

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 713 960**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 31/407** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.02.2016 PCT/EP2016/052017**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2016 WO16124513**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.02.2016 E 16706540 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2018 EP 3253374**

54 Título: **Composición que comprende cebranopadol en forma disuelta**

30 Prioridad:

**02.02.2015 EP 15153405**

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

**24.05.2019**

73 Titular/es:

**RATIOPHARM GMBH (100.0%)**

**Graf-Arco-Strasse 3**

**Ulm, DE**

72 Inventor/es:

**ALBRECHT, WOLFGANG;**

**GEIER, JENS y**

**LEHMANN, FRANK**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 713 960 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

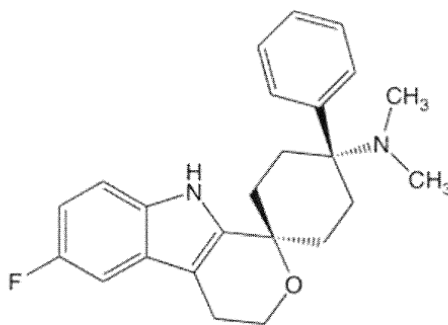
Composición que comprende cebranopadol en forma disuelta

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a una composición que comprende cebranopadol en forma disuelta y a formas de dosificación oral que comprenden dicha composición. La invención se refiere además a un procedimiento de producción de la composición que comprende cebranopadol en una forma disuelta y al procedimiento correspondiente de producción de una forma de dosificación oral que contiene la composición de la invención.

El cebranopadol es un analgésico que, de acuerdo con se notifica, tiene un mecanismo de acción único. Se supone que el cebranopadol se une al receptor nociceptina y activa el mismo (también conocido como receptor de orfanina FQ), así como a los receptores opioides clásicos, por ejemplo el receptor opioide  $\mu$ . Por este mecanismo de acción, se sugiere que el cebranopadol es un potente analgésico para el dolor crónico medio a fuerte, incluido el dolor neuropático, como tal en pacientes con tumor(es).

En el contexto de esta invención, la denominación IUPAC de "cebranopadol" es (1r,4r)-6'-fluoro-*N,N*-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'*H*-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano [3,4-*b*]]indol]-4-amina, que está representado por la siguiente Fórmula (I).



Fórmula (I)

Las rutas de síntesis de cebranopadol y las sales de adición del mismo y el uso como analgésico se han descrito, por ejemplo, en el documento EP 1 560 835 B1.

Además, el documento WO 2013/007361 A1 desvela formas polimórficas cristalinas de cebranopadol y solvatos de cebranopadol que pueden distinguirse por difracción de rayos X. Además, se notifica que los polimorfos cristalinos se podrían convertir entre sí, por ejemplo, en presencia de disolventes o cuando se aplica calor o energía mecánica. Sin embargo, tal comportamiento (la ocurrencia de cambios morfológicos) puede ser desfavorable, por ejemplo, para formas de dosificación tales como comprimidos, ya que puede causar cambios en el estado sólido en la forma de dosificación que a menudo dan como resultado diferentes propiedades de disolución y farmacocinéticas. Por ende, dichos cambios pueden requerir un estricto control de la temperatura de las formas de dosificación, especialmente en verano y/o en las zonas climáticas III y IV. Adicionalmente, dichos cambios en el estado sólido pueden llevar a desventajas regulatorias y comerciales.

Es más, se notifica que el cebranopadol es poco soluble y que se debe aplicar en cantidades muy pequeñas (<1 mg). Las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos ingredientes farmacéuticos activos con dichas propiedades tienden a tener problemas con la capacidad de solubilidad/biodisponibilidad y especialmente con la uniformidad de contenido del ingrediente farmacéutico activo. Dado que el ingrediente farmacéutico activo se administra en dosis muy bajas, incluso las composiciones farmacéuticas poco homogéneas, por ejemplo debido a una pequeña degradación, pueden reducir los efectos beneficiosos significativamente o incluso pueden ser la base de efectos secundarios indeseables.

El documento WO 2012/016703 A2 describe una forma de dosificación farmacéutica que comprende cebranopadol. Dicha dosificación comprende un núcleo líquido que comprende cebranopadol en forma dispersa o disuelta rodeado por un material de encapsulación. Dicho sistema podría considerarse como un sistema de administración de fármacos autoemulsionante (SEDDS). Sin embargo, la producción de tales SEDDS es compleja y, por lo tanto, consume tiempo y dinero. Adicionalmente, las cantidades de los tensioactivos para producir el núcleo líquido de la dosificación podrían producir efectos secundarios no deseados en el tracto gastrointestinal, tal como diarrea.

