

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 689**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/28**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.10.2013 PCT/US2013/067273**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.05.2014 WO14070745**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2013 E 13796178 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017 EP 2914599**

54 Título: **Forma salina de alfa-6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida como antagonista opiode y usos de la misma**

30 Prioridad:

**30.10.2012 US 201261720259 P**  
**15.03.2013 US 201361791894 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.01.2018**

73 Titular/es:

**NEKTAR THERAPEUTICS (100.0%)**  
**455 Mission Bay Boulevard South, Suite 100**  
**San Francisco, CA 94158, US**

72 Inventor/es:

**ANDRES, PATRICIA;**  
**DATAR, YOGESH;**  
**GADIRAJU, RAMAKRISHNA;**  
**KOWALCZYK, BRUCE, ANDREW;**  
**KUKLIS, GABRIEL, CHRISTIAN;**  
**MIRMEHRABI, MAHMOUD y**  
**PASCHALIDES, NICHOLAS**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 651 689 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

Forma salina de alfa-6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida como antagonista opiode y usos de la misma

5 Se describen en el presente documento las formas sólidas de determinados antagonistas opioides. Se describen también en el presente documento los métodos de preparar las formas sólidas, los métodos de utilizar las formas sólidas, y las composiciones farmacéuticas que comprenden las formas sólidas.

10 El dolor es el efecto secundario más común para que los pacientes busquen atención médica. Los analgésicos opioides se han considerado desde hace mucho tiempo la mejor opción para tratar el dolor eficazmente. Aunque útiles para gestionar y tratar el dolor, muchos opioides están asociados con graves efectos secundarios en el sistema nervioso central (SNC). Dichos efectos secundarios incluyen, aunque no de forma limitativa, depresión respiratoria, sedación, y propensión al uso indebido. El riesgo de uso indebido y sobredosis es elevado, dado que algunos organismos de los Estados Unidos, incluyendo el Centro para el control de enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés), la Food and Drug Administration (Oficina federal estadounidense de alimentos y fármacos), y la Casa Blanca, consideran que la prescripción de analgésicos opioides está en el centro de una crisis de salud pública en los Estados Unidos. El CDC Mortality and Morbidity Report (13 de enero, 2012), vol. 61, n.º 1, págs. 10-13.

20 En un intento de abordar los efectos secundarios del SNC asociados con los opioides, se han desarrollado determinados agonistas de opioides. publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2010/0048602; publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2011/0237614; publicación de solicitud de patente de estados unidos N.º 2012/0184581, y la publicación de solicitud de patente de estados unidos n.º 2013/0023553. Se cree que estos compuestos mantienen propiedades analgésicas a la vez que penetran en el SNC a una velocidad más lenta que los opioides existentes. En concreto, se cree que estos compuestos actúan como agonistas mu opioides.

30 En parte movilizandolos estos agonistas opioides presentándolos como un fármaco candidato, es importante comprender que dichos compuestos existen en formas sólidas. Una forma sólida de una sustancia farmacológica es frecuentemente ventajosa cuando se desarrolla y formula un producto farmacológico. Cuando menos, una forma sólida puede ayudar a facilitar la manipulación del producto farmacológico y, en determinados casos, proporcionar propiedades ventajosas sobre la forma no sólida. Muchas veces, por ejemplo, la estabilidad de una forma sólida está aumentada sobre la forma líquida. Actualmente,  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona en la forma de base libre existe como un líquido viscoso y no se ha preparado como forma sólida hasta la fecha. Aunque la forma líquida puede ser utilizable, sería claramente deseable tener una forma de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida disponible, ya que estas formas pueden tener propiedades fisicoquímicas que se pueden utilizar ventajosamente en el procesamiento farmacéutico y en las composiciones farmacéuticas.

40 Se proporcionan en el presente documento formas salinas de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona, donde la forma sólida es un fosfato o una forma salina sólida de D-tartrato.

En determinadas realizaciones, se proporcionan en el presente documento métodos para preparar las formas salinas sólidas de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona de la invención.

45 En determinadas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica comprende al menos una forma salina de la  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida de la invención y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Se describe un método para preparar un sólido de flujo libre que comprende un antagonista opiode.

50 En determinadas realizaciones, se proporciona la forma salina sólida de la invención para su uso en un método para tratar el dolor en un paciente, comprendiendo el método administrar una forma salina de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida de acuerdo con la invención.

55 En determinadas realizaciones, se proporciona la forma salina sólida de la invención para su uso en un método para tratar el dolor en un paciente, comprendiendo el método administrar una composición farmacéutica que comprende al menos una forma salina de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida de la invención y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

## Breve descripción de los dibujos

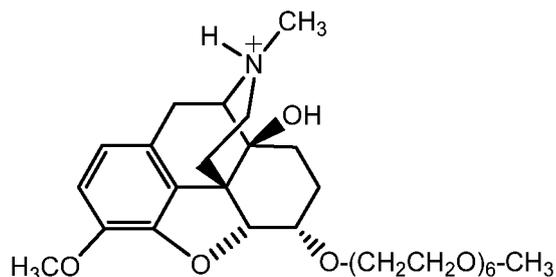
60 La **Figura 1** es un modelo de XRPD (difracción de rayos X en polvo) para la sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida preparada de acuerdo con el Ejemplo 1.

65 La **Figura 2** es una RMN 1H de la sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, tomada en DMSO.



que, a menos que se indique otra cosa o sea evidente a partir del contexto donde se utiliza, significa en su forma de base libre. Una sal de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona, como entiende una persona experta en la técnica, es una forma iónica de la  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona que existe como un contraión producido a partir de, en este caso, un ácido. El contraión producido a partir del ácido se denomina de forma diversa en el presente documento como "contraión ácido" o "contraión". Cuando, por ejemplo, el contraión ácido es ácido fosfórico, la sal de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona es una sal de fosfato o una sal de ácido fosfórico. Cuando, por ejemplo, el contraión ácido es ácido D-tartárico, la sal de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona es una sal de ácido D-tartárico o una sal de D-tartrato.

Aunque sin pretender estar limitado a teoría o mecanismo alguno, se cree que una especie iónica de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona puede incluir especies donde el nitrógeno acepta un protón, que tiene la fórmula:



Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique otra cosa, los términos "alrededor de" y "aproximadamente", cuando se usan en relación con dosis, cantidades, o porcentajes en peso de ingredientes de una composición o una dosificación de, significan una dosis, cantidad, o porcentaje en peso reconocida por las personas normalmente expertas en la técnica para proporcionar un efecto farmacológico equivalente al obtenido a partir de la dosis, cantidad, o porcentaje en peso especificados. Específicamente, los términos "alrededor de" y "aproximadamente", cuando se usan en este contexto, se refieren a una dosis, cantidad, o porcentaje en peso comprendida en el 15%, en el 10%, en el 5%, en el 4%, en el 3%, en el 2%, en el 1%, o en el 0,5% de la dosis, cantidad, o porcentaje en peso especificados.

Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique otra cosa, los términos "alrededor de" y "aproximadamente", cuando se usan en relación con un valor numérico o intervalo de valores que se proporciona para describir una forma sólida concreta, *por ejemplo*, una temperatura o intervalo de temperaturas específico, tal como, por ejemplo, que describe una fusión, deshidratación, desolvatación o transición vítrea; un cambio de masa, tal como, por ejemplo, un cambio de masa como una función de la temperatura o la humedad; un contenido de disolvente o agua, en términos de, por ejemplo, masa o porcentaje; o una posición de un pico, tales como por ejemplo, en el análisis mediante, por ejemplo, calorimetría de barrido diferencial (DSC), análisis termogravimétrico (TGA), o difracción de rayos X en polvo (XRPD); indica que el valor o intervalo de valores puede desviarse en una medida considerada razonable por un experto en la materia aunque describiendo todavía la forma sólida concreta. Específicamente, los términos "alrededor de" y "aproximadamente", cuando se usan en este contexto, indican que el valor numérico o intervalo de valores puede variar en un 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, o 0,1% del valor o intervalo indicado aunque describiendo todavía la forma sólida concreta.

El término "forma sólida" se refiere a la forma de un compuesto químico, incluyendo una sal de este compuesto (por ejemplo, una forma salina sólida), que existe como un sólido. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, formas cristalinas, formas cristalinas desordenadas, formas mesofásicas, y formas amorfas.

El término "amorfo" o "forma amorfa" pretende indicar que la sustancia, componente, o producto en cuestión no es sustancialmente cristalino, como se determina, por ejemplo, mediante XRPD o donde, por ejemplo, la sustancia, componente, o producto en cuestión, no es birrefringente cuando se revisa microscópicamente. En determinadas realizaciones, una muestra que comprende una forma amorfa de una sustancia puede estar sustancialmente exenta de otras formas amorfas y/o formas cristalinas.

El término "forma cristalina" o "forma de cristal" se refiere a una forma sólida cristalina de un compuesto químico, incluyendo, aunque no de forma limitativa, una forma de cristal de componente único o una forma de cristal de componente múltiple, *por ejemplo*, a polimorfo de un compuesto; o un solvato, un hidrato, un clatrato, un cocrystal, una sal de un compuesto, formas cristalinas desordenadas, o un polimorfo de las mismas. "Formas de cristales" y los términos relacionados en el presente documento se refieren a las diversas modificaciones cristalinas de una sustancia dada, incluyendo, aunque no de forma limitativa, polimorfos, solvatos, hidratos, cocrystal, y otros complejos moleculares, así como sales, solvatos de sales, hidratos de sales, otros complejos moleculares de sales, y los polimorfos de los mismos. Las formas de cristal de una sustancia se pueden obtener mediante numerosos métodos, como se conoce en la técnica. Dichos métodos incluyen, aunque no de forma limitativa, recristalización por fusión, enfriamiento por fusión, recristalización en disolvente, recristalización en espacios confinados tales como, *por ejemplo*, nanoporos o capilares, recristalización sobre superficies o moldes tales como, *por ejemplo*, sobre polímeros, recristalización en presencia de aditivos, tal como, por ejemplo, contramoléculas de cocrystal,

desolvatación, deshidratación, evaporación rápida, enfriamiento rápido, enfriamiento lento, difusión de vapor, sublimación, cristalización con reacción, adición de antidisolvente, molienda y molienda con goteo de disolvente.

5 El término "mesofásico" o "forma mesofásica" se refiere a una forma de un compuesto químico que está en un estado intermedio entre sólido y líquido.

El término "sólido cristalino desordenado" se refiere a una forma sólida que tiene las características de un cristal pero que carece del orden de largo alcance de un material puramente cristalino.

10 Las técnicas para caracterizar formas sólidas y formas amorfas incluyen, aunque no de forma limitativa, análisis termogravimétrico (TGA), análisis del punto de fusión, calorimetría de barrido diferencial, espectroscopía vibratoria, por ejemplo, espectroscopía infrarroja (IR) y espectroscopía Raman, RMN en estado sólido, difracción de rayos X en polvo, microscopía óptica, microscopía óptica de pletina caliente, microscopía electrónica de barrido (SEM), cristalografía electrónica y análisis cuantitativo, análisis del tamaño de partículas (PSA), análisis del área superficial, estudios de solubilidad y estudios de disolución.

15 Tal como se usa en el presente documento y salvo que se indique otra cosa, el término "hidrato" significa un compuesto una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida mediante fuerzas intermoleculares no covalentes. Tal como se usa en el presente documento y salvo que se indique otra cosa, el término "solvato" significa un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de disolvente con un compuesto proporcionado en el presente documento. El término "solvato" incluye hidratos (por ejemplo, monohidrato, dihidrato, trihidrato y tetrahidrato).

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

25 El término "polimorfo" o "forma polimórfica" se refiere a una o dos formas de cristal que comprende la misma molécula, moléculas o iones. Diferentes polimorfos pueden tener propiedades físicas diferentes tales como, por ejemplo, temperaturas de fusión, calores de fusión, solubilidades, velocidades de disolución, y/o espectros de vibración como resultado de la disposición o conformación de las moléculas o moléculas de iones en la red cristalina. Las diferencias en las propiedades físicas presentadas por los polimorfos pueden afectar los parámetros farmacéuticos, tales como estabilidad en almacenamiento, compresibilidad, densidad (importante en la formulación y fabricación del producto), y velocidad de disolución (un importante factor en la biodisponibilidad). Las diferencias en la estabilidad pueden ser el resultado de cambios en la reactividad química (por ejemplo, oxidación diferencial, de tal manera que una forma farmacéutica se decolora más rápidamente cuando está comprendida por un polimorfo que cuando está comprendida por otro polimorfo), cambios mecánicos (por ejemplo, los comprimidos se desmenuzan durante el almacenamiento ya que un polimorfo cinéticamente favorecido se convierte en un polimorfo termodinámicamente más estable), o ambos (por ejemplo, los comprimidos de un polimorfo son más susceptibles a la descomposición a humedad elevada). Como resultado de las diferencias de solubilidad/disolución, en el caso extremo, algunas transiciones polimórficas pueden dar como resultado la ausencia de potencia o, en el otro extremo, toxicidad. Además, las propiedades físicas de una forma cristalina pueden ser importantes durante el procesamiento; por ejemplo, un polimorfo puede ser más propenso a formar solvatos o puede ser difícil de filtrar y de eliminar las impurezas por lavado que otro polimorfo, (por ejemplo, la distribución del tamaño y la forma de las partículas puede ser diferente entre polimorfos).

30 Tal como se usa en el presente documento y salvo que se indique otra cosa, el término "estereoméricamente puro" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente exenta de otros estereoisómeros de este compuesto. En ciertas realizaciones se proporciona en el presente documento un  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona estereoméricamente pura o una sal de la misma (incluyendo las formas salinas sólidas) que está sustancialmente exenta de otros estereoisómeros, incluyendo, por ejemplo,  $\beta$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona o sales de la misma. En determinadas realizaciones, un compuesto estereoméricamente puro o una sal del mismo comprende más de aproximadamente 80 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20 por ciento en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 90 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 100 por ciento en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 95 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5 por ciento en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 97 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3 por

ciento en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 99 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente de 1 por ciento en peso de otros estereoisómeros del compuesto. En determinadas realizaciones, la expresión " $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona "estereoméricamente pura" significa que el compuesto está compuesto por aproximadamente 100% en peso de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona. Los anteriores porcentajes se basan en la cantidad total de estereoisómeros combinados del compuesto.

Tal como se usa en el presente documento, una forma sólida que es "pura", es *decir*, sustancialmente exenta de otras formas sólidas, contiene menos de aproximadamente 15 por ciento en peso de una o más formas sólidas, menos de aproximadamente 10 por ciento en peso de una o más formas sólidas diferentes, menos de aproximadamente 5 por ciento en peso de una o más formas sólidas diferentes, menos de aproximadamente 3 por ciento en peso de una o más formas sólidas diferentes, menos de aproximadamente 1 por ciento en peso de una o más formas sólidas, o menos de aproximadamente 0,5 por ciento en peso de una o más formas sólidas diferentes. En determinadas realizaciones, tal como se usa en el presente documento, sal de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona o una forma sólida de la misma "sustancialmente pura" puede significar exenta de impurezas orgánicas, por ejemplo, precursores y productos secundarios sin reaccionar o productos de la degradación oxidativa que pueden estar presentes en el proceso para preparar una base libre de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona, o almacenar una base libre de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona. Las impurezas orgánicas pueden incluir, por ejemplo,  $\alpha$ -6-hidroxicodona,  $\alpha$ -6-hidroxicodona conjugada con 3, 4, 5, 7, 8, 9, o 10 subunidades de polietilenglicol (es decir, monómeros de óxido de etileno), y así sucesivamente. Un producto de la degradación oxidativa de una base libre de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona puede, por ejemplo, ser el N-óxido de la base libre. Como tal, una forma de una sal de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida "sustancialmente pura" puede comprender, en determinadas realizaciones, menos de aproximadamente 10%, 5%, 3%, 2%, 1%, 0,75%, 0,5%, 0,25%, o 0,1% en peso de una o más formas sólidas diferentes del compuesto y/u otros compuestos químicos. En determinadas realizaciones, una forma de una sal de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida que es sustancialmente pura está sustancialmente exenta de una o más formas salinas, formas amorfas, y/u otros compuestos químicos.

El término "paciente," "sujeto," e "individuo" tal como se usan en el presente documento son indistintos y se refieren a un organismo vivo que padece o es propenso a una dolencia que se puede prevenir o tratar mediante la administración de un compuesto de la invención, como se describe en el presente documento, e incluye seres humanos y animales. Dicha dolencia incluye dolor, por ejemplo, dolor nociceptivo.

Los términos "tratar," "que trata," y "tratamiento," se usan en el presente documento con referencia a  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona y a las formas salinas sólidas de la misma, se entiende que incluyen el alivio de una dolencia o los síntomas de una dolencia, por ejemplo alivio del dolor o anulación del dolor.

Los términos "prevenir," "que previene," y "prevención", se usan en el presente documento con referencia a  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona y a las formas salinas sólidas de la misma, se entiende que incluyen disminuir la probabilidad de incidencia de una dolencia o los síntomas de una dolencia, por ejemplo, disminuir la probabilidad de la incidencia del dolor o disminuir la gravedad del dolor.

Se entiende que la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye la cantidad de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona incluyendo las formas salinas sólidas de la misma que, cuando se administra a un sujeto, es suficiente para evitar el dolor en alguna extensión, reducir el dolor, tratar el dolor, y/o aliviar el dolor, en el sujeto cuando se administra.

Se proporciona una forma salina de una  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida, donde la forma sólida es un fosfato o una forma salina sólida de D-tartrato. En determinadas realizaciones, la forma salina de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida es una forma cristalina desordenada. En determinadas realizaciones, la forma salina de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida es una forma cristalina. En determinadas realizaciones, la forma salina de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida es una forma mesofásica. En determinadas realizaciones, la forma salina es una sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida. En determinadas realizaciones, la forma salina es una sal de D-tartrato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida.

En determinadas realizaciones, se proporciona una sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona. En determinadas realizaciones, se proporciona una forma salina de una sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida. En determinadas realizaciones, la forma salina de una sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida es una forma mesofásica. En determinadas realizaciones, la forma salina de una sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida es una forma cristalina desordenada. En determinadas realizaciones, la forma salina de una sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida es una forma cristalina.

En determinadas realizaciones, la forma de sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida es una sal de monofosfato. Es decir, el anión fosfato y el catión de  $\alpha$ -mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona están presentes en una relación de aproximadamente 1:1.

