacético              |
| Fumárico <sup>1</sup>       | L-Málico <sup>1</sup>   | Pálmico                      |                               |

<sup>1</sup> Evaluado también en experimentos de escalado de la sal.

Experimento manual #1. Utilizando tecnología MICROSCREEN™ (SSCI, una división de Aptuit, West Lafayette, IN, EE. UU.), las mezclas se prepararon añadiendo un contraión de ácido a una pequeña cantidad de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol en de uno a cinco disolventes (acetona, DCM, EtOAc, MeOH o THF) en pocillos de una microplaca. Las mezclas tenían una relación molar de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol respecto al ácido de 1:1. Se evaluaron trece contraiones de ácidos en al menos uno de los disolventes (p. ej., el ácido piroglutámico se evaluó en MeOH, el ácido benzoico se evaluó en cada uno de los cinco disolventes), donde la mayoría de los contraiones se evaluaron en al menos tres disolventes diferentes. Se observaron soluciones transparentes en cada pocillo después de añadir el contraión, lo cual indica que no se produjo una precipitación inmediata de sólido. Uno de los dos pocillos que contenía la misma combinación de disolvente/contraión se sometió a condiciones de evaporación rápida y el otro pocillo a condiciones de evaporación lenta. En cada pocillo, después de llevar a cabo la evaporación, solo se observaron aceites. Se evaluó un conjunto diferente de contraiones de ácidos en el experimento manual #2 que se describe a continuación.

Experimento manual #2. Se evaluó un conjunto de 13 contraiones de ácidos en un método de microplaca manual utilizando la tecnología MICROSCREEN™ de SSCI, donde los pocillos contenían mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol en uno de los cinco

disolventes siguientes: acetona, EtOAc, MeOH, THF y éter dietílico. Ciertos pocillos de la microplaca que contenían mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol y disolvente no contenían ningún contraíón de ácido añadido. En los pocillos en los que se añadió ácido, cada ácido se evaluó combinado con acetona, MeOH y THF. Algunos ácidos también se añadieron a pocillos que contenían EtOAc o éter. Con la excepción de un pocillo, se observaron soluciones transparentes en los pocillos. La excepción fue una mezcla turbia producida cuando se añadió ácido maleico a un pocillo que contenía éter y mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol. Sin embargo, después de dejar evaporar el contenido de los pocillos, solo se observaron aceites. Posteriormente, se añadió disolvente a cada pocillo y se sonicaron las mezclas. Las mezclas se sonicaron en sesiones de dos segundos y se dejaron reposar durante 50 segundos. Se realizaron un total de 20 ciclos de sonicación. La sonicación no dio como resultado la formación de sólidos. Se dejaron evaporar las mezclas en condiciones de evaporación rápida y, nuevamente, solo se observaron aceites. A continuación, el contenido de la microplaca se sometió a 45 °C al vacío durante aproximadamente 20 horas. Se observó un aceite en cada pocillo, sin embargo, parece ser que en aproximadamente 70 de los 95 pocillos también había pequeñas partículas suspendidas en el aceite. Se analizó toda la placa por DRXP. No se observaron reflexiones cristalinas.

Experimentos automatizados. Se disolvió mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol en metanol para obtener una solución 0.1 M. Se disolvieron ácidos seleccionados en metanol para obtener soluciones 0.1 M. Utilizando microplacas de 96 pocillos preparadas en una plataforma automatizada (Symyx Technologies, Inc., Santa Clara, CA, EE. UU.), se distribuyeron cantidades especificadas de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol y cantidades estequiométricas de contraíón de ácido en aproximadamente 70 pocillos en cada una de las microplacas selladas. El mismo conjunto de 34 ácidos se añadió a los pocillos en cada una de las cuatro microplacas. A continuación, se eliminó el metanol de las microplacas utilizando un evaporador de vacío centrífugo a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Las microplacas se examinaron con un microscopio óptico para determinar la presencia de sólidos. A continuación, se autodispensaron disolventes o mezclas de disolventes seleccionados en los pocillos adecuados de las microplacas.

En las microplacas 1-3, cada ácido se evaluó combinado con al menos un disolvente, mayoritariamente frente a 3 o 4 disolventes seleccionados entre THF, 2-propanol, 1,4-dioxano, propionitrilo, etanol, 1-butanol y metanol. Las microplacas 1-3 se sellaron y se 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 evaporación rápida colocando la microplaca en una vitrina y dejando que se evaporase el disolvente en condiciones ambientales. El contenido de la microplaca 2 se sometió a una evaporación lenta aplicando una cubierta de papel de aluminio con cara adhesiva (un pequeño orificio por pocillo) a la parte superior de la microplaca, colocando la microplaca en una vitrina y dejando que se evaporase el disolvente en condiciones ambientales. El contenido de la microplaca 3 se sometió a sonicación y a continuación se dejó que se evaporase el disolvente en las condiciones de evaporación lenta que se han explicado para la microplaca 2.

En la microplaca 4, los ácidos se evaluaron combinados con 30 µl de disolvente, que era éter isopropílico en un pocillo y, en otro pocillo, acetónitrilo. El contenido de la microplaca 4 se sometió a sonicación y a continuación se sometió a una evaporación lenta, según se ha descrito previamente.