Por ende, un objeto de la presente invención era superar los inconvenientes anteriores de la formulación mencionada anteriormente.

En particular, un objeto de la presente invención era proporcionar cebranopadol en una forma en la que no requiere un control de temperatura específico durante el almacenamiento o cuando se usa en las zonas climáticas III y IV.

5 Además, debe proporcionarse una forma de cebranopadol que muestre propiedades de disolución y farmacocinéticas ventajosas, en particular cuando se usa después del almacenamiento o en zonas climáticas III y IV.

Además, se debe proporcionar una forma de cebranopadol que muestre propiedades mejoradas con respecto a la procesabilidad.

10 Adicionalmente, era un objeto proporcionar una composición farmacéutica, en la que la composición no contiene un núcleo líquido encapsulado como se describe en el documento WO 2012/016703 y/o polimorfos como se describe en el documento WO 2013/007361. No obstante, la composición o forma de dosificación de la presente invención debe proporcionar propiedades *in vitro* e *in vivo* similares a la formulación descrita en el documento 2012/016703 y/o a los polimorfos descritos en el documento WO 201 3/007361.

15 Todos los objetivos mencionados anteriormente deben resolverse preferentemente para una forma de dosificación diseñada para liberación inmediata ("LI") y para liberación modificada ("LM"). En particular, se desea un rápido alivio del dolor aunque se desea un efecto terapéutico de larga duración.

## 20 **Sumario de la invención**

De acuerdo con la presente invención, los objetivos anteriores se pueden lograr mediante una composición farmacéutica que comprende cebranopadol disuelto, un disolvente orgánico con un alto punto de ebullición y un vehículo. En la composición de la presente invención, cebranopadol está presente en forma disuelta en un disolvente orgánico con un alto punto de ebullición y puede adherirse a dicho vehículo o preferentemente se adsorbe sobre dicho vehículo en forma disuelta. La composición puede procesarse ventajosamente en formas de dosificación oral.

30 Por consiguiente, el objeto de la invención es una composición farmacéutica, preferentemente una composición farmacéutica que tiene un aspecto sólido, que comprende

- (a) cebranopadol disuelto,
- (b) disolvente orgánico con un punto de ebullición de 110 a 350 °C a 1.013 mbar, y
- (c) vehículo sólido.

35 La presión atmosférica, 1.013 mbar y 760 mm Hg son valores equivalentes y se refieren a la presión estándar.

Un objeto adicional de la presente invención es una forma de dosificación oral que comprende la composición de la invención y opcionalmente otro(s) excipiente(s) farmacéutico(s).

40 Otro objeto de la presente invención es un método para producir la composición de acuerdo con la invención que comprende las etapas que consisten en:

- 45 i) disolver cebranopadol (a) en un disolvente orgánico (b) con un punto de ebullición de 110 a 350 °C, en el que el punto de ebullición se mide a 1.013 mbar,
- ii) mezclar el vehículo sólido (c) y la solución de la etapa i),
- iii) opcionalmente, moler y/o tamizar la mezcla de la etapa ii).

50 Además, el objeto de la presente invención se refiere a un procedimiento de producción de una forma de dosificación oral que comprende las etapas que consisten en:

- i) disolver cebranopadol (a) en un disolvente orgánico (b) con un punto de ebullición de 110 a 350 °C, en el que el punto de ebullición se mide a 1.013 mbar,
- 55 ii) mezclar el vehículo sólido (c) y la solución de la etapa i),
- iii) opcionalmente, moler y/o tamizar la mezcla de la etapa ii),
- iv) opcionalmente, agregar otros excipiente(s) a la mezcla de la etapa ii) o la etapa iii),
- v) opcionalmente, granular la mezcla de la etapa ii), etapa iii) o etapa iv)
- 60 vi) procesar la mezcla de la etapa ii), etapa iii) o etapa iv) o los granulados del etapa v) en una forma de dosificación oral.

Los objetos ilustrados anteriormente de la presente invención son soluciones alternativas a los problemas señalados anteriormente.

## 65 **Descripción detallada de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que es una mezcla de un vehículo en estado sólido

y cebranopadol en estado disuelto. Preferentemente, la apariencia física de toda la composición es sólida a 25 °C y 1.013 mbar. Lo mismo se aplica a la forma de dosificación de la presente invención.