En determinadas realizaciones, la forma salina de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida proporcionada en el presente documento (por ejemplo, una sal de fosfato o D-tartrato) en una forma sustancialmente pura. Por ejemplo, en determinadas realizaciones una sal de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida puede tener una pureza de al menos





O-hidroxidodona sólida tiene al menos catorce valores de pico mediante difracción de rayos X en polvo seleccionados entre el grupo que comprende:  $2,0 \pm 0,2$ ,  $4,5 \pm 0,2$ ,  $5,5 \pm 0,2$ ,  $6,5 \pm 0,2$ ,  $8,5 \pm 0,2$ ,  $11,0 \pm 0,2$ ,  $13,0 \pm 0,2$ ,  $15,0 \pm 0,2$ ,  $17,0 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$ ,  $19,5 \pm 0,2$ ,  $20,5 \pm 0,2$ ,  $21,5 \pm 0,2$ ,  $24,0 \pm 0,2$ ,  $25,0 \pm 0,2$ ,  $26,0 \pm 0,2$ ,  $28,5 \pm 0,2$ , y  $29,5 \pm 0,2$  grados dos theta, cuando se mide con radiación  $K\alpha$  de Cu. En determinadas realizaciones, la forma de la sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxidodona sólida tiene al menos quince valores de pico mediante difracción de rayos X en polvo seleccionados entre el grupo que comprende:  $2,0 \pm 0,2$ ,  $4,5 \pm 0,2$ ,  $5,5 \pm 0,2$ ,  $6,5 \pm 0,2$ ,  $8,5 \pm 0,2$ ,  $11,0 \pm 0,2$ ,  $13,0 \pm 0,2$ ,  $15,0 \pm 0,2$ ,  $17,0 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$ ,  $19,5 \pm 0,2$ ,  $20,5 \pm 0,2$ ,  $21,5 \pm 0,2$ ,  $24,0 \pm 0,2$ ,  $25,0 \pm 0,2$ ,  $26,0 \pm 0,2$ ,  $28,5 \pm 0,2$ , y  $29,5 \pm 0,2$  grados dos theta, cuando se mide con radiación  $K\alpha$  de Cu. En determinadas realizaciones, la forma de la sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxidodona sólida tiene al menos dieciséis valores de pico mediante difracción de rayos X en polvo seleccionados entre el grupo que comprende:  $2,0 \pm 0,2$ ,  $4,5 \pm 0,2$ ,  $5,5 \pm 0,2$ ,  $6,5 \pm 0,2$ ,  $8,5 \pm 0,2$ ,  $11,0 \pm 0,2$ ,  $13,0 \pm 0,2$ ,  $15,0 \pm 0,2$ ,  $17,0 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$ ,  $19,5 \pm 0,2$ ,  $20,5 \pm 0,2$ ,  $21,5 \pm 0,2$ ,  $24,0 \pm 0,2$ ,  $25,0 \pm 0,2$ ,  $26,0 \pm 0,2$ ,  $28,5 \pm 0,2$ , y  $29,5 \pm 0,2$  grados dos theta, cuando se mide con radiación  $K\alpha$  de Cu. En determinadas realizaciones, la forma de la sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxidodona sólida tiene al menos diecisiete valores de pico mediante difracción de rayos X en polvo seleccionados entre el grupo que comprende:  $2,0 \pm 0,2$ ,  $4,5 \pm 0,2$ ,  $5,5 \pm 0,2$ ,  $6,5 \pm 0,2$ ,  $8,5 \pm 0,2$ ,  $11,0 \pm 0,2$ ,  $13,0 \pm 0,2$ ,  $15,0 \pm 0,2$ ,  $17,0 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$ ,  $19,5 \pm 0,2$ ,  $20,5 \pm 0,2$ ,  $21,5 \pm 0,2$ ,  $24,0 \pm 0,2$ ,  $25,0 \pm 0,2$ ,  $26,0 \pm 0,2$ ,  $28,5 \pm 0,2$ , y  $29,5 \pm 0,2$  grados dos theta, cuando se mide con radiación  $K\alpha$  de Cu. En determinadas realizaciones, la forma de la sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxidodona sólida tiene al menos dieciocho valores de pico mediante difracción de rayos X en polvo seleccionados entre el grupo que comprende:  $2,0 \pm 0,2$ ,  $4,5 \pm 0,2$ ,  $5,5 \pm 0,2$ ,  $6,5 \pm 0,2$ ,  $8,5 \pm 0,2$ ,  $11,0 \pm 0,2$ ,  $13,0 \pm 0,2$ ,  $15,0 \pm 0,2$ ,  $17,0 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$ ,  $19,5 \pm 0,2$ ,  $20,5 \pm 0,2$ ,  $21,5 \pm 0,2$ ,  $24,0 \pm 0,2$ ,  $25,0 \pm 0,2$ ,  $26,0 \pm 0,2$ ,  $28,5 \pm 0,2$ , y  $29,5 \pm 0,2$  grados dos theta, cuando se mide con radiación  $K\alpha$  de Cu.

En determinadas realizaciones, la forma de la sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxidodona sólida presenta un primer pico endotérmico amplio en un intervalo de aproximadamente  $10^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $140^\circ\text{C}$ ; un segundo pico endotérmico de aproximadamente  $160^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $164^\circ\text{C}$  y un tercer pico endotérmico de aproximadamente  $170^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $173^\circ\text{C}$  en un calorímetro de barrido diferencial.

En determinadas realizaciones, la forma de la sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxidodona sólida presenta un pico endotérmico como se mide mediante un calorímetro de barrido diferencial con un inicio de aproximadamente  $174^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $179^\circ\text{C}$  y un pico de aproximadamente  $177^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $181^\circ\text{C}$ . En determinadas realizaciones, la forma de la sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxidodona sólida presenta un pico endotérmico como se mide mediante un calorímetro de barrido diferencial con un inicio de aproximadamente  $175^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $178^\circ\text{C}$  y un pico de aproximadamente  $178^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $180^\circ\text{C}$ .

En determinadas realizaciones, la forma de la sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxidodona sólida tiene una distribución del tamaño de partículas donde DV[10] es de aproximadamente  $3\ \mu\text{m}$  a aproximadamente  $15\ \mu\text{m}$ ; DV[50] es de aproximadamente  $40\ \mu\text{m}$  a aproximadamente  $60\ \mu\text{m}$ ; y DV[90] es de aproximadamente  $90\ \mu\text{m}$  a aproximadamente  $120\ \mu\text{m}$ . En determinadas realizaciones, la forma de la sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxidodona sólida tiene una distribución del tamaño de partículas donde DV[10] es de aproximadamente  $5\ \mu\text{m}$  a aproximadamente  $13\ \mu\text{m}$ ; DV[50] es de aproximadamente  $45\ \mu\text{m}$  a aproximadamente  $55\ \mu\text{m}$ ; y DV[90] es de aproximadamente  $90\ \mu\text{m}$  a aproximadamente  $115\ \mu\text{m}$ . En determinadas realizaciones, la forma de la sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxidodona sólida tiene una distribución del tamaño de partículas donde DV[10] es de aproximadamente  $6\ \mu\text{m}$  a aproximadamente  $11\ \mu\text{m}$ ; DV[50] es de aproximadamente  $45\ \mu\text{m}$  a aproximadamente  $55\ \mu\text{m}$ ; y DV[90] es de aproximadamente  $90\ \mu\text{m}$  a aproximadamente  $112\ \mu\text{m}$ . En determinadas realizaciones, la forma de la sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxidodona sólida tiene una distribución del tamaño de partículas donde DV[10] es de aproximadamente  $7\ \mu\text{m}$  a aproximadamente  $9\ \mu\text{m}$ ; DV[50] es de aproximadamente  $47\ \mu\text{m}$  a aproximadamente  $53\ \mu\text{m}$ ; y DV[90] es de aproximadamente  $92\ \mu\text{m}$  a aproximadamente  $109\ \mu\text{m}$ . Como entiende un experto en la materia, un valor de DV[Y] representa que el porcentaje "Y" de la distribución de volumen está por debajo del tamaño concreto al que se hace referencia. Por ejemplo, DV[10] de aproximadamente  $100\ \mu\text{m}$  indica que el 10 por ciento de la distribución de volumen es menor de aproximadamente  $100\ \mu\text{m}$ .

En determinadas realizaciones, la forma de la sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxidodona sólida tiene una distribución del tamaño de partículas donde DV[10] es de aproximadamente  $3\ \mu\text{m}$  a aproximadamente  $15\ \mu\text{m}$ ; en determinadas realizaciones, DV[10] es de aproximadamente  $5\ \mu\text{m}$  a aproximadamente  $13\ \mu\text{m}$ ; en determinadas realizaciones, DV[10] es de aproximadamente  $6\ \mu\text{m}$  a aproximadamente  $11\ \mu\text{m}$ ; y en determinadas realizaciones, DV[10] es de aproximadamente  $7\ \mu\text{m}$  a aproximadamente  $9\ \mu\text{m}$ . En determinadas realizaciones, la forma de la sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxidodona sólida tiene una distribución del tamaño de partículas donde DV[50] es de aproximadamente  $40\ \mu\text{m}$  a aproximadamente  $60\ \mu\text{m}$ ; en determinadas realizaciones, DV[50] es de aproximadamente  $45\ \mu\text{m}$  a aproximadamente  $55\ \mu\text{m}$ ; y en determinadas realizaciones, DV[50] es de aproximadamente  $47\ \mu\text{m}$  a aproximadamente  $53\ \mu\text{m}$ . En determinadas realizaciones, la forma de la sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxidodona sólida tiene una distribución del tamaño de partículas donde DV[90] es de aproximadamente  $90\ \mu\text{m}$  a aproximadamente  $120\ \mu\text{m}$ ; en determinadas realizaciones, DV[90] es de aproximadamente  $90\ \mu\text{m}$  a aproximadamente  $115\ \mu\text{m}$ ; en determinadas realizaciones, DV[90] es de aproximadamente  $90\ \mu\text{m}$  a aproximadamente  $112\ \mu\text{m}$ ; y en determinadas realizaciones, DV[90] es de aproximadamente  $92\ \mu\text{m}$  a aproximadamente  $109\ \mu\text{m}$ .



En determinadas realizaciones, la cantidad de ácido fosfórico (kg) es igual a "n" \* "X" donde n es aproximadamente 16,614 / "valor de ensayo del ácido fosfórico". El "valor de ensayo del ácido fosfórico" se refiere al valor (p/p%) notificado por el análisis del fabricante. En determinadas realizaciones, el ácido fosfórico es una solución acuosa de ácido fosfórico. En determinadas realizaciones, la solución acuosa de ácido fosfórico es una es aproximadamente  
 5 una solución al 85 por ciento en agua. En determinadas realizaciones, después que se ha añadido el ácido fosfórico, la solución se deja en agitación durante aproximadamente 1 a aproximadamente 4 horas. En determinadas realizaciones, después que se ha añadido el ácido fosfórico, la solución se deja en agitación durante aproximadamente 2 horas. En determinadas realizaciones, la solución de base libre de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona se mantiene a una temperatura de aproximadamente 15 °C. En ciertas realizaciones, la solución de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona se mantiene a una temperatura de aproximadamente 15 °C a la vez que se añade ácido fosfórico. En determinadas realizaciones, la solución de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona se mantiene a una temperatura de aproximadamente 15 °C mediante la adición de ácido fosfórico. En determinadas realizaciones, la mezcla de reacción contiene agua. En determinadas realizaciones, la cantidad de agua es de aproximadamente 0,4-0,8% en peso.

15 En determinadas realizaciones, la forma de sal de D-tartrato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida es una sal monotartrato. Es decir, el anión tartrato y el catión  $\alpha$ -mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona están presentes en una relación de aproximadamente 1:1.

20 En determinadas realizaciones, la forma de sal de D-tartrato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida tiene dos valores de pico dos theta mediante difracción de rayos X en polvo sustancialmente similares a los de la Figura 7 y/o Figura 12. En determinadas realizaciones, la forma de sal de D-tartrato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida tiene valores de pico mediante difracción de rayos X en polvo que comprenden:  $2,5 \pm 0,2$  y  $15,0 \pm 0,2$  grados dos theta, cuando se mide con radiación K $\alpha$  de Cu. En determinadas realizaciones, la forma de sal de D-tartrato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida tiene valores de pico mediante difracción de rayos X en polvo que comprenden:  $2,5 \pm 0,2$ ,  $15,0 \pm 0,2$ ,  $20,0 \pm 0,2$ , y  $23,5 \pm 0,2$  grados dos theta, cuando se mide con radiación K $\alpha$  de Cu.

25 En determinadas realizaciones, la forma de sal de D-tartrato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida presenta un primer pico endotérmico amplio en un intervalo de aproximadamente 40°C a aproximadamente 107°C y un segundo pico endotérmico a aproximadamente 126°C en un calorímetro de barrido diferencial.

30 En determinadas realizaciones, la forma de D-tartrato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida se prepara disolviendo la base libre de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona en un primer disolvente; combinando la solución de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona con una solución de ácido D-tartárico en un segundo disolvente; añadiendo un tercer disolvente a la mezcla de la solución de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona y la solución de ácido D-tartárico para formar una suspensión; y filtrando la solución para producir la sal de D-tartrato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona en forma sólida. En determinadas realizaciones, el primer disolvente es tetrahidrofurano. En determinadas realizaciones, el volumen del primer disolvente es de aproximadamente 2 volúmenes relativos. En determinadas realizaciones, el segundo disolvente es tetrahidrofurano. En determinadas realizaciones, el volumen del segundo disolvente es de aproximadamente 2 volúmenes relativos. En determinadas realizaciones, es tercer disolvente es heptanos. En determinadas realizaciones, el volumen del tercer disolvente es de aproximadamente 6 volúmenes relativos. En determinadas realizaciones, el tercer disolvente se añade a la mezcla de la solución de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona y ácido D-tartárico durante aproximadamente 30 minutos

35 En determinadas realizaciones, la forma de D-tartrato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida se prepara disolviendo la base libre de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona en aproximadamente 2 volúmenes relativos de tetrahidrofurano; combinando la solución de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona con una solución de ácido D-tartárico en aproximadamente 2 volúmenes relativos de tetrahidrofurano; añadiendo aproximadamente 6 equivalentes de heptanos a la solución de ácido  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona D-tartárico para formar una suspensión; y filtrando la solución para producir la sal de D-tartrato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona en forma sólida. En determinadas realizaciones, los heptanos se añaden durante aproximadamente 30 minutos. En determinadas realizaciones, la sal de D-tartrato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida se lava con aproximadamente 2 volúmenes de heptanos tras filtrar.

40 Se reconocerá que en sus formas sólidas, las sales de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona proporcionadas en el presente documento (por ejemplo, sales de fosfato) pueden presentar características deseables para la preparación, el procesamiento y/o el almacenamiento de una composición farmacéutica o un producto farmacológico. Como tal, en determinadas realizaciones, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una sal de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida y un excipiente y/o transportador farmacéuticamente aceptable. La elección del excipiente, en una gran extensión, depende de factores, tales como el modo de administración concreto, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad del principio activo, y la naturaleza de la forma farmacéutica.

45 Los sólidos ilustrativos incluyen gránulos, aglomerados, perlas, polvos, que se pueden administrar "tal cual" o formularse en uno o más de los siguientes para la administración a un paciente: un comprimido; una cápsula; un comprimido ovalado; un supositorio; y un comprimido masticable. En determinadas realizaciones, la composición estará en una forma farmacéutica unitaria para proporcionar de esta manera una dosis unitaria adecuada para la administración única de una dosificación de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona en la forma farmacéutica unitaria. Se

pueden preparar composiciones y formas farmacéuticas farmacéuticamente adecuadas usando métodos convencionales conocidos por aquellos en el campo de la formulación farmacéutica y descritos en los textos y en la bibliografía pertinentes, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición (Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, PA 2005).

5 En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica está en una forma farmacéutica oral, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, suspensiones, soluciones, elixires, y jarabes, y puede comprender también una pluralidad de gránulos, perlas, polvos o aglomerados que están opcionalmente encapsulados. Dichas formas farmacéuticas se preparan usando métodos convencionales conocidos por los expertos en el campo de la  
10 formulación farmacéutica y se describen en los textos pertinentes.

Se pueden fabricar comprimidos y comprimidos ovalados, por ejemplo, utilizando procedimientos y equipo de procesamiento de comprimidos normalizados. Se pueden utilizar técnicas de compresión y granulación directas cuando se preparan comprimidos o comprimidos ovalados que contienen formas salinas de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxidodona descritas en el presente documento. Además de la sal de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxidodona, los comprimidos y comprimidos ovalados contendrán generalmente materiales transportadores inactivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes, cargas, estabilizantes, tensioactivos y colorantes. Se usan aglutinantes para impartir calidades cohesivas a un comprimido, y por tanto, asegurar que el comprimido permanece intacto. Los materiales aglutinantes adecuados incluyen, aunque no de  
15 forma limitativa, almidón (incluyendo almidón de maíz y almidón pregelatinizado), gelatina, azúcares (incluyendo sacarosa, glucosa, dextrosa y lactosa), polietilenglicol, ceras, y gomas naturales y sintéticas, *por ejemplo*, acacia alginato de sodio, polivinilpirrolidona, polímeros celulósicos (incluyendo hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, etilcelulosa e hidroxietilcelulosa), y Veegum. Se usan lubricantes para facilitar la fabricación de comprimidos, promover el flujo en polvo y prevenir el recubrimiento de partículas (es decir, la rotura de partículas) cuando se alivia la presión. Los lubricantes útiles son estearato de  
20 magnesio, estearato de calcio, y ácido esteárico. Los disgregantes se usan para facilitar la disgregación del comprimido, y son generalmente almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas, o polímeros reticulados. Las cargas incluyen, por ejemplo, materiales tales como dióxido de silicio, dióxido de titanio, alúmina, talco, caolín, celulosa en polvo, y celulosa microcristalina, así como materiales solubles tales como manitol, urea, sacarosa, lactosa, dextrosa, cloruro sódico, y sorbitol. Se usan estabilizantes, tal como se conoce bien en la técnica, para inhibir o retrasar las reacciones de descomposición del fármaco que incluyen, a modo de ejemplo, reacciones oxidativas.

En determinadas realizaciones, el comprimido puede estar en forma de un comprimido uniforme. En comprimidos uniformes, la formulación utilizada en la preparación del comprimido es una mezcla sustancialmente homogénea de uno o más principios activos y uno o más excipientes farmacéuticos (por ejemplo, diluyentes). A continuación, la formulación se usa para preparar comprimidos usando un proceso de formación de comprimidos adecuado para dar como resultado por tanto un comprimido que es sustancialmente homogéneo en la totalidad del comprimido.  
35

Las cápsulas son también formas farmacéuticas orales adecuadas, en el caso en que la composición pueda encapsularse en la forma de un líquido, semisólido o sólido (incluyendo partículas tales como gránulos, perlas, polvos o aglomerados). Las cápsulas adecuadas pueden ser tanto duras como blandas, y se preparan generalmente de gelatina, almidón o un material celulósico. En determinadas realizaciones las cápsulas son de gelatina. Dos piezas de cápsulas de gelatina dura se sellan preferentemente, tales como con bandas de gelatina. Véase, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, anteriormente*, que describe materiales y métodos para preparar productos farmacéuticos.  
40  
45

Los excipientes ilustrativos incluyen, sin limitación, aquellos seleccionados a partir del grupo que consiste en hidratos de carbono, sales inorgánicas, agentes antimicrobianos, antioxidantes, tensioactivos, tampones, ácidos, bases, y combinaciones de los mismos.  
50

Un hidrato de carbono tal como un azúcar, un azúcar derivatizado tal como un alditol, un ácido aldónico, un azúcar esterificado, y/o un polímero de azúcar puede estar presente como un excipiente. Los excipientes de hidratos de carbono específicos incluyen, por ejemplo: monosacáridos, tales como fructosa, maltosa, galactosa, glucosa, D-manosa y sorbosa; disacáridos, tales como lactosa, sacarosa, trehalosa y celobiosa; polisacáridos, tales como  
55 rafinosa, melezitosa, maltodextrinas, dextranos y almidones; y alditoles, tales como manitol, xilitol, maltitol, lactitol, sorbitol (glucitol), piranosil sorbitol y mioinositol.