Los pocillos de las microplacas 1-4 se examinaron con un microscopio óptico para determinar la presencia de sólidos. Parece ser que la gran mayoría de los pocillos en las microplacas 1-4 no contenía ninguna forma salina sólida candidata viable. Esta observación también se cumplió para los pocillos que contenían la base libre de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol y disolvente, a los cuales no se había añadido ningún contraíón de ácido. Sin embargo, parece ser que en unos pocos pocillos en los que se había añadido ácido fosfórico, oxálico o pamoico, había sólidos presentes.

Experimentos con 1-propanol, acetato de etilo o THF/agua (9:1). En viales pequeños, se disolvió el aceite de la base libre de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol (100 mg) en 1 ml de 1-propanol, acetato de etilo o THF/agua (9:1). Se añadieron los contraíones a los viales, los cuales se agitaron con barras magnéticas a temperatura ambiente durante al menos una semana. Se observaron los viales de vez en cuando y, si apareció precipitado, se tomó una muestra del vial y se analizó por DRXP. Los estudios de las suspensiones se realizaron en tres series según se presenta en las **Tablas 2-4**. En estas tablas, la expresión "no se observó reacción" se refiere a cualquiera de las siguientes situaciones: material de partida no disuelto, material amorfo o solución transparente; la expresión "solución transparente" se refiere a que no se observaron sólidos y "gel (amorfo)" se refiere a que, aunque se observaron sólidos en la suspensión producida, los sólidos resultaron ser amorfos, según se determinó por DRXP.

**Tabla 2: Resultados utilizando una proporción de ácido:base de 1:1**

| Ácido             | 1-Propanol             | Acetato de etilo       | THF/agua (9:1)        |
|-------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|
| Ácido L-tartárico | No se observó reacción | No se observó reacción | Solución transparente |
| Ácido D-tartárico | Gel (amorfo)           | No se observó reacción | Solución transparente |
| Ácido fumárico    | No se observó reacción | Contraíón              | Solución transparente |
| Ácido maleico     | No se observó reacción | Gel (amorfo)           | Solución transparente |
| Ácido succínico   | No se observó reacción | Contraíón              | Solución transparente |

ES 2 562 643 T3

|   |                        |                        |                       |
|---|------------------------|------------------------|-----------------------|
| Ácido DL-málico                                     | No se observó reacción | Contraión              | Solución transparente |
| Ácido orótico                                       | Contraión              | Contraión              | Contraión             |
| Ácido pamoico                                       | No se observó reacción | Materia pegajosa       | Solución transparente |
| Ácido malónico                                      | No se observó reacción | No se observó reacción | Solución transparente |
| Ácido L-málico                                      | No se observó reacción | No se observó reacción | Solución transparente |
| Ácido D-málico                                      | No se observó reacción | No se observó reacción | Solución transparente |
| Ácido adípico                                       | No se observó reacción | Materia pegajosa       | Solución transparente |
| Ácido cítrico                                       | No se observó reacción | No se observó reacción | Solución transparente |
| Contraión – La forma sólida es el propio contraión. |                        |                        |                       |

**Tabla 3: Resultados utilizando una proporción de ácido:base de 2:1**

| Ácido             | Acetato de etilo                                |
|-------------------|---|
| Ácido L-tartárico | Materia pegajosa                                |
| Ácido D-tartárico | Materia pegajosa                                |
| Ácido fumárico    | Materia pegajosa                                |
| Ácido             | Acetato de etilo                                |
| Ácido maleico     | Solución transparente + partículas individuales |
| Ácido DL-málico   | Precipitado                                     |
| Ácido orótico     | Materia pegajosa                                |
| Ácido pamoico     | Contraión                                       |
| Ácido malónico    | Solución transparente                           |
| Ácido D-málico    | Materia pegajosa                                |
| Ácido adípico     | Precipitado                                     |
| Ácido cítrico     | Materia pegajosa                                |

**Tabla 4**

| Ácido                  | Ácido:base | Acetato de etilo                                |
|------------------------|------------|---|
| 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 transparente                           |
| Ácido fórmico (> 90%)  | 1:1        | Solución transparente                           |
| Ácido metanosulfónico  | 1:1        | Solución transparente                           |
| Ácido bencenosulfónico | 1:1        | Solución transparente + partículas individuales |

| Ácido                          | Ácido:base | Acetato de etilo                          |
|--------------------------------|------------|---|
| Ácido bromhídrico ac. (al 48%) | 1:1        | Precipitado amorfo                        |
| Ácido clorhídrico ac.          | 1:1        | Solución transparente                     |
| 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                                 |

Según se indica en las **Tablas 2-4**, en la mayoría de los viales o bien cristalizó el propio ácido o no hubo cristalización. En algunos viales se formó un gel. En dos de los casos, con ácido D-tartárico y ácido 1,2-etanodisulfónico, se pudo haber formado material cristalino, basándose en la observación con el microscopio, pero se convirtió en un líquido cuando se aisló de las pruebas de escalado.