5 En el contexto de esta invención, cebranopadol puede referirse a cebranopadol en la forma de la base libre. Además, cebranopadol puede referirse a sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, polimorfos, estereoisómeros, como enantiómeros, y mezclas de los mismos. Por ejemplo, la invención también se refiere a enantiómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cebranopadol, a solvatos de sales o hidratos de polimorfos o similares.

10 En una realización preferida de la invención, cebranopadol se refiere a cebranopadol en forma de base libre.

15 En una realización preferida alternativa, cebranopadol se refiere a sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferentemente sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Los ácidos que se pueden usar para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables son preferentemente aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas. Los ácidos no tóxicos para formar sales ácidas son, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido glucónico, ácido sacárico, ácido glutámico, ácido benzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido acetilsalicílico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, y ácido pamoico, ácido [1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoico), ácido hipúrico y ácido nicotínico.

20 En caso de que el peso del cebranopadol se mencione en la presente invención, esto se refiere a cebranopadol en su forma libre.

25 En una realización particularmente preferida, la composición de la presente invención, así como la forma de dosificación oral de la presente invención, comprenden cebranopadol como el único agente activo farmacéutico.

30 En una realización alternativa, la composición de la presente invención, así como la forma de dosificación oral de la presente invención puede comprender cebranopadol en combinación con otro(s) agente(s) farmacéutico(s) activo(s).

En la presente invención, el cebranopadol está presente en forma disuelta.

35 El término "cebranopadol disuelto" se puede usar en el contexto de esta invención para designar el compuesto anterior en el que los componentes (átomos, iones o moléculas) no exhiben una disposición periódica en un gran intervalo (= orden de largo alcance), tal como se conoce habitualmente a partir de sustancias cristalinas. En consecuencia, el presente cebranopadol, por ejemplo, no muestra ninguna interferencia clara determinada por medio de difracción de rayos X. Los presentes componentes de cebranopadol (átomos, iones o moléculas, preferentemente átomos) están cada uno preferentemente rodeados por una corteza de solvato. Esta corteza de solvato puede estar compuesta de varias capas de moléculas de disolvente en las que cuanto más interactúen las moléculas de las diversas capas de la corteza de solvato con la molécula central, más cerca están de dicha molécula central.

Las moléculas solvatadas pueden considerarse preferentemente como una entidad flexible cuya corteza de solvato está en interacción con las moléculas solventes.

45 En una realización preferida, el cebranopadol disuelto se puede considerar como cebranopadol no sólido o, en otras palabras, cebranopadol en una forma no sólida.

50 El disolvente orgánico (b) tiene un punto de ebullición de 110 °C a 350 °C, en el que el punto de ebullición se mide a 1.013 mbar. Sin embargo, esto no implica que cebranopadol se deba disolver a 1.013 mbar en el disolvente orgánico (b). Más preferido, el disolvente orgánico puede tener un punto de ebullición de al menos 120 °C, 130 °C, 140 °C, 150 °C, 160 °C, 170 °C, 180 °C o 190 °C. Más preferido, el disolvente orgánico puede tener un punto de ebullición de hasta 340 °C, 330 °C, 320 °C, 310 °C, 300 °C, 290 °C, 280 °C, 270 °C, 260 °C o 250 °C. También se prefieren todas las combinaciones posibles (p. ej., 170 a 340 °C) de los límites inferiores y superiores anteriores. Preferentemente, la temperatura se determina a 1.013 mbar. En esta solicitud, un "punto de ebullición de 110 a 350 °C" también abarca aquellos disolventes orgánicos (b) que se descomponen en dicho intervalo de temperatura. Además, el punto de ebullición no se relaciona con una temperatura única, sino que también puede referirse a un intervalo de temperaturas, por ejemplo, cuando se utiliza una mezcla de disolventes orgánicos.

60 Preferentemente, el punto de ebullición se determina de acuerdo con Pharm. Eur. 6.0, Capítulo 2.2.12.

65 En una realización preferida de la composición, el disolvente orgánico (b) tiene un punto de fusión entre -80 °C y 25 °C, preferentemente entre -75 °C y 10 °C, más preferentemente entre -72 °C y 5 °C, especialmente entre -70 °C y -5 °C a 1.013 mbar. Por lo tanto, el disolvente orgánico utilizado en la presente invención es líquido a temperatura ambiente (23 °C).