El excipiente puede también incluir una sal inorgánica o tampón tal como ácido cítrico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato sódico, nitrato potásico, fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico, y combinaciones de los mismos.  
60

La composición puede incluir también un agente microbiano para prevenir o impedir el crecimiento microbiano. Los ejemplos no limitantes de agentes antimicrobianos adecuados para la presente invención incluyen cloruro benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico, timersol, y combinaciones de los mismos.  
65

Puede estar presente también un oxidante en la composición. Los antioxidantes se usan para prevenir la oxidación, prevenir por tanto el deterioro del conjugado u otros componentes de la preparación. Los antioxidantes adecuados para uso en la presente invención incluyen, por ejemplo, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, bisulfito de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, metabisulfito sódico, y combinaciones de los mismos.

Un tensioactivo puede estar presente como un excipiente. Los tensioactivos incluyen: polisorbatos, tales como "Tween 20" y "Tween 80," y pluronics tales como F68 y F88 (ambos cuales están disponibles de BASF, Mount Olive, Nueva Jersey); ésteres de sorbitán; lípidos, tales como fosfolípidos tales como lecitina y otras fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas (aunque preferentemente no en forma liposómica), ácidos grasos y ésteres grasos; esteroides, tales como colesterol; y agentes quelantes, tales como EDTA, cinc y otros de dichos cationes adecuados.

Pueden estar presentes ácidos o bases como un excipiente en la composición. Los ejemplos no limitantes de ácidos que se pueden usar incluyen aquellos ácidos seleccionados entre el grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido acético, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fórmico, ácido tricloroacético, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen, sin limitación, bases seleccionadas entre el grupo que consiste en hidróxido sódico, acetato sódico, hidróxido amónico, hidróxido potásico, acetato amónico, acetato potásico, fosfato de sodio, fosfato potásico, citrato sódico, formiato sódico, sulfato sódico, sulfato potásico, fumarato de potasio, y combinaciones de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas abarcan todos los tipos de formulaciones. La cantidad del principio activo (es decir, la forma salina de la  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida) en la composición variará dependiendo de numerosos factores, pero será óptimamente una dosis terapéuticamente eficaz del principio activo cuando la composición se almacena en una forma de dosis unitaria. Se puede determinar una dosis terapéuticamente eficaz del principio activo experimentalmente mediante la administración repetida de cantidades creciente del principio activo a fin de determinar qué cantidad produce un criterio de valoración clínicamente deseado. En determinadas realizaciones, la cantidad de una forma salina de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida en la composición está comprendida en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1000 mg. En determinadas realizaciones, la cantidad de una forma salina de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida en la composición está comprendida en el intervalo de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 750 mg. En determinadas realizaciones, la cantidad de una forma salina de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida en la composición está comprendida en el intervalo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg. En determinadas realizaciones, la cantidad de una forma salina de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida en la composición es de aproximadamente 20 mg; aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg; aproximadamente 80 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 125 mg; aproximadamente 150 mg; aproximadamente 200 mg; aproximadamente 250 mg; aproximadamente 300 mg; aproximadamente 350 mg; aproximadamente 400 mg; aproximadamente 450 mg; o aproximadamente 500 mg.

La cantidad de cualquier excipiente individual en la composición variará dependiendo de la actividad del excipiente y las necesidades concretas de la composición. Normalmente, la cantidad óptima de cualquier excipiente individual se determina a través de experimentación rutinaria, es decir, preparando composiciones que contienen cantidades variables del excipiente (que varían desde bajas a altas), examinando la estabilidad y otros parámetros de la composición, y determinando a continuación el intervalo al cual se logra el comportamiento óptimo sin efectos significativamente adversos. Se describen excipientes ilustrativos, por ejemplo, en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ª Edición (Hilera et al., editores; American Pharmaceutical Association Publications, Washington D.C., 2005).

Se describe que se puede formar una composición usando la forma de base libre de la  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona. Se describe que la composición es un comprimido. La forma de base libre de la  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona existe como un líquido viscoso en condiciones ambientales de almacenamiento. Generalmente, dichos materiales proporcionan desafíos para formulaciones sólidas. La forma de base libre de una  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona puede convertirse en un sólido de flujo libre sometiendo una  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona y determinados componentes del comprimido a un granulador de alta velocidad y mezclando. Se describe que la base libre de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona se añade a un disolvente adecuado (por ejemplo, agua, solución de ácido cítrico) para proporcionar un líquido que fluye; todos los excipientes se cargan en un cuenco en un granulador de alta velocidad; la solución que contiene  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona se añade a la mezcla de excipiente y se mezcla; los gránulos húmedos se secan; se añaden materiales extra a los gránulos y la mezcla se mezcla adicionalmente y la mezcla se comprime en comprimidos. Se describe que una solución acuosa de un aglutinante, tal como polivinilpirrolidina (PVP), hidroxipropilmetilcelulosa o hipromelosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), etc., se añade a la mezcla en el granulador de alta velocidad y se mezcla. Se describe que se añade un revestimiento de película a los comprimidos finales. Se describe que la carga máxima de fármaco para dichos comprimidos es aproximadamente del 14 por ciento. Se describe que la carga de fármaco para el comprimido es de menos de aproximadamente el 20 por ciento; se describe que la carga de fármaco para el comprimido es de menos de aproximadamente el 18 por ciento; se describe que la carga de fármaco para el comprimido es de menos de aproximadamente el 16 por ciento; se describe que la carga de fármaco para el comprimido es de menos de aproximadamente el 14 por ciento; se

describe que la carga de fármaco para el comprimido es de menos de aproximadamente el 12 por ciento; y se describe que la carga de fármaco para el comprimido es de menos de aproximadamente el 10 por ciento.

#### Ejemplo de referencia

5

El ejemplo 5 proporciona comprimidos ilustrativos formados con la base libre de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona.

Las formulaciones preparadas usando la base libre of  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona son únicas por que dan como resultado la formación de gránulos que fluyen libres que tienen una compresibilidad adecuada y se pueden formular, por ejemplo, como cápsulas o comprimidos de gelatina dura. Los gránulos se forman a partir de un líquido viscoso (base libre de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona) sin el uso de agentes adsorbentes, antiadherentes, y/o de despegado, que se pueden emplear a menudo cuando se trabaja con una sustancia muy viscosa. Además, el uso de un ácido, por ejemplo, ácido cítrico, da como resultado un flujo y una compresibilidad mejores cuando se compara con los gránulos que no incluyen un ácido, por ejemplo, ácido cítrico. Como tal, los gránulos formados demuestran un medio para producir gránulos de flujo libre procedentes de un líquido viscoso. Los comprimidos formados a partir de aquellos gránulos presentaron una dureza y friabilidad adecuadas junto con una rápida desintegración.

#### Ejemplo de referencia Tablas 4-6.

20 En determinadas realizaciones, se puede formar una composición a partir de la sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida divulgada en el presente documento. En determinadas realizaciones, la composición es un comprimido. En determinadas realizaciones, la sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida se convierte en un sólido de flujo libre sometiendo la sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida y determinados componentes del comprimido a un granulador de alta velocidad y mezclar. En determinadas realizaciones, el comprimido comprende componentes intragranulares. En determinadas realizaciones, el comprimido comprende componentes intragranulares y extragranulares. En determinadas realizaciones, la sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida y los excipientes sólidos se añaden a un cuenco en un granulador de alta velocidad y se mezclan, se añade una solución de un aglutinante, tal como polivinilpirrolidina (PVP), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), etc. y agua a la vez que se mezcla, la mezcla húmeda se seca para formar gránulos secos; se añaden materiales extragranulares y la mezcla se mezcla adicionalmente; y la mezcla se presiona en comprimidos. En determinadas realizaciones, se añade un revestimiento de película a los comprimidos finales. En determinadas realizaciones, el comprimido tiene una carga de fármaco de más de aproximadamente 5 por ciento; en determinadas realizaciones más de aproximadamente 10 por ciento; en determinadas realizaciones más de aproximadamente 15 por ciento; en determinadas realizaciones más de aproximadamente 20 por ciento; en determinadas realizaciones más de aproximadamente 25 por ciento; en determinadas realizaciones más de aproximadamente 30 por ciento; en determinadas realizaciones más de aproximadamente 35 por ciento; en determinadas realizaciones más de aproximadamente 40 por ciento; en determinadas realizaciones más de aproximadamente 45 por ciento. En determinadas realizaciones, la carga del fármaco está en el intervalo de aproximadamente 15 por ciento a aproximadamente 50 por ciento. En determinadas realizaciones, la carga del fármaco está en el intervalo de aproximadamente 20 por ciento a aproximadamente 45 por ciento. En determinadas realizaciones, la carga del fármaco está en el intervalo de aproximadamente 25 por ciento a aproximadamente 40 por ciento. En determinadas realizaciones, la carga del fármaco está en el intervalo de aproximadamente 30 por ciento a aproximadamente 40 por ciento. En determinadas realizaciones, la carga del fármaco está en el intervalo de aproximadamente 33 por ciento a aproximadamente 37 por ciento. En determinadas realizaciones, la carga del fármaco es de aproximadamente el 35 por ciento. En determinadas realizaciones, la carga del fármaco es de aproximadamente el 30 por ciento. En determinadas realizaciones, la carga del fármaco es de aproximadamente el 25 por ciento. En determinadas realizaciones, la carga del fármaco es de aproximadamente el 26 por ciento. En determinadas realizaciones, la carga del fármaco es de aproximadamente el 27 por ciento. En determinadas realizaciones, la carga del fármaco es de aproximadamente el 28 por ciento. En determinadas realizaciones, la carga del fármaco es de aproximadamente el 29 por ciento. En determinadas realizaciones, la carga del fármaco es de aproximadamente el 31 por ciento. En determinadas realizaciones, la carga del fármaco es de aproximadamente el 32 por ciento. En determinadas realizaciones, la carga del fármaco es de aproximadamente el 33 por ciento. En determinadas realizaciones, la carga del fármaco es de aproximadamente el 34 por ciento.

55 En determinadas realizaciones de un comprimido descrito en el presente documento, el comprimido tiene una friabilidad de menos del 1,0 por ciento. En determinadas realizaciones, el comprimido tiene una friabilidad de menos del 0,5 por ciento. En determinadas realizaciones, el comprimido tiene una friabilidad de menos del 0,1 por ciento. En determinadas realizaciones, el comprimido tiene una friabilidad de menos de aproximadamente el 0,05 por ciento.

60 En determinadas realizaciones, el comprimido comprende únicamente componentes intragranulares. En determinadas realizaciones, la forma salina de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida y excipientes sólidos se añaden a un cuenco y se mezclan (por ejemplo, en un mezclador en V) y la mezcla se comprime en comprimidos. En determinadas realizaciones, uno o más excipientes se seleccionan entre el grupo que comprende fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, dióxido de sílice coloidal, y estearato de magnesio.

65 Se pueden incluir también excipientes adicionales. En determinadas realizaciones, los excipientes comprenden el grupo que comprende fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, dióxido de sílice

coloidal, y estearato de magnesio. En determinadas realizaciones, se añade un revestimiento de película a los comprimidos. En determinadas realizaciones, el comprimido tiene una carga de fármaco de más de aproximadamente 5 por ciento; en determinadas realizaciones más de aproximadamente 10 por ciento; en determinadas realizaciones más de aproximadamente 15 por ciento; en determinadas realizaciones más de aproximadamente 20 por ciento; en determinadas realizaciones más de aproximadamente 25 por ciento; en determinadas realizaciones más de aproximadamente 30 por ciento; en determinadas realizaciones más de aproximadamente 35 por ciento; en determinadas realizaciones más de aproximadamente 40 por ciento; en determinadas realizaciones más de aproximadamente 45 por ciento. En determinadas realizaciones, la carga del fármaco está en el intervalo de aproximadamente 15 por ciento a aproximadamente 50 por ciento. En determinadas realizaciones, la carga del fármaco está en el intervalo de aproximadamente 20 por ciento a aproximadamente 45 por ciento. En determinadas realizaciones, la carga del fármaco está en el intervalo de aproximadamente 25 por ciento a aproximadamente 40 por ciento. En determinadas realizaciones, la carga del fármaco está en el intervalo de aproximadamente 30 por ciento a aproximadamente 40 por ciento. En determinadas realizaciones, la carga del fármaco está en el intervalo de aproximadamente 33 por ciento a aproximadamente 37 por ciento. En determinadas realizaciones, la carga del fármaco es de aproximadamente el 35 por ciento. En determinadas realizaciones, la carga del fármaco es de aproximadamente el 30 por ciento. En determinadas realizaciones, la carga del fármaco es de aproximadamente el 25 por ciento. En determinadas realizaciones, la carga del fármaco es de aproximadamente el 26 por ciento. En determinadas realizaciones, la carga del fármaco es de aproximadamente el 27 por ciento. En determinadas realizaciones, la carga del fármaco es de aproximadamente el 28 por ciento. En determinadas realizaciones, la carga del fármaco es de aproximadamente el 29 por ciento. En determinadas realizaciones, la carga del fármaco es de aproximadamente el 31 por ciento. En determinadas realizaciones, la carga del fármaco es de aproximadamente el 32 por ciento. En determinadas realizaciones, la carga del fármaco es de aproximadamente el 33 por ciento. En determinadas realizaciones, la carga del fármaco es de aproximadamente el 34 por ciento. En determinadas realizaciones de un comprimido descrito en el presente documento, el comprimido tiene una friabilidad de menos del 1,0 por ciento. En determinadas realizaciones, el comprimido tiene una friabilidad de menos del 0,5 por ciento. En determinadas realizaciones, el comprimido tiene una friabilidad de menos del 0,1 por ciento. En determinadas realizaciones, el comprimido tiene una friabilidad de menos de aproximadamente el 0,05 por ciento. En determinadas realizaciones, el comprimido tiene una friabilidad de menos de aproximadamente el 0,02 por ciento.

Los Ejemplos 6, 8, y 9 proporcionan comprimidos ilustrativos formados con la sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida.

Los comprimidos y composiciones de la forma salina de tartrato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida pueden formarse de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en la materia, así como aquellos divulgados anteriormente o los Ejemplos proporcionados a continuación.

Generalmente, sin embargo, el(los) excipiente(s) de la composición estarán presentes en la composición en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 99% en peso, en determinadas realizaciones de aproximadamente 2%-98% en peso, en determinadas realizaciones de aproximadamente 5-95% en peso del excipiente, y en determinadas realizaciones menos del 30% en peso.

En determinadas realizaciones, la forma salina sólida de la invención se proporciona en el presente documento para usar en un método para administrar la forma salina de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida. En determinadas realizaciones, el método comprende administrar una composición como se proporciona en el presente documento a un paciente que padece una dolencia que es sensible al tratamiento con un antagonista opiode. En determinadas realizaciones, el método comprende administrar una forma farmacéutica unitaria descrita en el presente documento. El método de administración se puede usar para tratar una dolencia que se puede remediar o prevenir mediante la administración del agonista opiode (por ejemplo, dolor moderado o grave). Debido a que la causa del dolor no es necesariamente crítica para los métodos divulgados en el presente documento, los métodos incluyen el tratamiento del dolor que surge de diversas fuentes, lesiones, y estados de enfermedad. Las personas expertas en la técnica apreciarán qué dolencias puede tratar eficazmente un agonista opiode, por ejemplo, dolor nociceptivo. En determinadas realizaciones, la dolencia incluye dolor neuropático. La dosis real administrada variará dependiendo de la edad, el peso, y el estado general del sujeto así como de la gravedad de la dolencia que se está tratando, el criterio del profesional sanitario, y el principio activo que se está administrando. Los expertos en la técnica conocen y/o describen las cantidades terapéuticamente eficaces en los pertinentes textos y bibliografía de referencia. Generalmente, una cantidad terapéuticamente eficaz variará de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 750 mg. En determinadas realizaciones intervalos de dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 750 mg. En determinadas realizaciones intervalos de dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg. En determinadas realizaciones, intervalos de dosis de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500. En determinadas realizaciones intervalos de dosis de aproximadamente 100mg a aproximadamente 500 mg. En determinadas realizaciones intervalos de dosis de aproximadamente 150mg a aproximadamente 450 mg. En determinadas realizaciones, la dosis se selecciona entre el grupo que comprende aproximadamente 10 mg; aproximadamente 20mg; aproximadamente 40mg; aproximadamente 50mg; aproximadamente 80mg; aproximadamente 100mg; aproximadamente 125; aproximadamente 150; aproximadamente 160mg; aproximadamente 200mg; aproximadamente 250mg; aproximadamente 300mg; aproximadamente 320mg; aproximadamente 350mg; aproximadamente 400mg; aproximadamente 450 mg; y aproximadamente 500 mg.

La forma salina de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida, la composición farmacéutica que comprende la forma salina de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida, y/o la forma farmacéutica (por ejemplo, una forma farmacéutica unitaria) descritas en el presente documento, pueden administrarse en una variedad de calendarios de dosificación dependiendo del criterio del médico a cargo del tratamiento, las necesidades del paciente, y así sucesivamente. Las personas normalmente expertas en la técnica conocerán el calendario de dosificación específico o se puede determinar experimentalmente usando métodos rutinarios. Los calendarios de dosificación ilustrativos incluyen, sin limitación, administración cinco veces al día, cuatro veces al día, tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, dos veces al mes, una vez al mes, y cualquier combinación de los mismos. En determinadas realizaciones, la forma salina de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida se administra según sea necesario durante un periodo de 24 horas para gestionar un dolor de moderado a grave. La gestión de un dolor moderado a grave incluye el tratamiento y/o la prevención del dolor. En determinadas realizaciones, la forma salina de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida se administra según sea necesario durante un periodo de 24 horas para tratar y/o prevenir el dolor moderado a grave. En determinadas realizaciones, la forma salina de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida se administra según sea necesario durante un periodo de 24 horas para prevenir el dolor moderado a grave. Como entiende un experto en la materia, la administración de la forma salina de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida puede también incluir la administración de una composición farmacéutica que comprende la forma salina de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida, y/o una composición de la forma farmacéutica que comprende la forma salina de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida (por ejemplo, una forma farmacéutica unitaria).

### Ejemplos

Los reactivos y disolventes utilizados a continuación se pueden obtener de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis., EE.UU.). Se llevaron a cabo análisis químicos y fisiológicos rutinarios tras los procedimientos de funcionamiento normalizados conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, se llevaron a cabo determinados análisis como se describe en los siguientes párrafos.