Después de una semana, se dejó que los viales sin precipitado se evaporasen lentamente. No se observó ninguna fase cristalina, además de la observada con el ácido fosfórico.

Experimentos con la base libre de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol. Se disolvió mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol en cada uno de los disolventes, acetato de etilo, 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. A continuación, las muestras se trataron con sonicación, evaporación, adición de antidisolvente y poniéndolas en el congelador, pero no se obtuvo ningún resultado. La base libre también se evaluó en heptano, tolueno y hexano, dejando que se evaporasen los disolventes, con el resultado de que no se observó cristalización.

Los resultados de los experimentos a pequeña escala indicaron, con diferencia, que la mayoría de las combinaciones de diferentes disolventes, posibles contraiones de ácidos y condiciones evaluadas no producirían una forma sólida de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol. Unos pocos ácidos, al menos en ciertas combinaciones, sugirieron que se podría obtener una forma salina sólida. Estos ácidos se evaluaron en experimentos de escalado para determinar su potencial a la hora de formar una forma salina sólida de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol.

## 6.2 Experimentos de escalado

Se seleccionaron varios ácidos, incluidos el ácido adípico, decanoico, fumárico, maleico, malónico, matanosulfónico, oxálico, pamoico, fosfórico y toluenosulfónico, para los intentos de escalado con el fin de producir sales de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol en una cantidad de aproximadamente 30 mg cada una. Los disolventes utilizados 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 mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol y ácido en el disolvente proporcionó una solución transparente. Algunas excepciones fueron, por ejemplo, cuando las mezclas incluyeron ácido L-málico o ácido malónico y EtOAc, tolueno-ácido sulfónico y hexanos, y ácido oxálico en algunos disolventes. Las mezclas se sometieron a varias condiciones con la intención de fomentar la producción de un precipitado, las cuales se describen brevemente en los siguientes párrafos.

Enfriamiento de choque — Se filtraron soluciones saturadas a través de un filtro de nailon de 0.2 µm en un vial. A continuación, los viales se dejaron a temperatura ambiente o se colocaron en el refrigerador.

Evaporación rápida — Las soluciones se sonicaron entre las adiciones de alícuotas para fomentar la disolución. Una vez que la mezcla se disolvió, a juzgar por una inspección visual, la solución se filtró a través de un filtro de nailon de 0.2 µm. Se dejó que la solución filtrada se evaporase a temperatura ambiente en un vial sin tapa.

Enfriamiento lento — Se filtraron soluciones saturadas a través de un filtro de nailon de 0.2 µm en un vial. Los viales en los que no había sólidos presentes, o si se consideró que la cantidad de sólidos era demasiado pequeña para el análisis de DRXP, se colocaron en un refrigerador. Tras la refrigeración, los viales en los que no se observaron sólidos se colocaron 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 los experimentos a pequeña escala insinuaron que los ácidos maleico, pamoico, D-tartárico y 1,2-etanodisulfónico podrían formar formas salinas sólidas, en los experimentos de escalado solo se obtuvo un aceite con estos posibles contraiones de ácidos o, cuando se obtuvo un precipitado, este se disolvió o fundió cuando se aisló. No fue posible registrar la DRXP ni confirmar la formación de la sal para estos posibles contraiones de ácidos.

Los resultados de los experimentos de escalado de la sal fueron que, de entre los posibles contraiones de ácidos evaluados, solo los ácidos fosfórico y oxálico proporcionaron una forma sólida que pudo ser caracterizada. Se realizaron experimentos para determinar preparaciones ilustrativas de formas salinas sólidas de tipo fosfato y oxalato, que se presentan a continuación, junto con una caracterización de cada una de las formas sólidas producidas.

### 6.3 Preparación y caracterización de formas sólidas de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol

Los siguientes ejemplos proporcionan preparaciones ilustrativas y una caracterización de formas salinas de tipo fosfato y oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol.

#### 6.3.1 Forma salina sólida de tipo fosfato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol

5 Se obtuvo una única forma salina sólida de tipo fosfato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol utilizando los siguientes procedimientos.

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

10 Método de etanol/MTBE. En una serie de preparaciones diferentes, se disolvió mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol en etanol y MTBE, y a continuación se le añadió ácido fosfórico disuelto en MTBE. Se dejó que las soluciones se evaporasen, lo cual, en algunas de las preparaciones, proporcionó cierta cantidad de sal cristalina de tipo fosfato. En otras preparaciones se formó un aceite, que puede deberse al hecho de añadir la solución de ácido fosfórico demasiado rápido. Utilizando los cristales de estas preparaciones como núcleos de cristalización, se llevaron a cabo los siguientes pasos para preparar la sal cristalina de tipo fosfato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol: (1) se disolvió la base libre (1 gramo) en 2 volúmenes relativos de etanol (2 ml) a 20 °C; (2) se añadieron 8 vol. rel. (8 ml) de MTBE a la solución; (3) se preparó una solución de ácido fosfórico disolviendo 1.01 eq. de ácido fosfórico (al 99% p/p) en 10 vol. rel. de MTBE (10 ml); (4) se añadió un 3% de la solución de ácido fosfórico (0.3 vol. rel.) a la solución de base libre durante 10 minutos a 20 °C; (5) se añadieron los núcleos de cristalización (1% p/p) y se dejó reposar la solución durante al menos 30 minutos; (6) la solución de ácido fosfórico remanente se añadió durante 5 horas; (7) la solución se enfrió hasta 10 °C durante 2 horas y se mantuvo a esta temperatura durante al menos 12 horas; (8) a continuación se filtró la suspensión; (9) el material sólido se lavó con 10 vol. rel. de MTBE y se secó al vacío a 20 °C. El rendimiento fue de aproximadamente un 90%. Este método se escaló hasta 10 L utilizando aproximadamente 400 gramos de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol y se obtuvo un rendimiento de un 94%.