En una realización adicional de la invención, el disolvente orgánico (b) tiene una densidad de 0,95 a 1,30 g/ml.

Además, se prefiere que el disolvente orgánico (b) tenga una densidad de 0,97 a 1,25 g/ml a 25 °C, incluso más preferentemente de 1,00 a 1,20 g/ml, especialmente de 1,01 a 1,15 g/ml. La densidad puede determinarse mediante la siguiente fórmula:

$$\rho = \frac{m}{V}$$

5  
m = la masa del disolvente  
V = volumen del disolvente.

10 En una realización adicional de la invención, el disolvente orgánico (b) tiene una presión de vapor de menos de 10 hPa o mbar a 20 °C, preferentemente menos de 1 hPa o mbar a 20 °C.

La presión de vapor es el vapor ejercido por un vapor P en un equilibrio termodinámico con su fase líquida a una temperatura dada en un sistema cerrado. De acuerdo con la ecuación de Antoine, se pueden calcular las presiones de vapor estimadas.

15

$$\log P = A - \frac{B}{C + T}$$

en el que A, B y C son coeficientes específicos de la sustancia (es decir, constantes o parámetros) y T es la temperatura del líquido.

20

Por ejemplo, el disolvente orgánico (b) puede ser polietilenglicoles tales como tetraetilenglicol y pentaetilenglicol, alcohol, polietilenglicol éter, tal como dietilenglicol monoetil éter, glicerol, propilenglicol, tal como 1,2-propilenglicol, alquil dioles, tales como 2,3-butanodiol, alquil trioles, tales como 1,2,6-hexantriol, isosorbida dimetil éter, glicofuro (tetrahidrofurfuril alcohol polietilenglicol éter), polidimetil siloxano, y mezclas de los mismos.

25

Particularmente preferido como disolvente orgánico (b) es glicofuro. Alternativamente, se prefiere particularmente como disolvente orgánico (b) dietilenglicol monoetil éter.

30 La composición de la presente invención puede tener preferentemente una relación en peso de cebranopadol disuelto (a) a disolvente orgánico (b) de 1:1 a 1:400, preferentemente de 1:2 a 1:150, más preferentemente de 1:3 a 1:100, incluso más preferentemente 1:4 a 1:80, lo más preferentemente de 1:5 a 1:60.

35 Resultó que con la relación anterior se puede asegurar particularmente que la cantidad completa de cebranopadol permanece en estado disuelto y se no precipita como una sustancia sólida (cristalina).

40

La presente composición comprende además un vehículo (c). El vehículo es preferentemente sólido, en el que "sólido" se refiere a la apariencia a 25 °C. El término "vehículo (c)" puede referirse a un único vehículo (c) o a una mezcla de más de un vehículo (c). El vehículo (c) se puede considerar como una sustancia a la que se puede adherir/adsorber el cebranopadol disuelto (a) y el disolvente orgánico (b), en el que se asegura que cebranopadol mantiene su estado disuelto. Por lo tanto, el vehículo (c) se puede considerar como un estabilizador de cebranopadol disuelto (a) en el disolvente orgánico (b). En general, el vehículo sólido (c) puede ser una sustancia que es capaz de inhibir la transformación del cebranopadol disuelto en cualquier estado sólido (p. ej., amorfo o cristalino) del cebranopadol.

45 Además, debido al vehículo sólido (c), la composición física se puede proporcionar en un estado adecuado para un procesamiento adicional, tal como relleno de una cápsula.

50 En una realización preferida, la composición de la invención puede comprender cebranopadol (a) y un vehículo (c), en el que la relación en peso de cebranopadol (disuelto) a vehículo (c) puede ser de 1:1 a 1:150, preferentemente de 1:1 a 1:135, más preferentemente de 1:1 a 1:120, incluso más preferentemente de 1:1 a 1:110, y particularmente de 1:1 a 1:100.

Generalmente, el vehículo (c) puede ser una sustancia no quebradiza o quebradiza.