**XRPD.** En determinados casos, se recogieron modelos de XRPD utilizando un difractor Inel XRF-3000 equipado con un detector CPS (curvado sensible a la posición) con un intervalo  $2\theta$  (grados dos theta) de  $120^\circ$ . Se recogieron los datos en tiempo real utilizando radiación  $K\alpha$  de Cu a una resolución de  $0,03^\circ 2\theta$ . El voltaje y amperaje del tubo se ajustaron a 40 kV y 30 mA, respectivamente. La ranura del monocromador se ajustó a 5 mm por  $160\ \mu\text{m}$ . El modelo se presenta desde  $2,5$ - $40^\circ 2\theta$ . Las muestras se empaquetaron en capilares de vidrio de pared fina para el análisis. Cada capilar se montó sobre un cabezal de goniómetro que se motorizó para permitir el giro del capilar durante la adquisición de datos. Las muestras se analizaron durante 300 segundos. La calibración del instrumento se realizó utilizando un patrón de referencia de silicio.

En otros casos, los modelos de XRPD se recogieron en un difractor PANalytical X'Pert Prio. Se analizaron las muestras utilizando radiación  $K\alpha$  de Cu producida utilizando una fuente de foco fino alargada Optix. Se utilizó un espejo multicapa graduado elípticamente para enfocar los rayos X  $K\alpha$  de Cu de la fuente a través del espécimen y sobre el detector. El espécimen se intercaló entre películas con un espesor de 3 micrómetros, se analizó en geometría de transmisión, y se hizo rotar para optimizar las estadísticas de orientación. Se utilizó un colimador para minimizar el fondo generado por la dispersión del aire. Se utilizaron extensiones de helio y antidisipación. Se utilizaron ranuras Soller en los haces incidentes y difractados para minimizar la divergencia axial. Los modelos de difracción se recogieron utilizando un detector de barrido sensible a posición (X'Celerator) localizado a 240 mm del espécimen. Antes del análisis, se analizó un espécimen de silicio (material 640c de referencia normalizado mediante NIST) para verificar la posición del pico 111 de silicio.

**Análisis termogravimétrico (TGA).** Se realizó el TGA utilizando un analizador termogravimétrico Q5000IR de TA Instruments. Cada muestra se colocó en una cesta de muestras de aluminio, insertada en el horno TG, y pesada de forma precisa. El horno se calentó desde temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno a una velocidad de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ , hasta una temperatura final de  $350^\circ\text{C}$ . Se utilizaron níquel y Alumel™ como calibración.

**Calorimetría de barrido diferencial (DSC).** Se realizó el análisis de DSC utilizando un calorímetro de barrido diferencial Q2000 de TA Instruments. Cada muestra se colocó en una cesta de DSC de aluminio, y su peso se registró de forma precisa. Se usó una perforación con láser sellada herméticamente o una bandeja tapada y doblada. La celda de muestra se equilibró  $-30^\circ\text{C}$  y se calentó con una purga de nitrógeno a una velocidad de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ , hasta temperaturas finales de  $200^\circ\text{C}$  o  $250^\circ\text{C}$ . se utilizó metal indio como patrón de calibración. Las temperaturas están en la transición máxima o como un intervalo.

**Sorción de humedad.** Se recogieron datos de sorción/desorción de humedad en una Analizador de Sorción de Vapor VTI SGA-1 00. Se recogieron datos de sorción y desorción en un intervalo del 5% al 95% de humedad relativa (HR) a intervalos del 10% de HR con una purga de nitrógeno. Las muestras no se secaron antes del análisis. Los criterios de equilibrio para el análisis fueron menores de un cambio del 0,0100% en peso en 5 minutos, con un tiempo de equilibrio máximo de 3 horas si no se cumplió el criterio de peso. No se corrigieron los datos del contenido de humedad inicial de las muestras. Se utilizaron NaCl y PVP como patrones de calibración.

**Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN).** Se adquirieron los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de la solución. Los detalles con respecto a los parámetros del análisis se incluyen en las figuras relevantes.

**Microscopía de pletina caliente.** Se realizó la microscopía de pletina caliente utilizando un modelo FTIR 600 de pletina caliente de Linkam equipado con un controlador TMS93 y montado sobre un microscopio Leica DM LP. Se observó la muestra usando un objetivo 20x con polarizadores cruzados y un compensador rojo de primer orden en su lugar durante el calentamiento de la pletina. Se capturaron las imágenes utilizando una cámara de color digital SPOT Insight™ con software SPOT v. 4.5.9. Se calibró la pletina caliente utilizando patrones de punto de fusión USP.

**Análisis elemental.** Se realizó un análisis elemental de carbono, hidrógeno, nitrógeno y fósforo se realizó mediante Exova, de Santa Fe Springs, California.

### Ejemplo 1

#### PREPARACIÓN DE LA SAL DE FOSFATO DE $\alpha$ -6-MPEG<sub>6</sub>-O-HIDROXICODONA

La base libre de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona, se puede preparar utilizando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en la patente de Estados Unidos n.º 8.173.666. En los ejemplos que siguen, se prepararon mezclas de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona y disolvente que se evaluaron diversas condiciones para la formación de sólidos. Se ensayaron los contraiones potenciales de numerosos ácidos para evaluar si pueden formar una sal con  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida. La Tabla 1 comienza resumiendo los contraiones ácidos que se ensayaron.

TABLA 1

Ácido acético	ácido L-láctico	ácido fosfórico, sal de monolitio
ácido D-aspártico	ácido maleico	ácido fosfórico, sal de monosodio
ácido L-aspártico	ácido R mandélico	ácido succínico
ácido benzoico	ácido S-mandélico	ácido sulfúrico
ácido cítrico	ácido D-málico	ácido D-tartárico
ácido R-alcanfor-10-sulfónico	ácido L-málico	ácido L-tartárico
ácido S-alcanfor-10-sulfónico	ácido metanosulfónico	ácido 4-toluenosulfónico
ácido etano-1,2-disulfónico	ácido orótico	ácido toluico
ácido fumárico	ácido oxálico	ácido trifluoroacético
ácido clorhídrico	ácido fosfórico	

Basándose en los experimentos iniciales y en las propiedades de los sólidos generados, se identificaron ácido fosfórico y ácido D-tartárico como formas salinas potencialmente viables. Se prepararon aquellas sales de acuerdo con los siguientes métodos.

**Sal de ácido fosfórico:** A 500 mg de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona disueltos en 2 ml de THF se añadieron 54  $\mu\text{l}$  de una solución de ácido fosfórico 14,6 M. A la solución se le añadieron 2 ml de heptano y se formó un precipitado de color blanco. La mezcla se agitó durante aproximadamente 3 horas. Se añadieron 2 ml más de heptano y se formó un precipitado de color blanco. La mezcla se agitó durante 3 días y el precipitado se aisló por filtración al vacío, dando como resultado la sal de monofosfato (rendimiento del 74%). La Figura 1 es un modelo de XRPD de la sal de ácido fosfórico. La Figura 2 es una RMN  $^1\text{H}$  de la sal de ácido fosfórico capturada en DMSO. La Figura 3 es un análisis termogravimétrico (TGA) de la sal de ácido fosfórico. La Figura 4 es un análisis de calorimetría diferencial (DSC) de la sal de ácido fosfórico. El análisis elemental confirmó la presencia de ácido fosfórico en una relación 1:1 con la base libre, indicando una sal de monofosfato.

Se formó también la sal de ácido fosfórico de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona a una escala mayor, disolviendo 902,9 mg de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona en 3,6 ml de tetrahidrofurano, dando como resultado una solución transparente tras una breve sonicación. se añadieron 104  $\mu\text{l}$  de una solución de ácido fosfórico de ~14,6 M ácido fosfórico, tras lo cual se observó una precipitación de color blanco. 3,6 ml de heptano se añadió y la muestra se agitó durante ~6,5 horas. Se añadieron 3,6 ml de heptano más y la muestra se dejó en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente día. Los sólidos resultantes se aislaron por filtración al vacío usando un filtro de nylon de 0,2 micrómetros. Se observó que el proceso de filtración era lento. Los sólidos se secaron en un horno de vacío al ambiente durante aproximadamente un día. El rendimiento calculado suponiendo que se formó una sal de fosfato 1:1 fosfato fue aproximadamente del 82%. La Figura 5 es un modelo de XRPD de la sal de ácido fosfórico. La Figura 6

es un análisis de calorimetría diferencial (DSC) de la sal de ácido fosfórico.

**Sal del ácido D-tartárico:** A 200 mg de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxidona disueltos en THF (~200 mg/ ml) se añadieron una solución de ácido D-tartárico (~50,5 mg en 200  $\mu$ l de MeOH, ~1,7M) disueltos en MeOH (solución transparente), se añadió 1 ml de EtOAc (solución transparente), la evaporación rotatoria dio como resultado sólidos, se añadió 1 ml de MTBE a los sólidos y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 día. La sal del ácido  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxidona D-tartárico sólida se recuperó por filtración al vacío (rendimiento=~71%). La Figura 7 es un modelo de XRPD de la sal del ácido D-tartárico. La Figura 8 es una RMN <sup>1</sup>H de la sal del ácido D-tartárico capturada en DMSO. La Figura 9 es un análisis (TGA) de la sal del ácido D-tartárico. La Figura 10 es un análisis de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la sal del ácido D-tartárico.

Se realizó un cribado mediante cristalización enfocada en un intento de cristalizar adicionalmente aquellos materiales.

## 15 Ejemplo 2

### CRIBADO DE CRISTALIZACIÓN ENFOCADA

**Sal de fosfato:** Se llevaron a cabo veinte experimentos a fin de investigar las condiciones que proporcionarían un material cristalino adicional de la sal del ácido de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxidona fosfórico. En la Tabla 2 se resumen las condiciones experimentales.

TABLA 2

Sistema disolvente	Condiciones	Resultados
Acetato de etilo (EtOAc)	Suspensión a ~40 °C durante ~5 días, filtración al vacío, corriente de N <sub>2</sub> ,	Sólidos pegajosos, XRPD igual que en la Figura 1
Etanol	Suspensión y TA (temperatura ambiente), se añadió EtOAc (acetato de etilo), se agitó ~1 día, solución turbia	--
Tolueno	Se intenta enfriamiento lento a ~80 °C, suspensión a ~60 °C durante ~5 días, se agitó ~95 °C durante ~1 día (material viscoso, turbio), se mantuvo a TA durante ~1 día (sólidos finos, viscosos), se filtró al vacío y se lavó con MTBE, filtración al vacío y horno de vacío durante ~2 días	XRPD igual que en la Figura 1
Acetona/Heptano (1:1)	A una suspensión a TA durante ~4 h (solución nebulosa, sin sólidos visuales) se añadió heptano (color blanco, ppt), suspensión a TA durante ~5 días	Agregados, XRPD igual que en la Figura 1
Acetonitrilo/MeOH (9: 1)	Se intenta enfriamiento lento en acetonitrilo (ACN) a -60 °C (solución turbia), se añadió la mínima cantidad de MeOH (solución transparente), enfriamiento lento a TA (ligeramente nebulosa) se mantuvo en refrigerador durante ~5 días, se mantuvo en congelador ~5 días (solución ligeramente nebulosa), sin sólidos, la evaporación rápida dio como resultado sólidos pegajosos, horno de vacío durante ~2 días	Agregados, XRPD igual que en la Figura 1
Cloroformo/Acetato de etilo	Difusión de vapor (sólidos), filtración al vacío, sólidos insuficientes	--
Cloroformo/Isopropil éter	difusión de vapor, se recogieron pocos sólidos	XRPD igual que en la Figura 1
Cloroformo/heptano (9: 1)	difusión de vapor, se formaron sólidos, horno de vacío durante ~1 día	XRPD igual que en la Figura 1
Cloroformo/tolueno (9: 1)	difusión de vapor, se formaron sólidos, horno de vacío durante ~1 día	--
EtOH/Heptano (1:29)	Suspensión a ~60°C durante ~5 días	XRPD igual que en la Figura 1
EtOH/Hexanos	Difusión de vapor (sólidos), refrigeración durante ~7 días (sólidos finos), filtración al vacío	--
Alcohol isopropílico/agua (19:1)	Se agitó, pocos sólidos, evaporación rápida, horno de vacío	--
Metanol/1,2 Dicloroetano (9:1)	Evaporación lenta (sólidos pegajosos) horno de vacío ~1 día	XRPD igual que en la Figura 1 con un pico adicional
Metanol/terc-butil metil éter (MTBE)	difusión de vapor, filtración al vacío	XRPD igual que en la Figura 1
Metanol/EtOAc (9:1)	Evaporación lenta, horno de vacío durante ~1 día	--

<u>Sistema disolvente</u>	<u>Condiciones</u>	<u>Resultados</u>
Metanol/EtOAc (9:1)	Evaporación lenta, horno de vacío durante ~1 día	XRPD igual que en la Figura 1 con un pico adicional
THF/agua (19:1)	Se intenta enfriamiento lento a partir de ~56 a TA (masa viscosa), se añadió MTBE, se agitó ~4 días (se evaporó el disolvente, sólidos pegajosos), se añadió MTBE, se agitó durante ~1 día, filtración al vacío (filtración lenta)	XRPD igual que en la Figura 1 con un pico adicional

Las técnicas de cristalización incluyeron suspensión a temperatura ambiente y a temperatura elevada, enfriamiento lento, difusión de vapor, evaporación lenta, y experimentos de estrés térmico. Se diseñaron experimentos para llevarse a cabo durante varios días a fin de tener la mayor posibilidad de cristalización. La mayoría de experimentos dieron como resultado materiales que presentaban el mismo modelo de XRPD que el de la Figura 1. Tres experimentos (evaporación lenta de metanol: 1,2-dicloroetano (9: 1) y metanol:acetato de etilo (9: 1), y enfriamiento de tetrahidrofurano:agua (19: 1) seguido de una suspensión en *tert*-butil metil éter) dio como resultado un material que presentaba el mismo modelo de XRPD, con mayor resolución observada para los picos observados a ~15,0 y ~17,0 °2 $\theta$ , de tal manera que se observó un pico nuevo amplio a ~16 °2 $\theta$ . (Figura 5). Este material es probablemente la misma sal de fosfato, pero con solo un poco más de orden. Los experimentos sin cristalización dieron como resultado materiales que parecen ser significativamente más cristalinos que el material de partida.

**Sal de D-Tartrato (Material B):** Se llevaron a cabo treinta experimentos para la cristalización de la sal de D-tartrato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxidodona. Las técnicas de cristalización incluyeron suspensión a subambiente y temperatura elevada, enfriamiento lento, difusión de vapor, evaporación lenta, y experimentos de estrés térmico. En la Tabla 3 se resumen las condiciones experimentales. Todos los intentos para cristalizar adicionalmente la sal de D-tartrato dieron como resultado un material similar al observado en el Ejemplo 1.

TABLA 3

<u>Sistema disolvente</u>	<u>Condiciones</u>	<u>Resultados</u>
Acetona	Suspensión, sala fría (sólidos muy finos), se añadió MTBE (color blanco, ppt) se agitó en sala fría durante ~3 días (ligeramente viscosa), filtración al vacío (delicuescente)	Sin sólidos
Cumeno	Suspensión a ~80 °C durante ~4 h (sólidos sobre la pared), se movió a un baño de aceite a -60 °C, se agitó durante 4 días, se agitó a ~95 °C durante ~1 día (grumo viscoso), se agitó a ~110 °C durante 2 h (masa viscosa), FC a TA (masa viscosa)	Sin sólidos
MeOH/1,2 dicloroetano (9:1)	Evaporación lenta (sólidos pegajosos), horno de vacío a TA morfología durante ~1 día	XRPD igual que en la Figura 7
Nitrometano	Enfriamiento lento desde ~80 °C a TA (solución transparente), se mantiene en refrigeración durante ~1 día (solución transparente), evaporación parcial rápida (solución ligeramente nebulosa), se mantiene en refrigerador durante ~4 días (solución ligeramente nebulosa); evaporación rápida (sólidos pegajosos), horno de vacío a TA durante ~1 día	XRPD igual que en la Figura 7
THF	Suspensión, sala fría (material viscoso), se añadió heptano (color blanco, ppt) se agitó en sala fría durante ~3 días (solución turbia), filtración al vacío, corriente de N <sub>2</sub> (delicuescente, muy pocos sólidos pegajosos), horno de vacío a TA durante ~3 días	XRPD igual que en la Figura 7
Cloroformo/ Isopropil éter	difusión de vapor, filtración al vacío, corriente de N <sub>2</sub>	XRPD igual que en la Figura 7
Cloroformo/ EtOAc	difusión de vapor, filtración al vacío, corriente de N <sub>2</sub>	XRPD igual que en la Figura 7
EtOAc/EtOH (9:1)	Suspensión a ~50 °C durante ~6 días (material viscoso), se mantiene a TA durante ~2 días (material viscoso), se añadió heptano (material viscoso), se agitó a TA durante ~2 días (sólidos), filtración al vacío, corriente de N <sub>2</sub> (sólidos ligeramente pegajosos), horno de vacío a TA durante ~3 días	XRPD igual que en la Figura 7
MeOH/MTBE	Difusión de vapor (sólidos), filtración al vacío (sólidos pegajosos), horno de vacío a TA durante ~1 día	XRPD igual que en la Figura 7
THF/Heptano (1:9)	Suspensión a ~50 °C durante 6 días (se evaporó el disolvente), se añadió más disolvente, se agitó a ~50 °C durante ~1 día, filtración al vacío (sólidos ligeramente pegajosos), corriente de N <sub>2</sub>	XRPD igual que en la Figura 7
""	Estrés térmico ~60 °C durante ~6 días	
""	horno de vacío ~45 °C durante ~3 días	

**Ejemplo 3****PREPARACIÓN A GRAN ESCALA (ESCALA KILOGRAMO) PREPARACIÓN DE SAL DE FOSFATO DE ALPHA G-MPEG<sub>6</sub>-O-HIDROXICODONA**

5 Una solución de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona se preparó en una mezcla de metanol y *terc*-butil metil éter (2:1, 2 volúmenes) a 30 °C. Una solución de ácido fosfórico (solución acuosa al 85%, 1,05 equiv.) se preparó en una mezcla de metanol y *terc*-butil metil éter (2:1, 1,2 volúmenes) a 20 °C. se combinaron las soluciones, manteniéndolas a una temperatura de 30 - 50 °C, dando como resultado la formación de fosfato  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona disuelto. Esta solución salina se ajustó a 40 °C, y se transfirió gradualmente durante el curso de 1 - 3 horas en una solución de heptanos y *terc*-butil metil éter (4:1, 14 volúmenes) mantenida 45 °C. Durante la transferencia, el fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona precipitó a partir de las corrientes combinadas. La suspensión resultante se enfrió a 20 °C y se cesó la agitación, permitiendo a los sólidos sedimentar. El sobrenadante se decantó, y se añadieron heptanos (6 volúmenes) se añadieron a los sólidos. Los sólidos se suspendieron durante al menos una hora a 30 °C, después que se enfrió la suspensión a 20 °C. Se cesó la agitación de nuevo, se permitió sedimentar a los sólidos, y se decantó el sobrenadante. Se añadieron heptanos recientes a los sólidos, que se suspendieron de nuevo durante al menos una hora a 30 °C. La suspensión se enfrió a 20 °C, se filtró, y se lavó con heptanos recientes (2 volúmenes). La torta húmeda se transfirió a una cámara de vacío y se secó a temperatura ambiente durante al menos 48 horas, para dar como resultado el fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona, como un polvo higroscópico ligeramente céreo, con un rendimiento del e + del 90%. En la Figura 11 se relaciona una RMN <sup>1</sup>H del producto. En la Figura 16 se muestra una representación gráfica de XRPD de un sólido preparado de acuerdo con este Ejemplo en una balanza de 100 g. La forma sólida preparada de acuerdo con este Ejemplo tiene un punto de fusión en el intervalo de aproximadamente 175-177°C.