25 Caracterización en estado sólido del fosfato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol. Es una sal 1:1 y solo se ha observado una modificación cristalina. La cristalinidad de la sal es buena, según se muestra por DRXP (**Figura 1**). Los datos del patrón de DRXP se proporcionan en la **Tabla 5**.

**Tabla 5: Valores de DRXP de la sal de tipo fosfato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol**

| Ángulo 2θ,° | Valor d,<br>Å | Intensidad relativa,<br>% |   |
|-------------|---------------|---------------------------|---|
| 4.20        | 21.0          | 40                        | f |
| 7.29        | 12.1          | 25                        | f |
| 8.42        | 10.5          | 10                        | m |
| 9.03        | 9.8           | 5                         | d |
| 10.83       | 8.2           | 15                        | m |
| 11.13       | 7.9           | 40                        | f |
| 11.63       | 7.6           | 25                        | m |
| 13.71       | 6.5           | 65                        | f |
| 14.58       | 6.1           | 45                        | m |
| 14.96       | 5.9           | 30                        | m |
| 16.59       | 5.3           | 100                       | f |
| 17.18       | 5.2           | 30                        | m |
| 17.62       | 5.0           | 35                        | m |
| 18.37       | 4.83          | 70                        | f |
| 19.55       | 4.54          | 30                        | d |
| 20.94       | 4.24          | 75                        | f |

|       |      |    |   |
|-------|------|----|---|
| 21.73 | 4.09 | 35 | d |
| 22.14 | 4.02 | 35 | d |
| 22.34 | 3.98 | 35 | d |
| 23.38 | 3.81 | 70 | f |
| 23.75 | 3.75 | 60 | f |
| 24.47 | 3.64 | 30 | d |
| 24.87 | 3.58 | 30 | d |
| 25.20 | 3.53 | 25 | d |
| 26.64 | 3.35 | 45 | m |
| 28.61 | 3.12 | 45 | m |

5 Según se determinó por CDB, el inicio de la fusión de la sal de tipo fosfato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol tiene lugar a 107.3 °C y el calor de fusión es de 33.3 J/g, aunque el pico es ancho. La curva isoterma de la SDV muestra una captación de humedad continua (exponencial) desde el inicio. La curva de desorción es parecida a la curva de adsorción (no hay histéresis). La microscopía electrónica de barrido indicó que el sólido está compuesto por agujas pequeñas agregadas.

Cuando se analizó por RMN, se observó que los desplazamientos químicos en los espectros de <sup>1</sup>H-RMN en solución eran coherentes con la formación de la sal. La RMN de protón con un patrón interno (formiato de sodio) indicó que la sal de tipo fosfato es una sal de tipo monofosfato (1:1) no solvatada. A continuación se resumen las asignaciones de RMN para la sal de tipo fosfato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol.

10 <sup>1</sup>H RMN, ppm (multiplicidad, número de H, constantes de acoplamiento en Hz cuando proceda): 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).

15 <sup>13</sup>C RMN, 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 (múltiples señales), 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.

### 6.3.2 Formas salinas sólidas de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol

Los siguientes ejemplos describen la preparación y caracterización de formas salinas de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol en estado sólido.

20 Forma A. En los experimentos de escalado, resumidos en la Sección 6.2 previamente, se observó que una combinación de ácido oxálico y EtOAc proporcionó un sólido blanco que parecía ser higroscópico, el cual se volvió líquido al filtrarlo por absorción de humedad. El sólido se aisló con éxito cuando se filtró en atmósfera de nitrógeno anhidro y se caracterizó por DRXP según se presenta en la **Figura 2**. Esta forma se denominó "Forma A" sólida de la sal de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol.

25 Forma B. En los experimentos de escalado, resumidos en la Sección 6.2 previamente, se observó que las combinaciones de ácido oxálico con IPE o con MTBE producían un sólido blanco. Estas observaciones se reprodujeron cuando las cantidades de 30 mg previamente utilizadas (remítase a la Sección 6.2 previamente) se escalaron hasta las cantidades indicadas en la **Tabla 6**. La DRXP y otros análisis, que se discuten a continuación, confirmaron que la forma sólida de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol obtenida a partir de las combinaciones que se proporcionan en la **Tabla 6** era una forma, denominada "Forma B", diferente de la Forma A producida con la combinación de ácido oxálico y EtOAc.