55 Los excipientes farmacéuticos, tales como los vehículos, pueden clasificarse generalmente con respecto al cambio en la forma de las partículas bajo presión de compresión (compactación): los excipientes plásticos se caracterizan por la deformación plástica, mientras que cuando se ejerce una fuerza de compresión sobre sustancias quebradizas, las partículas tienden a romperse en partículas más pequeñas. El comportamiento quebradizo en la parte del sustrato se puede cuantificar por el aumento en el área de la superficie en un moldeo. En la técnica, es habitual clasificar la fragilidad en términos de la "presión de fluencia". De acuerdo con una clasificación simple, los valores para la "presión de fluencia" son bajos para sustancias plásticas, pero altos en el caso de sustancias friables

60

(Duberg, M., Nyström, C., 1982, "Studies on direct compression of tablets VI. Evaluation of methods for the estimation of particle fragmentation during compaction", Acta Pharm. Suec. 19, 421-436; Humbert-Droz P., Mordier D., Doelker E., "Méthode rapide de détermination du comportement à la compression pour des études de préformulation", Pharm. Acta Helv., 57, 136-143 (1982)). La "presión de fluencia" describe la presión que debe alcanzarse para que el excipiente (es decir, preferentemente el vehículo) comience a fluir plásticamente.

La "presión de fluencia" se calcula preferentemente utilizando el recíproco del gradiente de la gráfica de Meckel, como se describe en York, P., Drug Dev. Ind. Pharm. 18, 677 (1992). La medición en este caso se realiza preferentemente a 25 °C y a una velocidad de deformación de 0,1 mm/s.

En el contexto de la presente invención, se considera que un excipiente (especialmente un vehículo) es un excipiente no quebradizo cuando tiene una "presión de fluencia" de no más de 120 MPa, preferentemente no más de 100 MPa, en particular 5 a 80 MPa. Un excipiente se describe generalmente como un excipiente quebradizo cuando tiene una "presión de fluencia" de más de 80 MPa, preferentemente más de 100 MPa, particularmente preferentemente más de 120 MPa, especialmente más de 150 MPa. Los excipientes quebradizos pueden exhibir una "presión de fluencia" de hasta 300 MPa o hasta 400 MPa o incluso hasta 500 MPa.

Ejemplos de excipientes no quebradizos (vehículos) son manitol o almidón.

Ejemplos de excipientes quebradizos (vehículos) son silicatos o aluminosilicatos, preferentemente aluminosilicatos de magnesio.

En una realización particularmente preferida, las sustancias quebradizas se utilizan como vehículo (c) en la forma de dosificación oral de la presente invención.

Además, se prefiere que el vehículo (c) sea una sustancia insoluble en agua. Una sustancia insoluble en agua generalmente es un excipiente farmacéutico como se especifica en la Farmacopea Europea con una solubilidad en agua de menos de 33 mg/ml medida a 25 °C. Preferentemente, la sustancia insoluble en agua tiene una solubilidad de 10 mg/ml o menos, más preferentemente de 5 mg/ml o menos, especialmente de 0,1 mg/ml, lo que significa prácticamente insoluble (determinado de acuerdo con el método de elución de la columna en virtud de la Directiva de la UE RL67-548-EWG, Apéndice V Cap. A6).

En una realización preferida de la invención, el vehículo puede ser un polímero orgánico o una sustancia inorgánica.

En una realización alternativa preferida de la invención, el vehículo (c) puede ser preferentemente un polímero orgánico. Además, el vehículo (c) también puede incluir sustancias que se comportan como polímeros. Ejemplos de estas sustancias son grasas y ceras. Además, el vehículo (c) también puede incluir compuestos sólidos, no poliméricos, que preferentemente pueden contener grupos laterales polares. Ejemplos de estos compuestos son alcoholes de azúcar o disacáridos.

En una realización preferida, el vehículo (c) puede ser un polímero. El polímero a utilizar para la preparación de la composición farmacéutica puede tener preferentemente una temperatura de transición vítrea (Tv) de más de 45 °C, más preferentemente de 50 °C a 150 °C, en particular de 55 °C a 120 °C. Una Tv respectiva puede ser importante para lograr las propiedades deseadas de la forma de dosificación resultante.

En la presente invención, el término "temperatura de transición vítrea" (Tv) describe la temperatura a la que los polímeros amorfos o parcialmente cristalinos cambian del estado sólido al estado líquido. En el procedimiento, se produce un cambio distinto en los parámetros físicos, p. ej., dureza y elasticidad. Por debajo de la Tv, un polímero suele ser vítreo y duro, mientras que por encima de la Tv cambia de un estado similar a una goma al viscoso. La temperatura de transición vítrea se determina en el contexto de esta invención por medio de calorimetría de barrido diferencial (CBD).