**Ejemplo 4****PREPARACIÓN A GRAN ESCALA (ESCALA DE GRAMOS) DE LA SAL DE TARTRATO DE ALFA G-MPEG<sub>6</sub>-O-HIDROXICODONA**

30 Se preparó una solución de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona en tetrahidrofurano (2 volúmenes) a 20 °C. Se preparó igualmente una solución de ácido D-tartárico en tetrahidrofurano (2 volúmenes) a 50 °C. Se introdujo gradualmente la solución de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona en la solución de ácido D-tartárico, en el curso de 30 minutos. La solución resultante se agitó durante 2 horas, manteniéndola a una temperatura de 50 °C. Se introdujeron heptanos (6 volúmenes) en el curso de 30 minutos, mientras se continúa manteniendo la temperatura. El producto (D-tartrato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona) precipita durante la adición de heptanos. La suspensión resultante se agitó durante 35 2 horas a 50 °C, y después se dejó enfriar gradualmente a 20 °C. La suspensión se filtró, se lavó con heptanos (2 volúmenes), y se transfirió a una cámara desecadora al vacío (que contenía P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) para secar a temperatura ambiente durante al menos 12 horas. El producto se recuperó como un polvo de color blanco delicuescente con un rendimiento de + del 90%. La Figura 12 es un modelo de XRPD de la sal de tartrato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona preparada de acuerdo con este método.

Ejemplo de referencia

**EJEMPLO 5 PREPARACIÓN DE COMPRIMIDOS DE BASE LIBRE DE ALFA-6-MPEG<sub>6</sub>-O-HIDROXICODONA**

45 Se prepararon comprimidos revestidos de película que comprendían base libre de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona del siguiente modo. La Tabla 4 a continuación notifica los componentes en cada comprimido preparado\*. La "cantidad" se refiere a la cantidad de un componente concreto como se relaciona en la Tabla 4 para el ensayo concreto que se describe.

Ejemplo de referencia

**TABLA 4**

Ingrediente	Comprimido de 50 mg (mg/comprimido)			
Ensayo n.º	1	2	3	4
<b>Intragranular</b>				
base libre de $\alpha$ -6-mPEG <sub>6</sub> -O-hidroxicodona	50,0	50,0	50,0	50,0
Lactosa monohidrato, NF (Pharmtose® 450M)	125,0	87,5	87,5	-
Celulosa microcristalina (Avicel® PH101)	57,50	154,0	174,0	154,0

<b>Ingrediente</b>	<b>Comprimido de 50 mg (mg/comprimido)</b>			
Croscarmelosa de sodio, USP/NF (Ac-Di-Sol®)	6,25	8,75	8,75	8,75
Fosfato de calcio dibásico anhidro, NF (Fujicalin®)	-	-	-	87,5
Ácido cítrico anhidro	-	20,0	-	20,0
Polivinilpirrolidona, USP (Povidona)	-	14,0	14,0	14,0
<b>Extragranular</b>				
Celulosa microcristalina (Avicel® PH102)	50,0	-	-	-
Lactosa monohidrato, NF (Super Tab®)	50,0	-	-	-
Croscarmelosa de sodio, USP/NF (Ac-Di-Sol®)	6,25	8,75	8,75	8,75
Dióxido de silicio coloidal, USP/NF (Cabosil® M5)	2,50	3,50	3,50	3,50
Ácido esteárico, NF	1,25	-	-	-
Estearato de magnesio (calidad veg.)	1,25	3,50	3,50	3,50
<b>Peso del núcleo del comprimido (mg)</b>	350,0	350,0	350,0	350,0
<b>Revestimiento de película</b>				
Opadry® II 85F18422 White	12,5	17,5	17,5	17,5
<b>Peso del comprimido revestido de película (mg)</b>	362,5	367,5	367,5	367,5
<b>Carga del fármaco</b>	13,8	13,6	13,6	13,6
* No se prepararon los comprimidos de los ensayos 1 y 3 debido a las malas propiedades de flujo de la composición				

Preparación del comprimido 2 (Ensayo 2, 50 mg de base libre de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona): La cantidad (es decir, la cantidad relacionada en el Ensayo 2 de la Tabla 4) de ácido cítrico se disolvió en agua para formar la solución de ácido cítrico. La cantidad de base libre de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona se disolvió en solución de ácido cítrico para formar una solución de base libre de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona/ácido cítrico. La cantidad de polivinilpirrolidona (PVP), USP se disolvió en agua para formar una solución de PVP.

Las cantidades de lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, y croscarmelosa de sodio, se cribaron a través de una malla 20, se transfirieron a un granulador de alta cizalladura, y se mezclaron durante aproximadamente cinco minutos con una hélice encendida a 250 RPM. A la vez que se mezclaron los polvos, la mezcla se granuló con la base libre de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona anteriormente preparada / la solución de ácido cítrico seguida de la solución de PVP con la hélice a 500 RPM y un cortador a 1200 RPM. Se añadió más agua, con amasado continuado, para producir una masa húmeda de consistencia adecuada.

A continuación se secaron los gránulos húmedos en un secador de lecho fluido con una configuración de entrada de ~50 °C hasta que se obtuvo una pérdida de sequedad (LOD) menor del 3%. Los gránulos secos se pasaron a través de un tamiz de malla 16. Los gránulos secos y cribados se mezclaron con las cantidades de excipientes extragranulares (croscarmelosa de sodio y dióxido de silicio coloidal) que se cribaron previamente a través de un tamiz de malla 20 durante doce minutos en un mezclador en V. La cantidad de estearato de magnesio se cribó a través de una malla 40 y se añadió a los contenidos del mezclador en V y se mezcló durante tres minutos para formar una mezcla final para la compresión del comprimido.

La mezcla final se comprimió sobre una prensa rotatoria de comprimidos a un peso objetivo de 350 mg para dar como resultado núcleos de comprimidos que tienen una dureza de ~12 Kp, una friabilidad de 0,113%, y una disgregación de ~14 minutos.

Se preparó una solución de dispersión del revestimiento de película al 20% p/p y se pulverizó sobre núcleos de comprimidos en una cesta de revestimiento de películas perforada hasta una ganancia de peso teórica de ~5%. Los comprimidos se enfriaron a temperatura ambiente y se descargaron de la cesta de revestimiento en recipientes voluminosos. Los comprimidos revestidos de película se ensayaron para el ensayo, la disolución del fármaco, y la uniformidad del contenido. En la Tabla 5 siguiente se resumen los resultados del ensayo de comprimidos revestidos.

Ejemplo de referencia

TABLA 5

ENSAYO DE 50 MG DEL COMPRIMIDO 2 REVESTIDO DE PELÍCULA DE BASE LIBRE DE ALFA-6-MPEG <sub>6</sub> -O-HIDROXICODONA	
Atributo	Comprimido 2
Ensayo	102,8
Uniformidad del contenido (n=10)	Media: 99,2%; % de RSD: 1,6 Intervalo: 96,2-101,7
Disolución <sup>1</sup> (n=6)	
% de media disuelto en 5 minutos	12,1
% de media disuelto en 10 minutos	32,6
% de media disuelto en 15 minutos	53,4
% de media disuelto en 30 minutos	95,3
<sup>1</sup> Condiciones de disolución: HCl 0,1 N, 900 ml, aparato de Tipo II (paleta), 50 RPM	

5 Preparación del comprimido 4 (50 mg de base libre de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona): La cantidad (es decir, la cantidad relacionada en el Ensayo 4 de la Tabla 4) de polivinilpirrolidona (PVP) se disolvió en agua para formar una solución de PVP. La cantidad de ácido cítrico se disolvió en agua para formar una solución de ácido cítrico. La cantidad de base libre de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona se disolvió en una solución de ácido cítrico para formar una solución de base libre de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona / ácido cítrico.

10 Las cantidades de fosfato de calcio dibásico anhidro, celulosa microcristalina, y croscarmelosa de sodio, se cribaron a través de una malla 20, se transfirieron al cuenco de un granulador de alta cizalladura, y se mezclaron durante cinco minutos con una hélice encendida a 250 RPM. A la vez que se mezclaron los polvos, la mezcla se granuló con la solución de base libre de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona - ácido cítrico previamente preparada seguido de la solución de PVP con una hélice a 500 RPM y un cortador a 1200 RPM. Se añadió más agua, con amasado continuado, para producir una masa húmeda de consistencia adecuada.

15 A continuación se secaron los gránulos húmedos en un secador de lecho fluido con una configuración de entrada de ~50°C hasta que se obtuvo una pérdida de sequedad (LOD) de menos del 3%. Los gránulos secos se pasaron a través de un tamiz de malla 16. Los gránulos secos y cribados se mezclaron con las cantidades de excipientes extragranulares (croscarmelosa de sodio y dióxido de silicio coloidal) que se cribaron previamente a través de una malla 20 durante doce minutos en un mezclador en V. La cantidad de estearato de magnesio se cribó a través de una malla 40 y se añadió a los contenidos del mezclador en V y se mezcló durante tres minutos para formar una mezcla final para la compresión del comprimido.

20 La mezcla final se comprimió en una prensa rotatoria de comprimidos a un peso objetivo de 350,0 mg para dar como resultado núcleos de comprimidos que tenían una dureza de ~6 Kp, una friabilidad del 0%, y un tiempo de desintegración de ~8 minutos.

25 Se preparó una solución de dispersión del revestimiento de película al 20% p/p y se pulverizó sobre núcleos de comprimidos en una cesta de revestimiento de películas perforada hasta una ganancia de peso teórica de ~5%. Los comprimidos se enfriaron a temperatura ambiente y se descargaron de la cesta de revestimiento en recipientes voluminosos. Los comprimidos revestidos de película se ensayaron para el ensayo, la disolución del fármaco, y la uniformidad del contenido. En la Tabla 6 siguiente se resumen los resultados del ensayo de comprimidos revestidos.

30  
35 Ejemplo de referencia

TABLA 6

ENSAYO DE 50 MG DEL COMPRIMIDO 2 REVESTIDO DE PELÍCULA DE BASE LIBRE DE ALFA-6-MPEG <sub>6</sub> -O-HIDROXICODONA	
Atributo	Comprimido 4
Ensayo	102,1
Uniformidad del contenido (n=10)	Media: 100,6%; % de RSD: 1,2 Intervalo: 98,8-102,7
Disolución <sup>1</sup> (n=6)	
% de media disuelto en 5 minutos	25,9
% de media disuelto en 10 minutos	66,3
% de media disuelto en 15 minutos	91,1
% de media disuelto en 30 minutos	99,0
<sup>1</sup> Condiciones de disolución: HCl 0,1 N, 900 ml, aparato de Tipo II (paleta), 50 RPM	

## Ejemplo 6

PREPARACIÓN DE COMPRIMIDOS DE SAL DE FOSFATO DE ALFA-6-MPEG<sub>6</sub>-O-HIDROXICODONA SÓLIDA

- 5 Se prepararon comprimidos revestidos de película que comprenden fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida del siguiente modo. El fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida incluye las formas de sales de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida descritas en el presente documento. La Tabla 7 siguiente notifica los componentes de cada comprimido preparado. La "cantidad" se refiere a la cantidad de cada componentes relacionada en la Tabla 7 para cada comprimido al que se hace referencia.

10

TABLA 7

Ingrediente	Comprimido de 100mg (mg/comprimido)	Comprimido de 200 mg (mg/comprimido)	Comprimido de 400 mg (mg/comprimido)
Ensayo n.º	1	2	3
<b>Intragranular</b>			
fosfato de $\alpha$ -6-mPEG <sub>6</sub> -O-hidroxicodona sólido (base libre)	116,25 (100,00)	232,50 (200,00)	465,00 (400,00)
Fosfato de calcio dibásico anhidro, NF (Fujicalin®)	223,54	223,54	223,54
Celulosa microcristalina (Avicel® PH101)	418,91	302,66	0,00
Croscarmelosa de sodio, USP/NF (Ac-Di-Sol®)	33,04	33,04	32,40
Dióxido de silicio coloidal, USP/NF (Cabosil® M5)	27,13	54,25	108,50
Polivinilpirrolidona, USP (Povidona)	40,00	19,72	19,36
<b>Extragranular</b>			
Celulosa microcristalina (Avicel® PH102)	208,61	211,77	0,00
Fosfato de calcio dibásico anhidro, NF (Fujicalin®)	0,00	0,00	223,54
Ácido cítrico monohidrato, NF	40,00	80,00	160,00
Croscarmelosa de sodio, USP/NF (Ac-Di-Sol®)	16,20	16,20	32,40
Dióxido de silicio coloidal, USP/NF (Cabosil® M5)	13,16	13,16	15,50
Estearato de magnesio (calidad veg.)	13,16	13,16	15,50
<b>Peso del núcleo del comprimido (mg)</b>	1150,00	1200,00	1295,74
<b>Revestimiento de película</b>			
Opadry® II 85F105039 Blue	46,00	48,00	51,83
<b>Peso del comprimido revestido de película (mg)</b>	1196,00	1248,00	1347,57
<b>Carga de fármaco (como sal)</b>	9,7%	18,6%	34,5%
<b>Carga de fármaco (en forma de la base libre)</b>	8,4%	16,0%	29,7%

- 15 Comprimidos de 100 mg de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona (Ensayo 1): La cantidad of polivinilpirrolidona (PVP) se disolvió en agua para formar una solución de PVP. Las cantidades de sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida se cribaron a través de un tamiz de malla 14 y se transfirieron al cuenco de un granulador de alta cizalladura. Se cribaron fosfato de calcio dibásico anhidro, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, y dióxido de silicio coloidal a través de una malla n.º 20 y se transfirieron al cuenco de un granulador de alta cizalladura. Los contenidos en el cuenco del granulador de alta cizalladura se mezclaron durante cinco minutos con una hélice encendida a 250 RPM. A la vez que se mezclaron los polvos, la mezcla se granuló con la solución de PVP anteriormente preparada con una hélice a 500 RPM y un cortador a 1200 RPM. Se añadió más agua, con amasado continuado, para producir una masa húmeda de consistencia adecuada.
- 20

A continuación se secaron los gránulos húmedos en un secador de lecho fluido con una configuración de entrada de ~50°C hasta que se obtuvo una pérdida de sequedad (LOD) menor del 3%. Los gránulos secos se pasaron a través

de un tamiz de malla 16. Los gránulos secos y cribados se mezclaron con las cantidades de excipientes extragranulares (celulosa microcristalina, ácido cítrico monohidrato, croscarmelosa de sodio, y dióxido de silicio coloidal) que se cribaron previamente a través de una malla n.º 20 durante doce (12) minutos en un mezclador en forma de V. La cantidad de estearato de magnesio se cribó a través de una malla 40 y se añadió a los contenidos en el mezclador en forma de V y se mezcló durante tres minutos para formar la mezcla final para la compresión del comprimido.

La mezcla final se comprimió sobre una prensa rotatoria de comprimidos a un peso objetivo de 1150,0 mg para dar como resultado núcleos de comprimidos que tenían una dureza de ~19 Kp, una friabilidad de 0,07%, y un tiempo de desintegración de ~9 min.

Se preparó una dispersión del revestimiento de película al 20% p/p y se pulverizó sobre los núcleos de comprimidos en una cesta de revestimiento de películas perforada hasta una ganancia de peso teórico de ~4%. Los comprimidos se enfriaron a temperatura ambiente y se descargaron de la cesta de revestimiento en recipientes voluminosos. Los comprimidos revestidos de película se ensayaron para el ensayo, la disolución del fármaco, y la uniformidad del contenido. En la Tabla 8 siguiente se resumen los resultados del ensayo de comprimidos revestidos.

TABLA 8

<b>ENSAYO DE LOS COMPRIMIDOS DE 100 MG REVESTIDOS DE PELÍCULA DE FOSFATO DE ALFA-6-MPEG<sub>6</sub>-O-HIDROXICODONA</b>	
<b>Atributo</b>	<b>Comprimidos de 100 mg</b>
Ensayo	99,4%
<b>Atributo</b>	<b>Comprimidos de 100 mg</b>
Uniformidad del contenido (n=10)	
Media; % de RSD	99,7%; 1,3%
Intervalo	98,1±-101,9%
Disolución <sup>1</sup> (n=6)	
media disuelta en 5 minutos	23,8%
media disuelta en 10 minutos	60,2%
media disuelta en 15 minutos	80,5%
media disuelta en 30 minutos	85,6%
media disuelta en 45 minutos	86,9%
media disuelta en 60 minutos	88,3%
<sup>1</sup> Condiciones de disolución: HCl 0,1 N, 900 ml, aparato de Tipo II (paleta), 50 RPM	

Comprimidos de 200 mg de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona (Ensayo 2): La cantidad de polivinilpirrolidona (PVP) se disolvió en agua para formar una solución de PVP. La cantidad de sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida se cribó a través de un tamiz de malla 14 y se transfirió al cuenco del granulador de alta cizalladura. Se cribaron fosfato de calcio dibásico anhidro, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, y dióxido de silicio coloidal a través de una malla n.º 20 y se transfirieron al cuenco de un granulador de alta cizalladura. Los contenidos en el cuenco del granulador de alta cizalladura se mezclaron durante cinco minutos con una hélice encendida a 250 RPM. A la vez que se mezclaron los polvos, la mezcla se granuló con la solución de PVP anteriormente preparada a 500 RPM y un cortador a 1200 RPM. Se añadió más agua, con amasado continuado, para producir una masa húmeda de consistencia adecuada.

A continuación se secaron los gránulos húmedos en un secador de lecho fluido con una configuración de entrada de ~50°C hasta que se obtuvo una pérdida de sequedad (LOD) de menos del 3%. Los gránulos secos se pasaron a través de un tamiz de malla 16. Los gránulos secos y cribados se mezclaron con cantidades de excipientes extragranulares (celulosa microcristalina, ácido cítrico monohidrato, croscarmelosa de sodio, y dióxido de silicio coloidal) que se cribaron previamente a través de una malla n.º 20 durante doce minutos en un mezclador en V. La cantidad de estearato de magnesio se cribó a través de una malla n.º 40 y los contenidos se añadieron al mezclador en V y se mezclaron durante tres minutos para formar una mezcla final para la compresión del comprimido.

La mezcla final se comprimió en una prensa rotatoria de comprimidos a un peso objetivo de 1200,0 mg para dar como resultado núcleos de comprimidos que tenían una dureza de ~19 Kp, una friabilidad de 0,06%, y un tiempo de desintegración de ~8 min.

Se preparó una dispersión del revestimiento de película al 20% p/p y se pulverizó sobre los núcleos de comprimidos en una cesta de revestimiento de películas perforada hasta una ganancia de peso teórico de ~4%. Los comprimidos se enfriaron a temperatura ambiente y se descargaron de la cesta de revestimiento en recipientes voluminosos. Los comprimidos revestidos de película se ensayaron para el ensayo, la disolución del fármaco, y la uniformidad del contenido. En la Tabla 9 siguiente se resumen los resultados del ensayo de comprimidos revestidos.