30 **Tabla 6: Producción de la Forma B de la sal de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol en estado sólido**

| Disolvente | Escala aproximada          | Descripción   | Resultado de DRXP |
|------------|----------------------------|---------------|-------------------|
| IPE        | 150 mg                     | Sólido blanco | Forma B           |
|            | 1.5 g (92% de rendimiento) | Sólido blanco | Forma B           |

| Disolvente | Escala aproximada                | Descripción   | Resultado de DRXP |
|------------|----------------------------------|---------------|-------------------|
| MTBE       | 2.2 g<br>(84% de<br>rendimiento) | Sólido blanco | Forma B           |

Utilizando pequeñas cantidades de la Forma B de la sal de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol de preparaciones tales como las resumidas en la **Tabla 6** como núcleos de cristalización, la Forma B se obtuvo siguiendo estos pasos: (1) disolver la base libre (1 gramo) en 2 volúmenes relativos de etanol (2 ml) a 20 °C; (2) añadir 8 vol. rel. (8 ml) de MTBE a la solución; (3) disolver 1.01 equivalentes de ácido oxálico (al 98%) en 10 vol. rel. de MTBE (10 ml); (4) añadir un 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) añadir un 1% p/p de núcleos de cristalización y esperar durante al menos 30 minutos; (5) iniciar la adición de la solución de ácido remanente durante 2 h; (6) después de dejar reposar adicionalmente durante al menos 2 h, filtrar la suspensión; (7) lavar con 10 vol. rel. de MTBE; y (8) secar al vacío a 20 °C. Utilizando el mismo método, la Forma B escalada se obtuvo con un rendimiento de un 93%, con la formación de aproximadamente 400 gramos de sal de tipo oxalato.

En otro ejemplo, la Forma B se produjo siguiendo estos pasos: (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 (al 98%) en 11 volúmenes relativos (4400 ml) de acetato de etilo; (3) añadir un 60% de la solución de ácido oxálico a la solución de base libre durante aproximadamente 30 minutos a 20 °C; (4) añadir un 1% p/p de núcleos de cristalización y esperar durante al menos 30 minutos; (5) iniciar la adición de la solución de ácido remanente durante 2 h a 20 °C; (6) enfriar hasta 10 °C durante 1 h; (7) después de dejar reposar adicionalmente durante al menos 1 h, filtrar la suspensión; (8) lavar con una mezcla de acetonitrilo (1 vol. rel., 400 ml) y acetato de etilo (5.5 vol. rel., 2200 ml) a 10 °C; (9) lavar con 2.5 vol. rel. (1000 ml) de acetato de etilo a 20 °C; (10) secar al vacío a 40 °C.

La cristalinidad de la sal fue buena, según se demostró por DRXP (**Figura 3**). Los datos del patrón de DRXP para la Forma B se proporcionan en la **Tabla 7**.

**Tabla 7: Valores de DRXP para la Forma B de la sal de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol**

| Ángulo 2θ, ° | Valor d, Å | Intensidad relativa, % |   |
|--------------|------------|------------------------|---|
| 6.72         | 13.2       | 100                    | f |
| 7.35         | 12.0       | 5                      | d |
| 9.13         | 9.7        | < 5                    | d |
| 9.37         | 9.4        | < 5                    | d |
| 10.72        | 8.3        | < 5                    | d |
| 10.82        | 8.2        | < 5                    | d |
| 11.24        | 7.9        | 10                     | m |
| 12.02        | 7.4        | 5                      | d |
| 12.65        | 7.0        | 5                      | m |
| 13.44        | 6.6        | 40                     | f |
| 14.72        | 6.0        | 10                     | m |
| 15.61        | 5.7        | 15                     | m |
| 15.95        | 5.6        | 10                     | d |
| 16.53        | 5.4        | 5                      | d |
| 17.01        | 5.2        | 15                     | m |
| 17.22        | 5.1        | 10                     | d |

## ES 2 562 643 T3

|              |               |                           |   |
|--------------|---------------|---------------------------|---|
| 17.34        | 5.1           | 20                        | m |
| 18.06        | 4.91          | 5                         | d |
| 18.25        | 4.86          | 5                         | d |
| 18.56        | 4.78          | 5                         | d |
| 18.86        | 4.71          | 5                         | d |
| 19.81        | 4.48          | 10                        | d |
| 19.98        | 4.44          | 25                        | m |
| 20.21        | 4.39          | 100                       | f |
| 21.33        | 4.17          | 10                        | d |
| 21.75        | 4.09          | 10                        | d |
| 22.50        | 3.95          | 35                        | m |
| Ángulo 2θ, ° | Valor d,<br>Å | Intensidad relativa,<br>% |   |
| 22.72        | 3.91          | 10                        | d |
| 22.93        | 3.88          | 40                        | m |
| 24.14        | 3.69          | 5                         | d |
| 24.53        | 3.63          | 50                        | m |
| 25.99        | 3.43          | 30                        | m |
| 27.07        | 3.29          | 5                         | d |
| 28.40        | 3.14          | 15                        | d |
| 29.64        | 3.01          | 5                         | d |

Otros análisis de la Forma B por CDB mostraron un pico endotérmico agudo a 92.5 °C ( $\Delta H$  es 96.1 J/g), que se confirmó que correspondía al producto fundido por microscopía en caliente.