Para este fin, se puede utilizar un aparato Mettler Toledo® DSC 1. El trabajo se realiza a una velocidad de calentamiento de 1-20 °C/min, preferentemente de 10 °C/min, y a una velocidad de enfriamiento de 5 °C a 50 °C/min, preferentemente de 50 °C/min.

En general, el polímero orgánico que se utiliza como vehículo (c) puede tener preferentemente un peso molecular promedio en peso de 1.000 a 500.000 g/mol, más preferentemente de 1.500 a 100.000 g/mol y particularmente de 2.000 a 50.000 g/mol. El peso molecular promedio en peso se determina preferentemente mediante cromatografía de permeación en gel.

En la presente invención, los polímeros hidrófilos se pueden utilizar preferentemente como vehículo (c). El término "polímeros hidrófilos" se refiere generalmente a polímeros que poseen grupos hidrófilos. Ejemplos de grupos hidrófilos adecuados pueden ser grupos hidroxilo, sulfonato, carboxilato y amonio cuaternario.

El vehículo (c) puede comprender, por ejemplo, los siguientes polímeros: celulosa microcristalina, polisacáridos,

tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), alcohol polivinílico, y mezclas de los mismos.

5 Alternativamente, también puede utilizarse como vehículo (c) una sílica, preferentemente mezclada adicionalmente con dióxido de silicio, tal como simeticona.

10 En una realización más preferida de la invención, el vehículo (c) puede ser una sustancia inorgánica. Una sustancia inorgánica puede considerarse preferentemente como un compuesto que no contiene un grupo hidrocarburo. Además, se prefiere que el vehículo (c) pueda ser un fosfato o un silicato, preferentemente un silicato, más preferentemente un aluminosilicato.

15 Ejemplos de sustancias inorgánicas adecuadas para ser utilizadas como vehículos son fosfatos, tales como fosfato dicálcico, sílice amorfa tal como aerosol y gel de sílice, minerales de arcilla tales como caolinita, bentonita y montmorillonita, kieselguhr (celite), zeolitas, sílice mesoporosa tal como Aeroperl® 300, MSU-G, MSU-F, A1-MCM-41, MCM-48, SBA-15 y SBA-16, aluminosilicatos de magnesio tales como  $\text{Al}_2\text{O}_3 \text{ MgO } 1.7\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  (Neusilin®), y aluminosilicatos tales como A1-MCM-41 o mezclas de los mismos.

Además, el carbón activo (es decir, carbón activado) se puede utilizar preferentemente como vehículo (c).

20 En una realización preferida, el vehículo (c), en particular el vehículo inorgánico (c), tiene un área superficial específica de 50 a 450  $\text{m}^2/\text{g}$ , más preferentemente de 75 a 400  $\text{m}^2/\text{g}$ , en particular de 100 a 300  $\text{m}^2/\text{g}$ . El área superficial específica se determina preferentemente por adsorción de gas de acuerdo con Ph. Eur., 6ª edición, Capítulo 2.9.26. Para este fin, se utiliza un ASAP® 2020 (Micrometrics) y una temperatura de "desgasificación" de 40 °C. Se ha descubierto de manera sorprendente que el área superficial específica mencionada anteriormente  
25 podría ser beneficiosa para lograr los objetos mencionados anteriormente (p. ej., estabilización del estado disuelto del cebranopadol).

30 En una realización preferida, el vehículo (c) se selecciona entre simeticona, carbón activado, celulosa macrocristalina, almidón, polisacáridos, alcoholes de azúcar, fosfatos, dióxidos de silicio, minerales de arcilla, kieselguhr (celite), zeolitas, sílice mesoporosa y aluminosilicatos de magnesio, o mezclas de los mismos.

35 En una realización más preferida, el vehículo (c) se selecciona entre simeticona, carbón activo, celulosa microcristalina, fosfatos, dióxidos de silicio, minerales de arcilla, kieselguhr, zeolitas, sílice mesoporosa y aluminosilicatos de magnesio, o mezclas de los mismos.

Los más preferidos como vehículos (c) son silicatos, en particular aluminosilicatos de magnesio, especialmente  $\text{Al}_2\text{O}_3 \text{ MgO } 1.7\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ .

40 Alternativamente, lo más preferido como vehículo (c) es sílice, en particular sílice mesoporosa.

Además, se prefiere que la sílice mesoporosa esté en forma de granulados mesoporosos similares a perlas. Los granulados pueden tener preferentemente un tamaño de partículas medio  $D_{50}$  de 5 a 250  $\mu\text{m}$ , más preferentemente de 10 a 100  $\mu\text{m}$ , aún más preferentemente de 15 a 80  $\mu\text{m}$ , en particular de 20 a 50  $\mu\text{m}$ .

45 Preferentemente, la sílice mesoporosa tiene un área superficial específica de 250 a 350  $\text{m}^2/\text{g}$ , en particular, de 280 a 320  $\text{m}^2/\text{g}$ . Preferentemente, el volumen de la sílice mesoporosa es de 1,0 a 2,5  $\text{ml/g}$ , más preferentemente de 1,4 a 1,8  $\text{ml/g}$ .

50 El tamaño de partículas medio puede referirse al valor  $D_{50}$  de la distribución del tamaño de partículas. El tamaño de partículas medio puede determinarse mediante difracción láser. En particular, se puede utilizar un Malvern Instruments Mastersizer 2000 para determinar el tamaño (preferentemente medición en húmedo con ultrasonido durante 60 segundos, 2.000 rpm, preferentemente dispersado en aceite de girasol, la evaluación se realiza de acuerdo con la Partícula RI establecida en 1.520 y Absorción de 2).

55 En una realización particularmente preferida, se utiliza Aeroperl® 300.

En una realización particularmente preferida, se utiliza Neusilin®.

60 En una realización preferida, la composición de la presente invención puede comprender preferentemente las siguientes cantidades de componentes:

0,5 a 1.000  $\mu\text{g}$  de cebranopadol, preferentemente de 0,8 a 800  $\mu\text{g}$  de cebranopadol, más preferentemente de 5 a 600  $\mu\text{g}$  de cebranopadol, particularmente de 10 a 400  $\mu\text{g}$ , especialmente 200  $\mu\text{g}$  de cebranopadol,  
0,01 a 150  $\text{mg}$  de disolvente orgánico, preferentemente de 0,02 a 100  $\text{mg}$  de disolvente orgánico, en particular de  
65 0,1 a 80  $\text{mg}$  de disolvente orgánico,  
0,005 a 150  $\text{mg}$  de vehículo, preferentemente de 0,01 a 120  $\text{mg}$  de vehículo, particularmente de 0,05 a 90  $\text{mg}$  de

vehículo.

La composición de la presente invención se puede aplicar en forma de una forma de dosificación oral, en particular en forma de una forma de dosificación oral sólida. Por lo tanto, otro objeto de la presente invención es una forma de dosificación oral sólida que comprende una composición de cebranopadol de acuerdo con la presente invención y otro(s) excipiente(s) farmacéutico(s).

Los excipientes farmacéuticos son excipientes con los que está familiarizado el experto en la materia, como los que se describen en la Farmacopea Europea (Ph. Eur.) y/o en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP).

En una realización preferida de la presente invención, la forma de dosificación oral puede comprender además uno o más excipientes seleccionados entre tensioactivos (d), cargas (e), aglutinantes (f), desintegrantes (g), lubricantes (h), y deslizantes (j).

Los tensioactivos (d) se pueden considerar como sustancias que disminuyen la tensión interfacial entre dos fases, permitiendo o apoyando la formación de dispersiones o actuando como un solubilizante. Los tensioactivos comunes son alquilsulfatos (por ejemplo, laurilsulfato de sodio), sales de alquiltrimetilamonio, alcohol etoxilados y similares. Los tensioactivos se pueden utilizar en una cantidad de 0 a 2 % en peso, preferentemente de 0,1 a 1,5 % en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación oral.

Se prefiere particularmente que la forma de dosificación oral de la presente invención no contenga un tensioactivo.

Se pueden utilizar cargas (e) o diluyentes para aumentar el volumen aparente y el peso de un fármaco de dosis baja hasta un límite en el que se pueda formar una forma de dosificación farmacéutica. Las cargas deben cumplir varios requisitos, como ser químicamente inertes, no higroscópicas, biocompatibles, fácilmente procesables y con buenas propiedades biofarmacéuticas. Ejemplos de cargas son lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, carbonato de calcio, celulosa y otros. Las cargas (e) se pueden utilizar en una cantidad de 0 a 75 % en peso, más preferentemente de 5 a 40 % en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación.