TABLA 9

ENSAYO DE LOS COMPRIMIDOS DE 200 MG REVESTIDOS DE PELÍCULA DE FOSFATO DE ALFA-6-MPEG <sub>6</sub> -O-HIDROXICODONA	
Atributo	Comprimidos de 200 mg
Ensayo	99,3%
Uniformidad del contenido (n=10)	
Media; % de RSD	97,8%; 1,2%
Intervalo	95,7±99,8%
Disolución <sup>1</sup> (n=6)	
media disuelta en 5 minutos	18,6%
media disuelta en 10 minutos	54,7%
media disuelta en 15 minutos	75,0%
media disuelta en 30 minutos	87,9%
media disuelta en 45 minutos	89,6%
media disuelta en 60 minutos	90,9%

<sup>1</sup> Condiciones de disolución: HCl 0,1 N, 900 ml, aparato de Tipo II (paleta), 50 RPM

5 Comprimidos de 400 mg de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona (Ensayo 3): La cantidad of polivinilpirrolidona (PVP) se disolvió en agua para formar una solución de PVP. La cantidad de sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida se cribó a través de un tamiz de malla 14 y se transfirió al cuenco de un granulador de alta cizalladura. Se cribaron fosfato de calcio dibásico anhidro, croscarmelosa de sodio, y dióxido de silicio coloidal a través de una malla n.º 20 y se transfirieron al cuenco de un granulador de alta cizalladura. Los contenidos en el cuenco del granulador de alta cizalladura se mezclaron durante cinco minutos con una hélice encendida a 250 RPM. A la vez que se mezclaron los polvos, la mezcla se granuló con la solución de PVP anteriormente preparada con una hélice a 500 RPM y un cortador a 1200 RPM. Se añadió más agua, con amasado continuado, para producir una masa húmeda de consistencia adecuada.

15 A continuación se secaron los gránulos húmedos en un secador de lecho fluido con una configuración de entrada de ~50°C hasta que se obtuvo una pérdida de sequedad (LOD) menor del 3%. Los gránulos secos se pasaron a través de un tamiz de malla 16. Los gránulos secos y cribados se mezclaron con las cantidades de excipientes extragranulares (fosfato de calcio dibásico anhidro, ácido cítrico monohidrato, croscarmelosa de sodio, y dióxido de silicio coloidal) que se cribaron previamente a través de una malla n.º 20 durante doce minutos en un mezclador en V. La cantidad de estearato de magnesio se cribó a través de una malla 40 y se añadió a los contenidos del mezclador en V y se mezcló durante tres minutos para formar una mezcla final para la compresión del comprimido.

20 La mezcla final se comprimió en una prensa rotatoria de comprimidos a un peso objetivo de 1295,7 mg para dar como resultado núcleos de comprimidos que tenían una dureza de ~18 Kp, una friabilidad de 0,04%, y un tiempo de desintegración de ~12 min.

25 Se preparó una dispersión del revestimiento de película al 20% p/p y se pulverizó sobre los núcleos de comprimidos en una cesta de revestimiento de películas perforada hasta una ganancia de peso teórico de ~4%. Los comprimidos se enfriaron a temperatura ambiente y se descargaron de la cesta de revestimiento en recipientes voluminosos. Los comprimidos revestidos de película se ensayaron para el ensayo, la disolución del fármaco, y la uniformidad del contenido. En la Tabla 10 siguiente se resumen los resultados del ensayo de comprimidos revestidos.

30

TABLA 10

ENSAYO DE LOS COMPRIMIDOS DE 400 MG REVESTIDOS DE PELÍCULA DE FOSFATO DE ALFA-6-MPEG <sub>6</sub> -O-HIDROXICODONA	
Atributo	Comprimidos de 400 mg,
Ensayo	95,0%
Uniformidad del contenido (n=10)	
Media; % de RSD	96,6%; 3,4%
Intervalo	91,5±102,8%
Disolución <sup>1</sup> (n=6)	
media disuelta en 5 minutos	9,0%
media disuelta en 10 minutos	28,6%
media disuelta en 15 minutos	47,6%
media disuelta en 30 minutos	88,0%
media disuelta en 45 minutos	97,2%

ENSAYO DE LOS COMPRIMIDOS DE 400 MG REVESTIDOS DE PELÍCULA DE FOSFATO DE ALFA-6-MPEG <sub>6</sub> -O-HIDROXICODONA	
Atributo	Comprimidos de 400 mg,
media disuelta en 60 minutos	99,4%
<sup>1</sup> Condiciones de disolución: HCl 0,1N, 900 ml, aparato de Tipo II (paleta ), 50 RPM	

Como se notificó en la Tabla 7, se han preparado comprimidos que comprendían fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida que tienen una carga de fármaco de al menos aproximadamente 34,5 por ciento (Tabla 7, Ensayo 3). Aunque se prepararon los comprimidos usando la base libre of  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona, la carga máxima de fármaco para aquellos comprimidos era de aproximadamente el 14 por ciento. Se pueden preparar comprimidos de diferentes pesos con cargas de fármacos similares a aquellas de la Tabla 7, Ensayo 3, de una manera similar. Como tal, el uso de la sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida en comprimidos dio como resultado una carga de fármaco aumentada. Los expertos en la técnica entienden las implicaciones prácticas de una carga de fármaco aumentada e incluyen, entre otras cosas, un tamaño de comprimido reducido, coste reducido de los bienes y mayor rendimiento. El tamaño reducido del comprimido puede ayudar también al cumplimiento del paciente. Además, la reducción en el tamaño puede permitir la adición otros excipientes beneficiosos.

### Ejemplo 7

#### PREPARACIÓN ALTERNATIVA DE LA SAL DE FOSFATO DE ALFA-6-MPEG<sub>6</sub>-O-HIDROXICODONA

Se añadieron 27,22 g de base libre de alfa-6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona a un matraz encamisado de 250 ml. El matraz estaba equipado con una entrada de nitrógeno, el agitador mecánico y la sonda de temperatura se conectaron para una lectura digital. 163 ml de tBME (metil *terc*-butil éter):heptano (5:1 vol:vol) se añadieron para preparar una solución homogénea a 15 °C. Se añadió una solución acuosa de ácido fosfórico (3103  $\mu$ l de +85%) durante 1 h a intervalos de 10 minutos. Durante la primera adición, los sólidos inicialmente formados tenían largas cadenas y la agitación ayudó a transformar un sólido fino en materia de segundos. Se produjeron picos de temperatura exotérmicos; el intervalo de estos aumentos era de 8-10°C observados durante las 5 porciones añadidas iniciales. Durante la 6ª y la 7ª porción añadida, el pico de temperatura se redujo prácticamente a incrementos de un grado Celsius. Después de 2 horas la suspensión se filtró. La velocidad de filtración fue instantánea, sin retención del disolvente. La torta húmeda se lavó con 90 ml tBME (2x 45 ml) y se dejó secar a temperatura ambiente durante la noche en el interior de un horno de vacío. Se filtraron los 30,57 g aislados de sólido de color blanco (rendimiento del 96,5% aislado). El sólido tras disgregarse con una espátula fluía libremente. El % de LOD de la torta húmeda fue del 43,2%. La pureza mediante HPLC fue del 98,6%. La densidad a granel fue de 0,3276 g/ ml, la densidad comprimida era de 0,3931 g/ ml, y la relación Hausner era de 1,20. XRPD se conformó a la sal preparada de acuerdo con el Ejemplo 3. Figure 16 representa gráficamente varis barridos de XRPD para la sal preparada de acuerdo con el Ejemplo 7 a una escala de 30 g, 100 g, y 520 g y una sal preparada de acuerdo con el Ejemplo 3 a una escala de 100 g. Los modelos de XRPD se obtuvieron usando un Bruker D8 Advance equipado con una fuente de radiación K $\alpha$  de Cu (1,54 Å), un portamuestras de 9 posiciones y un detector LYNXEYE Super Speed. Normalmente, la duración de cada barrido fue de 180 segundos y el intervalo 2 $\theta$  fue de 4 a 40°. Las muestras se colocaron en portamuestras de placas de silicio de fondo cero. En la Tabla 11 se relacionan las características adicionales de las sales preparadas de acuerdo con el presente Ejemplo. Los datos de DSC se recogieron usando un Q10 DSC de TA Instruments. Normalmente, las muestras (~2 mg) se colocaron en cestas de muestras de aluminio alodinado y se realizó un barrido desde 30 a 350 °C a una velocidad de 10 °C/min con una purga de nitrógeno de 50 ml/min. Un Malvern Hydro 2000 SM (A) Mastersizer se usó para los datos del análisis de partículas utilizando un método genérico. Se usó acetato de etilo como dispersante, con una velocidad de la bomba de 2000 rpm, una obstrucción del 10-15%. El estilo de adición incluyó la adición directa del sólido al dispersante hasta que se consiguió la obstrucción deseada. El número de mediciones fue un mínimo de dos. Para el análisis de la PSD, se tomó una muestra del volumen del sólido. Las Figuras 13, 14, y 15 son representaciones gráficas del análisis de la PSD para los lotes de 30 g, 100 g, y 520 g respectivamente.

**TABLA 11**

Caracterización física	Lote de 30 g	Lote de 100g	Lote de 520g
Análisis mediante HPLC	98,6%	98,1%	98,7%
DSC, Inicio y Pico, ° C	176,6, 179,8	175,9, 178,6	177,3, 178,9
Valoración de Karl Fisher (% en peso)	1,6	1,8	2,1
Densidad comprimida	0,39 g/ ml	0,48 g/ml	0,49 g/ml
Densidad a granel	0,33 g/ ml	0,37 g/ml	0,39 g/ ml
Relación de Hausner	1,18	1,30	1,25
Sorción de vapor de agua (ganancia entre 0-50% de HR)	4,2%	4,1%	4,2%

Caracterización física	Lote de 30 g	Lote de 100g	Lote de 520g
Distribución del tamaño de partículas	DV[10] = 7 µm DV[50] = 47 µm DV[90] = 92 µm	DV[10] = 9 µm DV[50] = 53 µm DV[90] = 109 µm	DV[10] = 7 µm DV[50] = 47 µm DV[90] = 93 µm

Aunque los ejemplos previos, por ejemplo, los Ejemplos 1 y 3, proporcionan una sal de fosfato sólida adecuada, el proceso del Ejemplo 7 produce un sólido cristalino que tiene características beneficiosas sobre aquellos preparados anteriormente. Por ejemplo, la distribución del tamaño de partículas de los sólidos producidos con el presente ejemplo es más estrecha que la de los sólidos producidos de acuerdo con el Ejemplo 3 (Véase la Fig. 17, que compara la PSD de los 30 g del ejemplo anterior (Ej. 7) con el proceso del Ejemplo 3). Además, el proceso del Ejemplo 3 da como resultado un engrase parcial de la sal sólida, que a la vez hace que la sal sólida tenga características ceras. Además, los sólidos mantenidos en metanol pueden dar como resultado tiempos de secado prolongados (en determinados casos, de hasta 7 a 14 días). Además, el proceso anterior incluía también la decantación durante el proceso, que puede presentar desafíos a gran escala.

Por el contrario, el proceso descrito en el Ejemplo anterior es relativamente simple y corto. Se encontró que el agua jugaba un papel en la formación del sólido. El contenido de agua en la mezcla de reacción es de aproximadamente 0,4-0,8% en peso, a partir de la solución acuosa de ácido fosfórico. El sólido resultante es similar a polvo con una tendencia baja a la aglomeración tras el almacenamiento. En comparación con el proceso del Ejemplo 3, el producto del nuevo proceso es más similar a polvo y es más resistente a la formación de trozos.

### Ejemplo 8

#### 20 PREPARACIÓN DE COMPRIMIDOS DE SAL DE FOSFATO DE ALFA-6-MPEG<sub>6</sub>-O-HIDROXICODONA SÓLIDA

Los comprimidos revestidos de película que comprenden un fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólido preparado de acuerdo con el Ejemplo 7 se prepararon del siguiente modo. La Tabla 12 siguiente notifica los componentes y la cantidad utilizada para la mezcla inicial.

TABLA 12

Ingrediente	Cantidad del lote (g) (Objetivo)	Porcentaje (Objetivo)	Cantidad real (g)	Porcentaje real
fosfato de $\alpha$ -6-mPEG <sub>6</sub> -O-hidroxicodona sólido (base libre)	871,875	29,54	872,00	29,53
Fosfato de calcio dibásico anhidro, NF (Fujicalin®)	712,500	24,14	712,64	24,14
Celulosa microcristalina (Avicel® PH102)	1078,125	36,53	1078,14	36,52
Croscarmelosa de sodio, USP/NF (Ac-Di-Sol®)	127,500	4,32	127,51	4,32
Dióxido de silicio coloidal, USP/NF (Cabosil® MP5)	131,250	4,45	131,83	4,47
Estearato de magnesio, NF	30,000	1,02	30,01	1,02
<b>Peso total</b>	<b>2951,25</b>		<b>2952,13</b>	
<b>Revestimiento de película</b>				
Opadry II White 85F18520 (Dióxido de titanio al 12%)	118,050	4,00	--	
Agua purificada USP	C.S.		C.S.	
<b>Peso total</b>	<b>3069,3</b>			
<b>Carga de fármaco (como sal)</b>	<b>29,54%</b>		<b>29,54%</b>	<b>29,53</b>

Se preparó una mezcla usando las cantidades reales que se mezclan en la Tabla 12. La forma sólida del fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona, celulosa microcristalina, y dióxido de silicio coloidal se tamizaron a través de un tamiz de malla 20 y se mezclaron utilizando un mezclador en V encamisado 4 / 16 Quart durante 15 minutos (Premezcla 1). Se tamizaron fosfato de calcio dibásico y croscarmelosa de sodio a través de un tamiz de malla 20 y se transfirieron con la Premezcla 1 y se mezclaron en un mezclador en V encamisado 4/ 16 Quart y se mezclaron en este durante 15 minutos. Se tamizó el estearato de magnesio a través de una malla n.º 40 y se añadió al mezclador. La mezcla se mezcló en el mezclador en V encamisado 4/16 Quart durante 3 minutos. Los gránulos formados tenían un volumen a granel de 100 cm<sup>3</sup>, un volumen comprimido de 84 cm<sup>3</sup>, una densidad a granel de 0,353 g/cm<sup>3</sup>, una densidad comprimida de 0,420 (g/cm<sup>3</sup>) y un índice de compresibilidad del 15,95%. El peso adecuado de los gránulos

- mezclados para cada comprimido (dosis objetivo de 50 mg, 100 mg, 200 mg) se midió en una máquina de compresión de comprimidos y se formaron los comprimidos. Opadry II White 85F18520 se pesó y se preparó para el revestimiento de acuerdo con las instrucciones del fabricante (dispersión en agua). Los comprimidos se repartieron en la dispersión hasta que se consiguió el aumento de peso buscado del 4,00% p/p. Se dejó que se enfriaran los comprimidos a temperatura ambiente. La Tabla 13 notifica los datos asociados con los diversos comprimidos preparados a partir de la mezcla anterior (sd = desviación estándar).

TABLA 13

	Comprimido de 50 mg	Comprimido de 100mg	Comprimido de 200mg
<b>Núcleo del comprimido</b>			
<b>Peso (promedio)</b>	196,1 mg (sd = 4,4)	394,7 mg (sd = 6,7)	790,6 mg (sd = 9,9)
<b>Espesor (promedio)</b>	4,18 mm (sd = 0,01)	4,56 mm (sd = 0,03)	6,5 mm (sd = 0,01)
<b>Dureza (promedio)</b>	6,1 Kp (sd = 0,4)	10,0 Kp (sd = 0,36)	16,00 Kp (sd = 0,46)
<b>Desintegración (900 ml de H<sub>2</sub>O, 37 °C)</b>	2:11 (min:s, sd = 0:31)	2:58 (min:s, sd = 0:34)	1:42 (min:s, sd = 0:34)
<b>Friabilidad</b>	0,05%	0,05%	0,011%
<b>Comprimido revestido</b>			
<b>Peso (promedio)</b>	203,9 mg (sd = 4,3)	404,6mg (sd = 7,4)	812,2mg (sd = 8,3)
<b>Espesor (promedio)</b>	4,24mm (sd = 0,02)	4,61mm (sd = 0,06)	6,64mm (sd = 0,02)
<b>Dureza (promedio)</b>	8,1 Kp (sd = 0,56)	12,6 Kp (sd = 0,44)	19,4 Kp (sd = 1,15)
<b>Ensayo</b>	99,2%	99,8%	97,1%
<b>Uniformidad de contenido (n=10)</b>	98,5 ± 1,6	97,7 ± 1,7	97,5 ± 0,2
<b>RSD</b>	1,62%	1,73%	1,21%
<b>Intervalo</b>	96,8%, -101,2%	95,4%, -100,2%	95,8%, -100,2%

- 10 En la Tabla 14 siguiente se notifican los datos de disolución de los comprimidos preparados como se ha descrito anteriormente. Las condiciones de disolución eran HCl 0,1 N, 900 ml, aparato de Tipo II (paleta), 50 RPM.

TABLA 14

Tiempo (min)	% disuelto (comprimido de 50 mg)	% disuelto (comprimido de 100mg)	% disuelto (comprimido de 200mg)
5	43,7 (sd = 9,0)	33,2 (sd = 13,3)	21,2 (sd = 9,0)
10	94,4 (sd = 2,5)	77,1 (sd = 7,8)	60,4 (sd = 2,5)
15	95,7 (sd = 2,5)	91,6 (sd = 2,5)	82,7 (sd = 2,5)
30	96,5 (sd = 2,0)	92,9 (sd = 2,0)	93,1 (sd = 2,0)
45	97,0 (sd = 2,2)	93,8 (sd = 1,8)	93,5 (sd = 2,2)
60	98,0 (sd = 1,6)	94,6 (sd = 1,9)	94,1 (sd = 1,6)
90	98,6 (sd = 1,4)	96,0 (sd = 1,9)	95,3 (sd = 1,4)
120	98,4 (sd = 1,2)	96,7 (sd = 1,7)	96,2 (sd = 1,2)
Inf	98,5 (sd = 1,0)	98,0 (sd = 1,5)	98,9 (sd = 1,0)

### 15 Ejemplo 9

#### PREPARACIÓN DE COMPRIMIDO DE LA SAL DE FOSFATO DE ALFA-6-MPEG<sub>6</sub>-O-HIDROXICODONA SÓLIDA

- 20 Los comprimidos revestidos de película que comprenden un fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólido preparado de acuerdo con el Ejemplo 7 se prepararon del siguiente modo. La Tabla 14 siguiente notifica los componentes y la cantidad objetivo de cada componente en el lote y los comprimidos preparados. Las cantidades reales pueden variar ligeramente de los valores buscados.