5 La captación de humedad por SDV mostró una pequeña captación por debajo de un 70% de humedad relativa (HR). Por encima de un 70% de HR, hay captación de humedad que indica deliquesencia. Se produjo histéresis durante la desorción.

El análisis termogravimétrico presentó una pérdida de peso despreciable (~0.3%) hasta 90 °C. La visualización por microscopía electrónica de barrido indicó que el material aislado está compuesto por agregados de pequeñas placas cristalinas delgadas.

10 Cuando se analizó por RMN, se observó que los desplazamientos químicos en los espectros de <sup>1</sup>H-RMN en solución eran coherentes con la formación de la sal. La RMN de protón con un patrón interno (formiato de sodio) indicó que la Forma B es una sal de tipo monooxalato (1:1) no solvatada. A continuación se resumen las asignaciones de RMN para la sal de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol.

15 <sup>1</sup>H RMN, ppm (multiplicidad, número de H, constantes de acoplamiento en Hz cuando proceda): 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).

<sup>13</sup>C RMN, 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 (múltiples señales), 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.

### 20 6.4 Estudios de estabilidad para la Forma B de la sal de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol

Se evaluó la estabilidad de la Forma B de la sal de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol en diferentes condiciones de almacenamiento, almacenando muestras individuales a una temperatura comprendida entre aproximadamente 5 °C y

aproximadamente 70 °C, con diferente humedad relativa ("HR"), durante 2 o 4 semanas, utilizando botellas no selladas sin antioxidantes añadidos. Después del almacenamiento, las muestras se inspeccionaron visualmente, su forma en estado sólido se analizó por DRXP y a continuación se analizó químicamente por cromatografía de gases/espectrometría de masas tándem (muestras de partida) o cromatografía líquida/espectrometría de masas tándem (todas las demás muestras) para determinar las impurezas, incluido el glicidaldehído, según se resume en la **Tabla 8**. En la **Tabla 8**, las concentraciones de glicidaldehído, un producto de degradación oxidativa de la base libre de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol, se proporcionan en partes por millón (ppm).

**Tabla 8:**

**Estabilidad de la Forma B de la sal de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol en comparación con la base libre de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol**

| Condición, periodo de tiempo | Aspecto                      | Impurezas orgánicas (% de área) | DRXP      | Glicidaldehído (ppm) |
|------------------------------|------------------------------|---------------------------------|-----------|----------------------|
| <b>Sal de tipo oxalato</b>   |                              |                                 |           |                      |
| Sal, 0 semanas               | Polvo blanco                 | 1.74                            | Forma B   | < 0.2                |
| 25 °C, 60% de HR, 2 semanas  | Polvo blanco                 | 1.63                            | Forma B   | < 5                  |
| 25 °C, 60% de HR, 4 semanas  | Polvo blanco                 | 1.62                            | Forma B   | < 5                  |
| 40 °C, 75% de HR, 2 semanas  | Líquido amarillo pálido      | 1.60                            | (líquido) | < 5                  |
| 40 °C, 75% de HR, 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                  |
| <b>Base libre</b>            |                              |                                 |           |                      |
| 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 de la **Tabla 8** indican que, con una humedad relativa elevada (un 75% de HR), la sal licua, lo cual, de forma coherente con el análisis de SDV de la Forma B (remítase a la subsección 6.3.2 previamente), probablemente es debido a la captación de humedad. No se observó que las impurezas asociadas a la sal aumentaran. A diferencia de la base libre, en la cual la concentración de glicidaldehído aumentó de 1.6 ppm a aproximadamente 440 ppm cuando se almacenó a 40 °C, el glicidaldehído se mantuvo por debajo de 5 ppm en todas las muestras de la sal. No se observó ningún cambio de la forma en estado sólido con el tiempo para ninguna de las muestras en polvo.

### 6.5 Formulaciones farmacéuticas ilustrativas

A continuación se proporcionan formulaciones farmacéuticas teóricas que comprenden la Forma B sólida de la sal de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol para administración oral.

Formulación ilustrativa de cápsulas para administración oral. Se mezclan los siguientes ingredientes: 30 mg de la Forma B de la sal de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-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, y se introducen en una cápsula de gelatina de acuerdo con la preparación convencional de cápsulas conocida por los expertos en la técnica para obtener una cápsula.

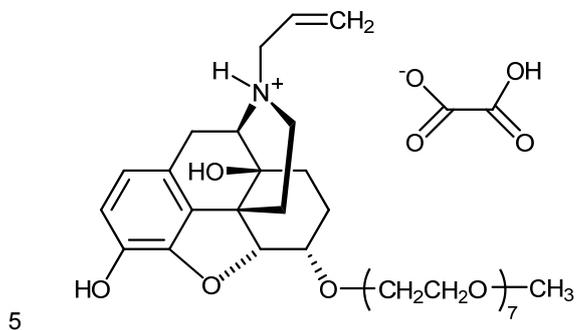
## ES 2 562 643 T3

Los expertos en la técnica esperan que tengan lugar modificaciones y variaciones del contenido expuesto en los ejemplos ilustrativos anteriores. Solo las limitaciones que aparecen en las reivindicaciones adjuntas deben ser consideradas para cualquier invención reivindicada.