TABLA 14

Ingrediente	Comprimido de 1300mg (mg/comprimido)	Cantidad del lote (g)
<b>Intragranular</b>		
fosfato de $\alpha$ -6-mPEG <sub>6</sub> -O-hidroxicodona sólido	465,00	250,38
Fosfato dicálcico, NF	444,00	239,08
Celulosa microcristalina, NF	219,00	117,92
Croscarmelosa de sodio, NF	32,00	17,23
Dióxido de silicio coloidal NF	54,00	29,08
Povidona, USP	23,00	12,38
Agua purificada, USP**	C.S.	C.S.
<b>Total</b>	<b>1237,00</b>	<b>666,07</b>
<b>Extragranular</b>		
Croscarmelosa de sodio, USP/NF (Ac-Di-Sol®)	32,00	17,23
Dióxido de silicio coloidal, USP/NF (Cabosil® MP5)	15,50	8,35
Estearato de magnesio	15,50	8,35
<b>Peso del núcleo del comprimido (mg)</b>	<b>1300,0</b>	<b>700,00</b>
<b>Revestimiento de película</b>		
Opadry II White 85F18520 (Dióxido de titanio al 12%)	52,00	28,00
Agua purificada, USP**	C.S.	C.S.
<b>Peso del comprimido revestido de película (mg)</b>	<b>1352,0</b>	<b>728,00</b>
<b>Carga de fármaco (como sal)</b>	<b>35,77%</b>	<b>35,77%</b>

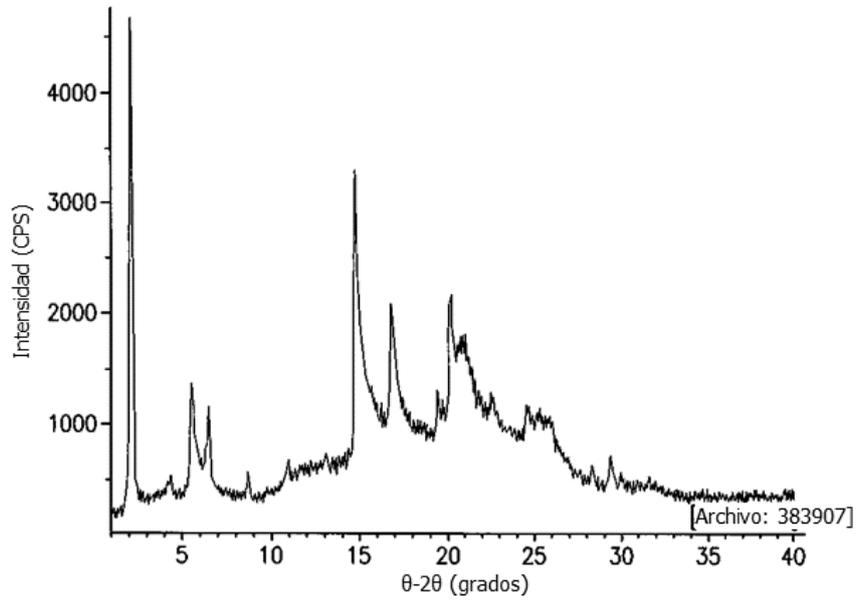
El fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólido se puso a través de un tamiz de malla 14 seguido del dióxido de silicio coloidal, y se transfirió a un granulador de alta cizalladura. Todos los excipientes intragranulares (excepto Povidona) se tamizaron a través de un tamiz de malla 20, se mezclaron en un mezclador en V durante 5 minutos y se cargaron en el granulador de alta cizalladura. La mezcla se mezcló durante 5 minutos con una hélice a (250 rpm) y sin cortador. La mezcla de polvo se granuló usando la solución de Povidona (agua) con una velocidad de la hélice de 500 rpm, la velocidad del cortador de 1200 rpm. Los gránulos húmedos se transfirieron a un procesador de lecho fluidizado y se secaron a una temperatura de entrada de aproximadamente 40-50 °C con una corriente de aire de aproximadamente 0,25-0,55 bar (25-55 kPa). Se continuó el proceso de secado hasta que la pérdida de sequedad (LOD) de los gránulos fue <3,00% y los gránulos secos se pasaron a través de un tamiz de malla 16. El peso adecuado de los gránulos se cargó y se comprimó en comprimidos. El Opadry II White 85F18520 y se preparó la dispersión de revestimiento de acuerdo con las instrucciones del fabricante, que se pulverizó sobre los comprimidos hasta que se alcanzó la ganancia de peso del 4,00% p/p y se dejaron enfriar los comprimidos.

15

**REIVINDICACIONES**

1. Una forma salina de fosfato o D-tartrato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona sólida.
- 5 2. La forma salina de la reivindicación 1, donde la forma salina es una forma cristalina desordenada.
3. La forma salina de la reivindicación 1, donde la forma salina es una forma cristalina.
- 10 4. La forma salina de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la forma salina es una sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona.
5. La forma salina de la reivindicación 4, donde la sal de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona es una sal de monofosfato.
- 15 6. La forma salina de la reivindicación 1, donde la forma salina es una sal de D-tartrato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona.
7. La forma salina de la reivindicación 6, donde la sal de D-tartrato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona es una sal de monotartrato.
- 20 8. La forma salina de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento del dolor en un paciente.
9. La forma salina para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde el dolor es un dolor de moderado a grave.
- 25 10. Una composición farmacéutica que comprende la forma salina de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, donde la composición farmacéutica es un comprimido.
- 30 12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, donde el comprimido tiene una carga de la forma salina de 10 por ciento a 50 por ciento.
13. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, donde la composición comprende de 5 mg a 1000 mg de la forma salina.
- 35 14. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, donde la composición comprende uno o más excipientes seleccionados entre el grupo que comprende fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, dióxido de sílice coloidal, y estearato de magnesio.
- 40 15. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14 para uso en el tratamiento del dolor en un paciente.
16. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 15, donde el dolor es un dolor de moderado a grave.

Modelo de difracción de rayos X en polvo de la sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona



**FIG. 1**

Espectro RMN <sup>1</sup>H de la sal de fosfato de α-6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona

OS: Solaris 9

Sonda: 5 cm, VDF

Disolvente: DMSO

Temperatura ambiente

Velocidad de rotación: 20 Hz Secuencia de

pulso: s2pul

Retraso relajación: 5,000 s

Anchura de pulso: 7,9 us (90,0 grados)

Tiempo adq.: 2,500 s

Anchura espectral: 6400,0 Ex (16,008 ppm)

40 barridos

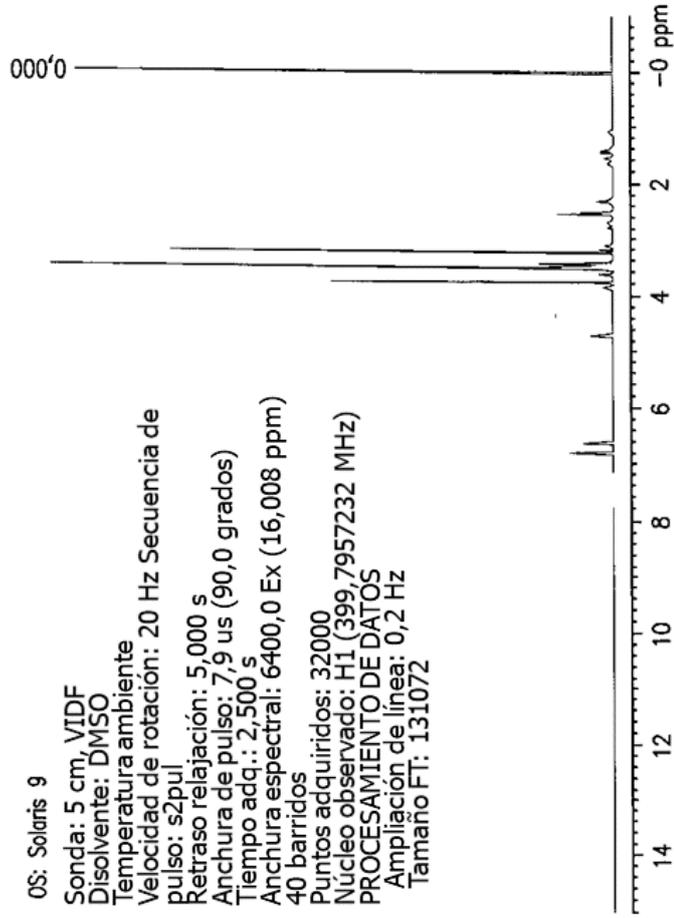
Puntos adquiridos: 32000

Núcleo observado: H1 (399,7957232 MHz)

PROCESAMIENTO DE DATOS

Ampliación de línea: 0,2 Hz

Tamaño FT: 131072

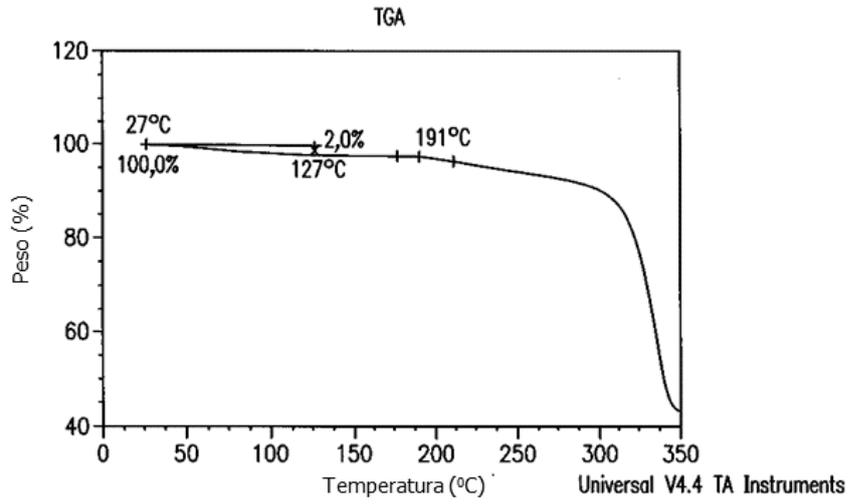


**FIG. 2**

Análisis termogravimétrico de una sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxidona

Tamaño: 9,1410 mg

Instrumento: TGA Q5000 V3.3 Versión 250

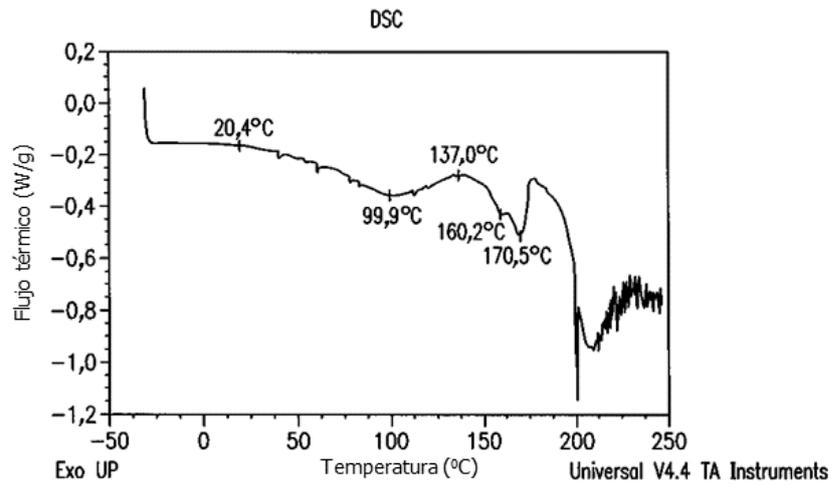


**FIG. 3**

Análisis por calorimetría de barrido diferencial de una sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona

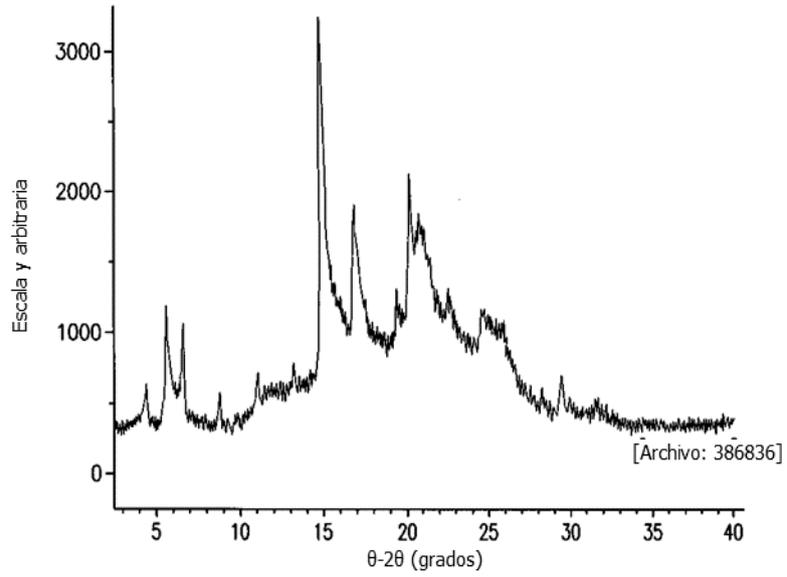
Tamaño: 3,64000 mg

Instrumento: DSC Q2000 V23.10 Versión 79



**FIG. 4**

Modelo de difracción de rayos X en polvo de la sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona

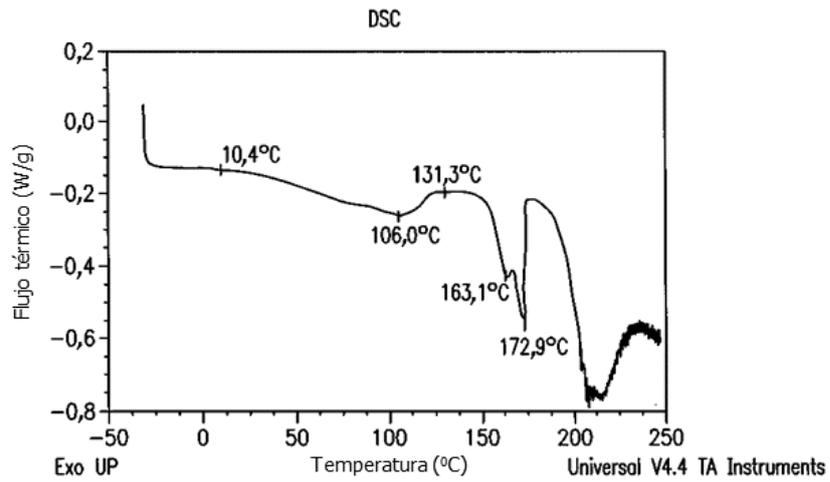


**FIG. 5**

Análisis por calorimetría de barrido diferencial de una sal de fosfato de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona

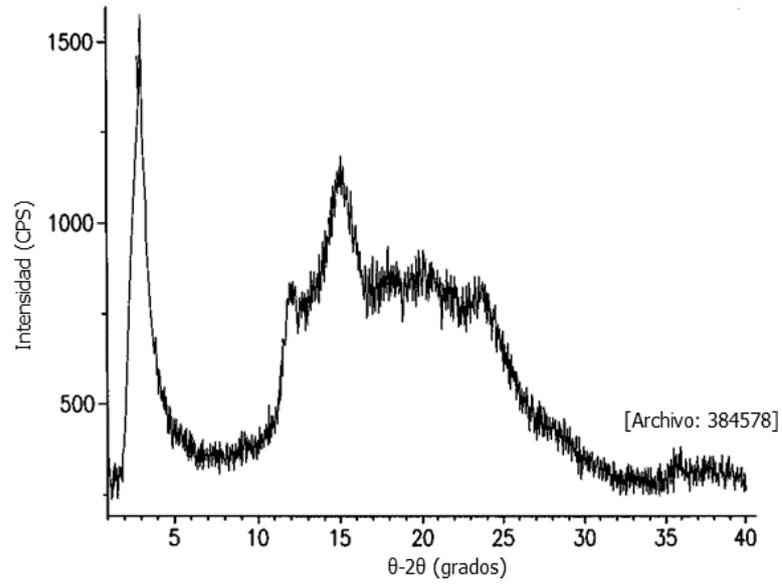
Tamaño: 3,0700 mg

Instrumento: DSC Q2000 V23.10 Versión 79



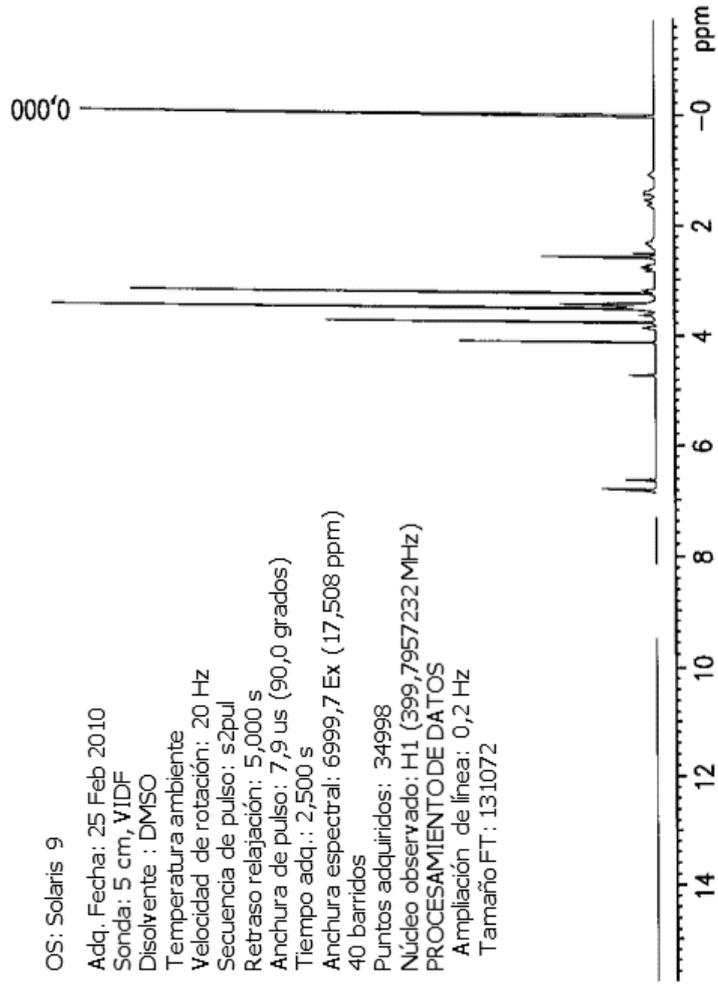
**FIG. 6**

Patrón de rayos X en polvo de una sal de ácido D-tartárico de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona



**FIG. 7**

Espectro RMN 1H de una sal de ácido D-tartárico de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona



OS: Solaris 9

Adq. Fecha: 25 Feb 2010

Sonda: 5 cm, VDF

Disolvente : DMSO

Temperatura ambiente

Velocidad de rotación: 20 Hz

Secuencia de pulso: s2pul

Retraso relajación: 5,000 s

Anchura de pulso: 7,9 us (90,0 grados)

Tiempo adq.: 2,500 s

Anchura espectral: 6999,7 Ex (17,508 ppm)

40 barridos

Puntos adquiridos: 34998

Núcleo observado: H1 (399,7957232 MHz)

PROCESAMIENTO DE DATOS

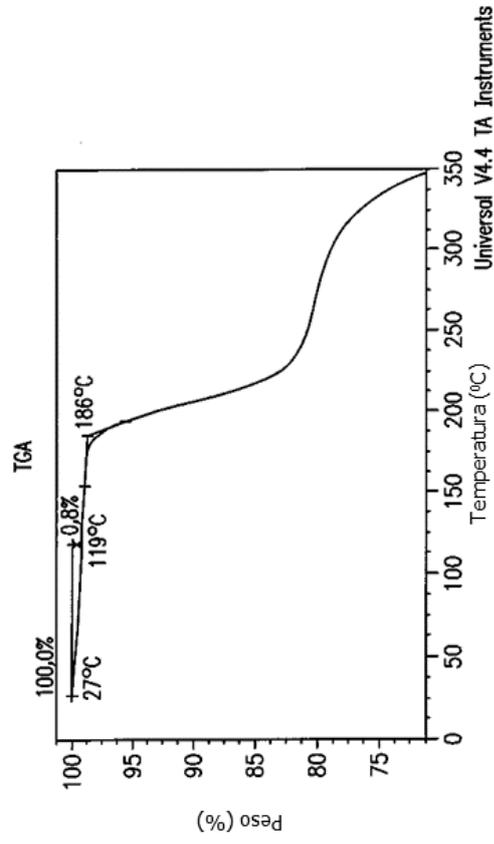
Ampliación de línea: 0,2 Hz

Tamaño FT: 131072

**FIG. 8**

Análisis termogravimétrico de una sal de ácido D-tartárico de  $\alpha$ -6-nPEG<sub>6</sub>-O-hidroxidodona

Tamaño: 11,5280 mg Instrumento: TGA Q5000 V3.3 Versión 250

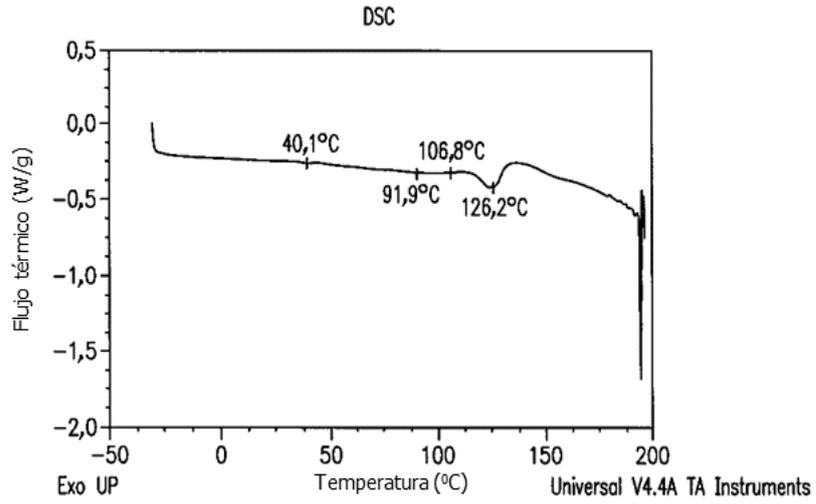


**FIG. 9**

Análisis por calorimetría de barrido diferencial de una sal de ácido D-tartárico de  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-O-hidroxicodona

Tamaño: 3,7600 mg

Instrumento: DSC Q2000 V23.10 Versión 79



**FIG. 10**

Parámetros datos actuales  
 Nombre RD-000563-30  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1  
 F2 - Parámetros de adquisición  
 Fecha 20110823  
 Hora 19:48  
 INSTRUM spect  
 PROBD 5 mm SEL\_IH-2H  
 PULPROG zg  
 TD 65536  
 DISOLVENT CDC13  
 NS 64  
 DS 0  
 SHW 6410,256  
 FIDRES 0,097813 Hz  
 AD 5,1118579 s  
 RG 64  
 DW 78,000 us  
 DE 6,00 u  
 TE 683,2 K  
 D1 10,00000000 s  
 NCREST 0,00000000 s  
 MCWVK 0,01500000 s  
 ===== Canal f1 =====  
 NUC1 1H  
 P1 7,85 us  
 PL1 3,00 dB  
 SFD1 = 400,1324710 MHz  
 F2 - Parámetros de procesamiento  
 SF 400,1300093 MHz  
 NDW no  
 LB 0  
 SSB 0,00 Hz  
 GB 0  
 PC 1,00  
 10. Parámetros gráfica RMN  
 CX 20,00 cm  
 CY 20,00 cm  
 FIP 10,000 ppm  
 F1 4001,30 Hz  
 F2 0,000 ppm  
 PPMCM 0,50000 ppm/cm  
 HZCM 200,06500 Hz/cm

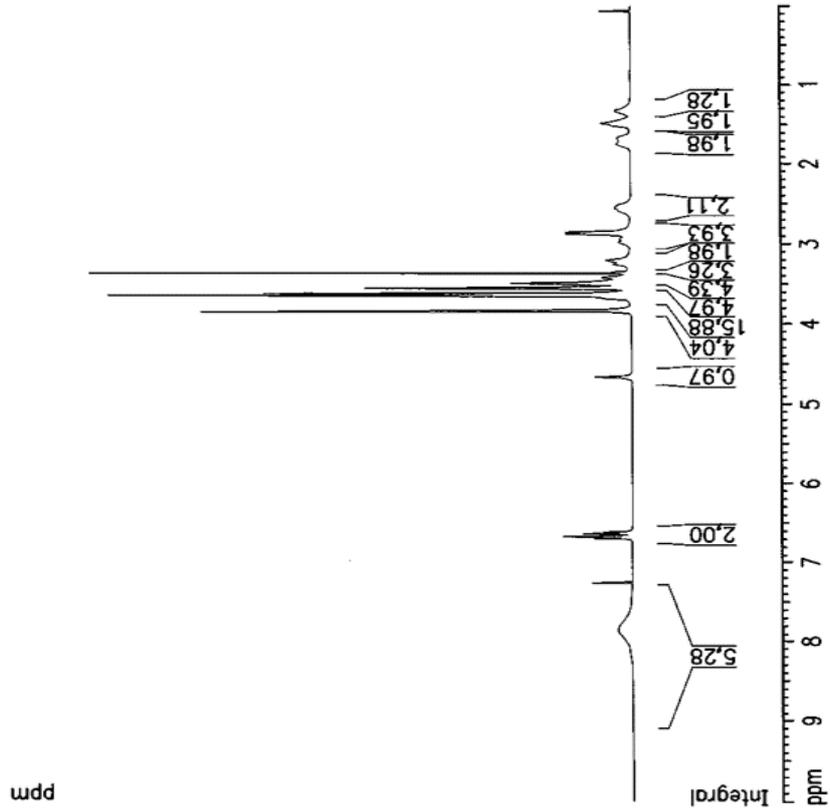
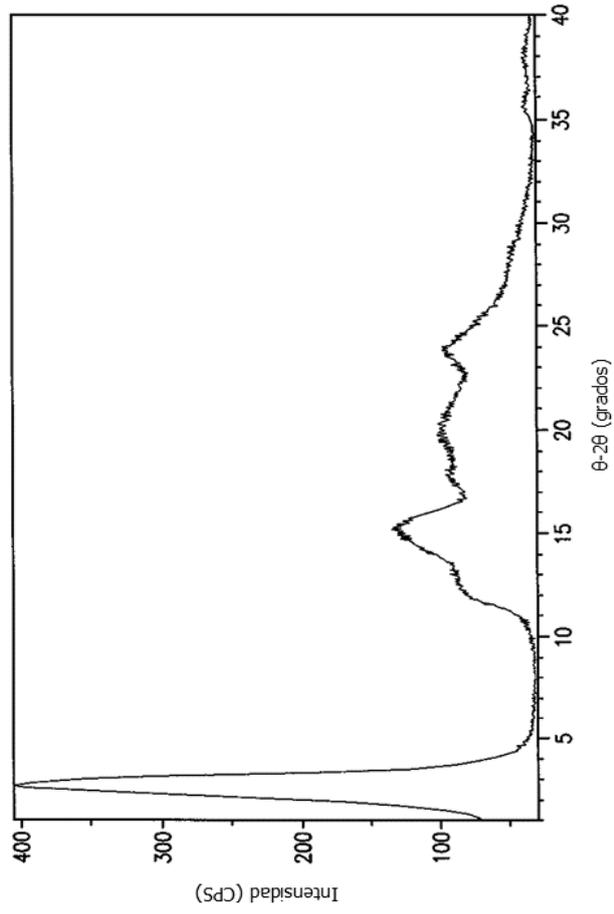


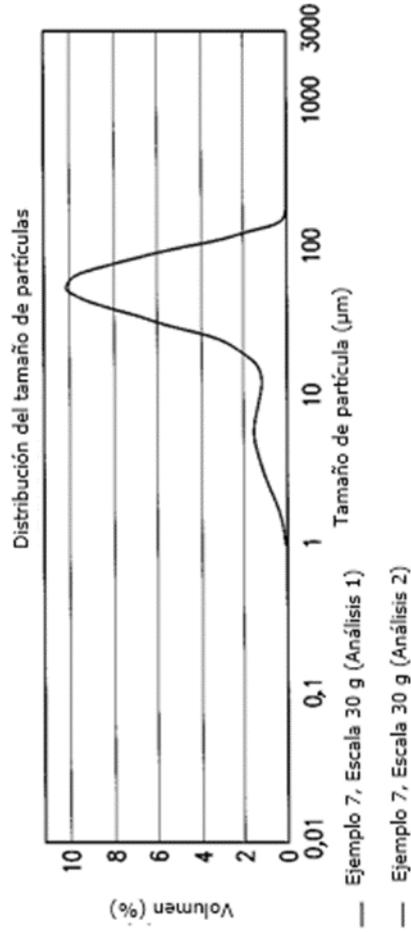
FIG. 11

Tubo de rayos X: Cu (1.54059 Å) Voltaje 45 kV Amperaje 40 mA Intervalo de barrido 1.00-39.99º2θ Tamaño de paso 0,0172θ  
Tiempo de recogida: 718 s Velocidad de barrido 3,3º/S SS: nulo Tiempo de revolución 1,0 s Modo: transmisión



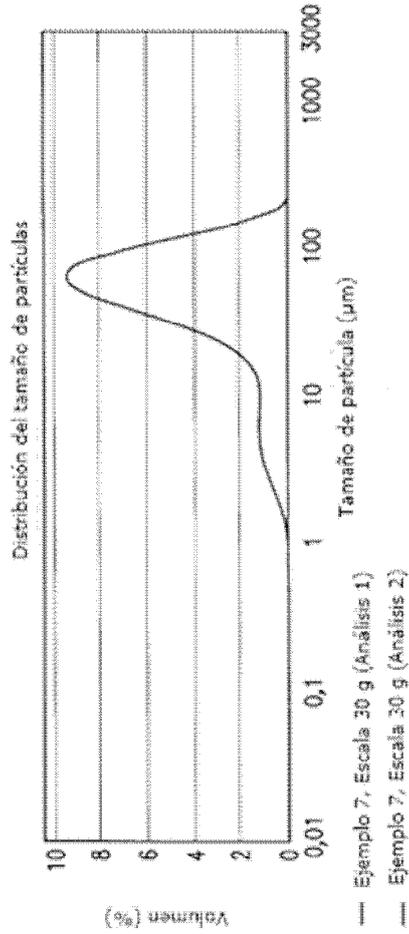
**FIG. 12**

<b>Nombre partícula:</b> por defecto	<b>Nombre registro:</b> Hydro 2000SM (A)	<b>Modelo de análisis:</b> Fin general	<b>Sensibilidad:</b> Mejorada
<b>RI partícula:</b> 1.520	<b>Absorción:</b> 0,1	<b>Intervalo de tamaño:</b> 0,020 a 2000,000 $\mu\text{m}$	<b>Ocultación:</b> 17,10 %
<b>Nombre dispersante:</b> EtOAc	<b>Dispersante RI:</b> 1.370	<b>Residuo ponderado:</b> 0,593 %	<b>Resultado emulación:</b> Off
<b>Concentración:</b> 0,0480 %Vol	<b>Ampliación:</b> 1,807	<b>Uniformidad:</b> 0,529	<b>Unidades resultado:</b> Volumen
<b>Área de la superficie específica:</b> 0,314 $\text{m}^2/\text{g}$	<b>D[3,2] medio ponderado para la superficie:</b> 19,100 $\mu\text{m}$		
<b>d(0,1):</b> 7,156 $\mu\text{m}$	<b>d(0,5):</b> 47,143 $\mu\text{m}$	<b>d(0,9):</b> 92,350 $\mu\text{m}$	



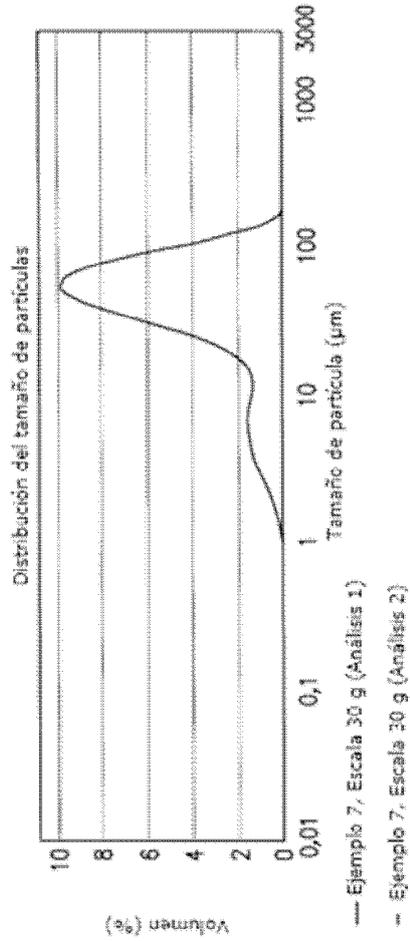
**FIG. 13**

<b>Nombre partícula:</b>		<b>Nombre de análisis:</b>		<b>Sensibilidad:</b>	
por defecto	<b>Nombre registro:</b>	Fin general	Mejorada		
<b>RI partícula</b>	Hydro 2000EM (A)	<b>Intervalo de tamaño:</b>	<b>Ocultación:</b>		
1.520	<b>Absorción:</b>	0,020 a 2000,000 um	17,10 %		
<b>Nombre</b>	0,1	<b>Residuo ponderado:</b>	<b>Resultado emulación:</b>		
<b>dispersante:</b>	<b>Dispersante RI:</b>	0,593 %	Off		
EtOAc	1,370	<b>Uniformidad:</b>	<b>Unidades resultado:</b>		
<b>Concentración:</b>	<b>Ampliación</b>	0,564	Volumen		
0,0495 %Vol	1,594	<b>Área de la superficie</b>			
<b>Área de la superficie</b>		<b>D[3,2] medio ponderado para el volumen;</b>			
<b>especifica:</b> 0,271 m <sup>2</sup> /g		<b>la superficie:</b> 22,140 um			
		57,705 um			
<b>d(0,1):</b> 9,209 um		<b>d(0,5):</b> 52,937 um		<b>d(0,9):</b> 109,470 um	

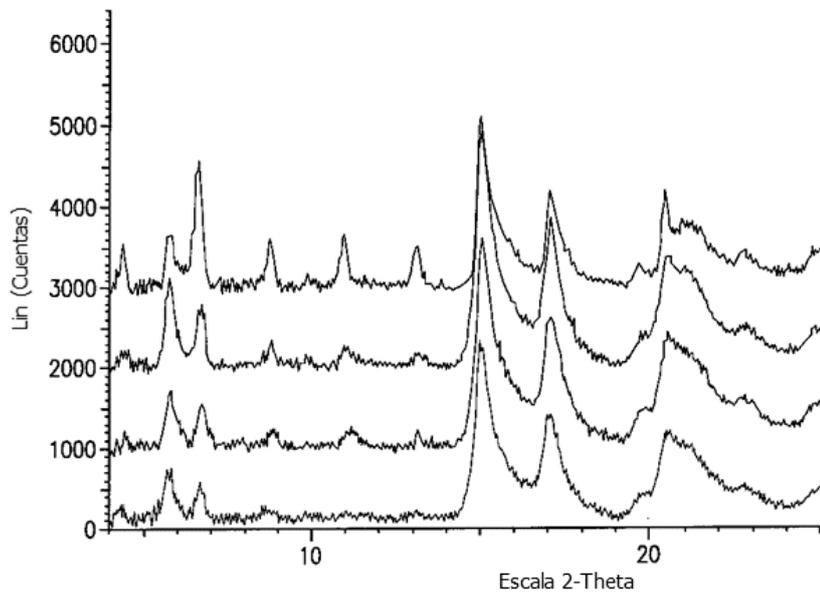


**FIG. 14**

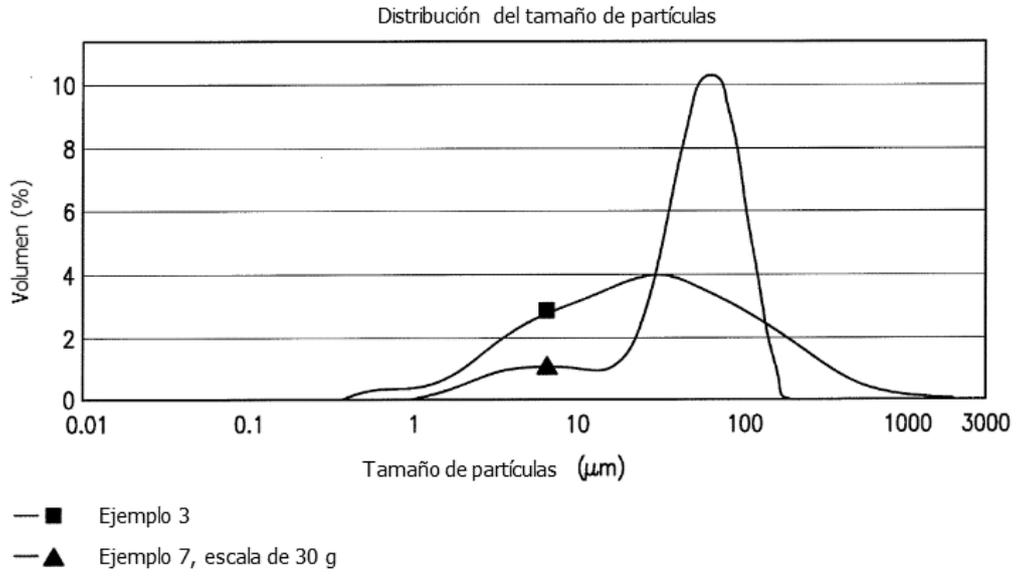
<b>Nombre partícula:</b>		<b>Nombre registro:</b>		<b>Modelo de análisis:</b>		<b>Sensibilidad:</b>	
por defecto		Hydro 2005SM (A)		Fin general		Mejorada	
<b>RI partícula</b>		<b>Absorción:</b>		<b>Intervalo de tamaño:</b>		<b>Ocultación:</b>	
1,520		0,1		0,020 a 2000,000 µm		17,10 %	
<b>Nombre dispersante:</b>		<b>Dispersante RI:</b>		<b>Residuo ponderado:</b>		<b>Resultado emulación:</b>	
EtOAc		1,370		0,593 %		Off	
<b>Concentración:</b>		<b>Ampliación</b>		<b>Uniformidad:</b>		<b>Unidades resultado:</b>	
0,0496 %Vol		1,894		0,564		Volumen	
<b>Área de la superficie específica:</b> 0,271 m <sup>2</sup> /g		<b>D[3,2] medio ponderado para la superficie:</b> 22,140 µm		<b>D[3,2] medio ponderado para el volumen:</b> 57,705 µm			
d(0,1): 9,209 µm		d(0,5): 52,927 µm		d(0,9): 109,470 µm			



**FIG. 15**



**FIG. 16**



**FIG. 17**