## REIVINDICACIONES

1. Una sal cristalina de tipo oxalato de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol.

2. Un método para producir una sal de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol, donde la sal comprende especies iónicas de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol y ácido oxálico con la siguiente fórmula:



comprendiendo el método:

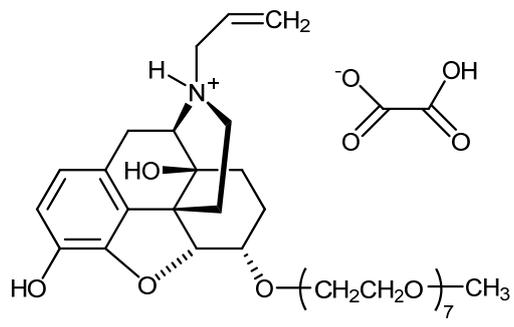
disolver la base libre de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol en 2 volúmenes relativos de acetonitrilo;

añadir 3 equivalentes de agua a la solución de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol disuelto;

10 añadir ácido oxálico en acetato de etilo al mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol disuelto durante un periodo de al menos 2 horas para producir una suspensión; y

filtrar la suspensión para obtener la sal de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol en forma sólida.

3. Un método para producir una sal de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol, donde la sal comprende especies iónicas de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol y ácido oxálico con la siguiente fórmula:



comprendiendo el método:

disolver la base libre de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol en 2 volúmenes relativos de etanol;

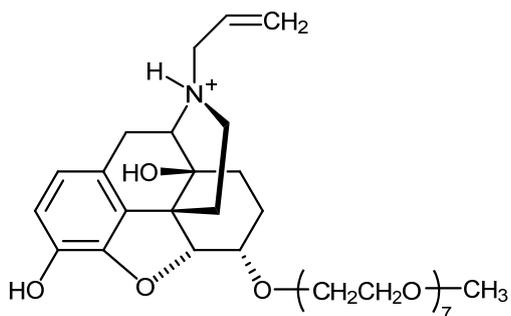
añadir 8 volúmenes relativos de éter *t*-butil metílico a la solución de mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol disuelto;

añadir ácido oxálico en éter *t*-butil metílico al mPEG<sub>7</sub>-O-naloxol disuelto durante un periodo de al menos 2 horas para producir una suspensión; y

20 filtrar la suspensión para obtener la sal de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol en forma sólida.

4. Una sal de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol preparada de acuerdo con el método de la reivindicación 2.

5. Una sal de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol, donde el conjugado de naloxol-polietilenglicol tiene la siguiente fórmula:



6. La sal de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol de la reivindicación 5, donde la sal está en una forma cristalina sustancialmente pura.
- 5 7. La sal de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol de la reivindicación 5, donde la forma cristalina presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma A sustancialmente como el que se muestra en la Figura 2.
8. La sal de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol de la reivindicación 6, donde la forma cristalina presenta valores  $d$  (Å) de los picos de difracción de rayos X en polvo 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.
- 10 9. La sal de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol de la reivindicación 8, donde los valores  $d$  (Å) de los picos de difracción de rayos X en polvo 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.
10. La sal de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol de la reivindicación 6, donde la forma cristalina presenta picos de ángulo  $2\theta$  (grados) de la difracción de rayos X en polvo de la Forma B en: 6.72; 11.24; 12.65; 13.44; 15 14.72; 15.61; 17.01; 17.34; 19.98; 20.21; 22.50; 22.93; 24.53 y 25.99.
11. La sal de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol de la reivindicación 6, que tiene una pureza de al menos aproximadamente un 90%.
12. La sal de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol de la reivindicación 6, donde la sal presenta un único pico endotérmico en la calorimetría diferencial de barrido entre temperatura ambiente y aproximadamente 150 °C, donde el máximo del único pico endotérmico se encuentra entre aproximadamente 91 °C y aproximadamente 94 °C.
- 20 13. Una composición farmacéutica que comprende la sal de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol de la reivindicación 6 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13 formulada para la administración oral a un sujeto.

Figura 1

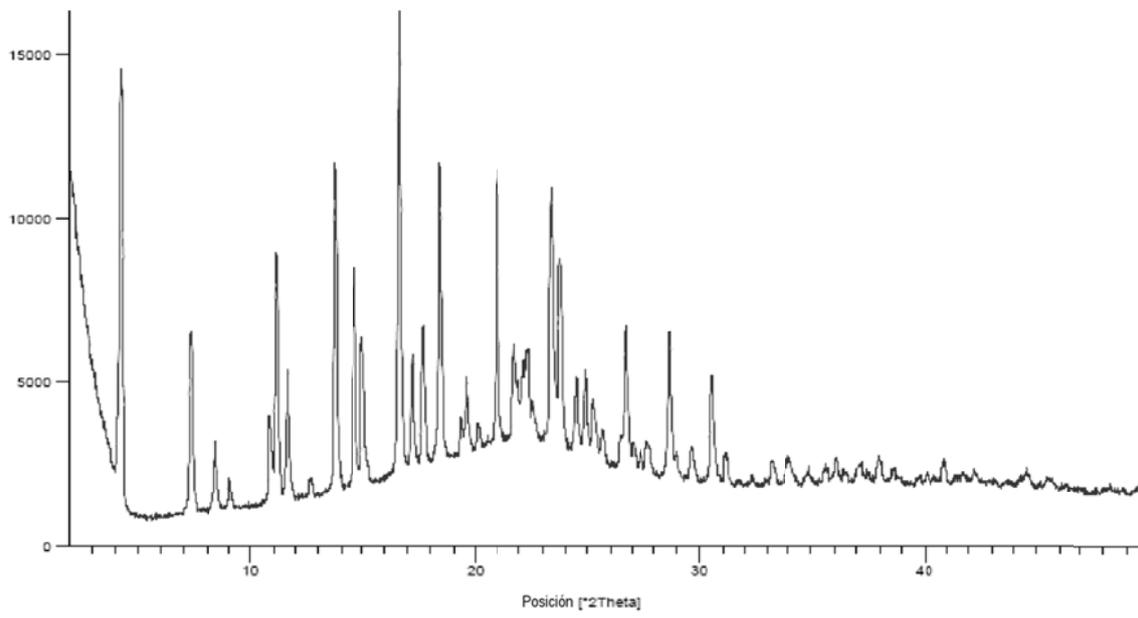


Figura 2

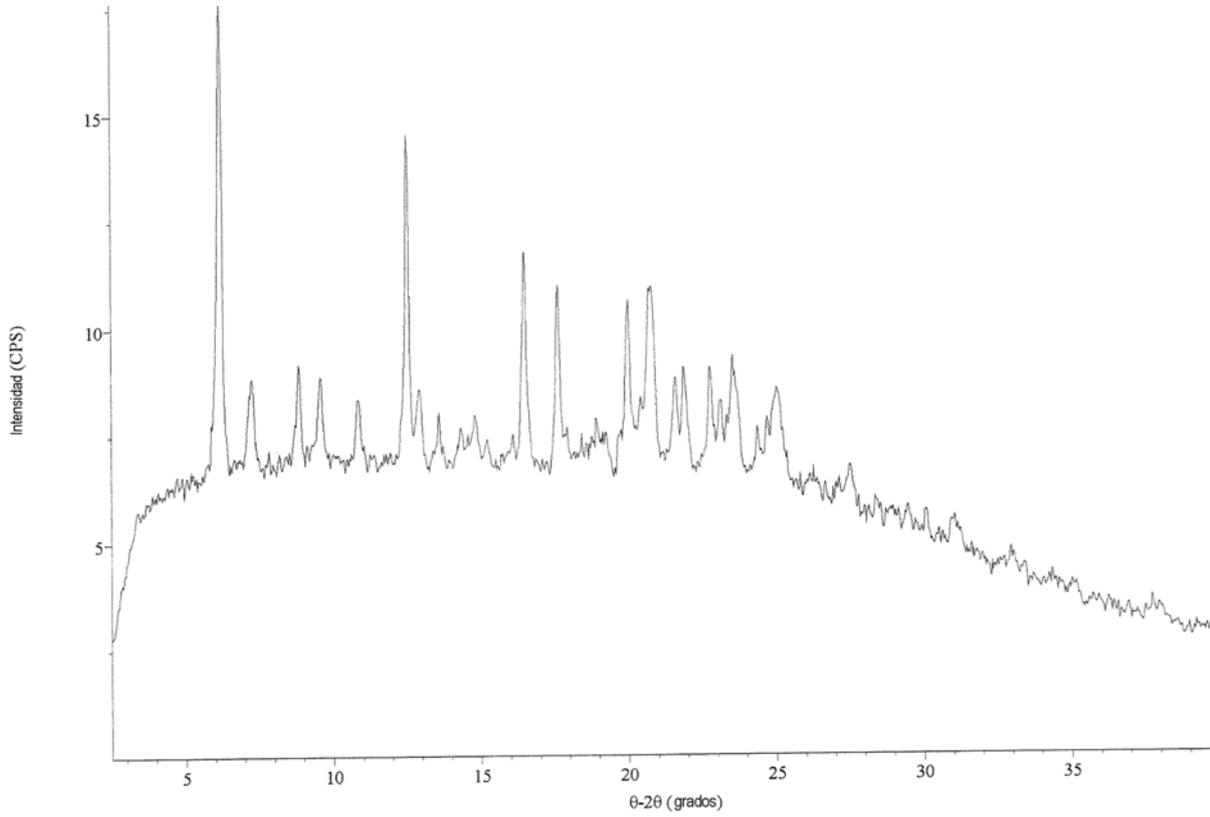


Figura 3