Los aglutinantes (f) se pueden agregar a la formulación farmacéutica con el fin de asegurar que las formas de dosificación oral, preferentemente comprimidos, se puedan formar con la resistencia mecánica requerida. El aglutinante puede ser, por ejemplo, almidón, polivinilpirrolidona o derivados de celulosa. El agente aglutinante puede estar presente en una cantidad de 0 a 20 % en peso, preferentemente de 1 a 18 % en peso, más preferentemente de 2 a 15 % en peso, en particular de 3 a 12 % en peso, basado en el peso total de la formulación farmacéutica.

Los desintegrantes (g) son compuestos que potencian la capacidad de la forma de dosificación, preferentemente la capacidad del comprimido a romperse en fragmentos más pequeños cuando están en contacto con un líquido, preferentemente agua. Los desintegrantes preferidos son carboximetilalmidón de sodio, polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), carboximetil glicolato de sodio (por ejemplo, Explotab®), polisacárido hinchable, por ejemplo polisacárido de soja, carragenina, agar, pectina, almidón y derivados de los mismos, proteína, por ejemplo, formaldehído-caseína, bicarbonato de sodio, o mezclas de los mismos. Son más preferidos carboximetilcelulosa sódica y la polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona). Los desintegrantes se pueden utilizar en una cantidad de 0 a 15 % en peso, preferentemente de 1 a 2 % en peso, más preferentemente de 3 a 10 % en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación.

Se notifica que la función de los lubricantes (h) asegura que la formación y eyección de comprimidos pueda ocurrir con una baja fricción entre el sólido y la pared de la matriz. Además, los lubricantes generalmente pueden aumentar la fluidez del polvo. El lubricante es preferentemente un estearato o ácido graso, más preferentemente un estearato de metal alcalinotérreo, tal como estearato de magnesio. El lubricante está presente adecuadamente en una cantidad de 0 a 2 % en peso, preferentemente de aproximadamente 0,1 a 1,0 % en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación.

Los deslizantes (j) también se pueden utilizar para mejorar la fluidez. Tradicionalmente, el talco se utilizaba como deslizante, pero hoy en día está casi completamente reemplazado con sílice coloidal (por ejemplo, Aerosil®). Preferentemente, el deslizante puede estar presente en una cantidad de 0 a 3 % en peso, más preferentemente de 0,1 a 2,5 % en peso, en particular de 0,25 a 2,0 % en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación.

La naturaleza de los excipientes farmacéuticos radica en que a veces pueden realizar más de una función en una formulación farmacéutica. A este respecto, generalmente se señala que, debido a la naturaleza de los excipientes farmacéuticos, no se puede excluir que un determinado compuesto cumpla con los requisitos de más de uno de los componentes (b) o (c) y (d) a (j). Por lo tanto, la sílice coloidal (Aerosil) puede funcionar como un vehículo para formar la composición de acuerdo con la invención, así como un deslizante (j), es decir, el hecho de que la sílice coloidal se utilice como componente (c) para formar la composición de acuerdo con la invención no significa que no pueda actuar también como un deslizante (j).

Sin embargo, para permitir una distinción no ambigua, en la presente solicitud se prefiere que uno y el mismo



compuesto farmacéutico solo puedan funcionar como uno de los compuestos (b) o (c) y (d) a (j). Por ejemplo, si la celulosa microcristalina funciona como un vehículo (c), no puede funcionar adicionalmente como un desintegrante (g), incluso aunque la celulosa microcristalina también exhiba un cierto efecto desintegrador.

5 La forma de dosificación oral de la presente invención puede comprender preferentemente las siguientes cantidades de componentes:

0,5 a 1.000 µg de cebranopadol, preferentemente de 0,8 a 800 µ de cebranopadol, más preferentemente de 5 a 600 µg de cebranopadol, particularmente de 10 a 400 µg, especialmente de 200 µg de cebranopadol,  
 10 0,01 a 150 mg de disolvente orgánico, preferentemente de 0,02 a 100 mg de disolvente orgánico, particularmente de 0,1 a 80 mg de disolvente orgánico,  
 0,005 a 150 mg de vehículo, preferentemente de 0,01 a 120 mg de vehículo, particularmente de 0,05 a 90 mg de vehículo,  
 15 0 a 20 mg de tensioactivo, preferentemente de 2 a 15 mg de tensioactivo, particularmente de 4 a 10 mg de tensioactivo,  
 0 a 400 mg de carga, preferentemente de 25 a 300 mg de carga, particularmente de 40 a 200 mg de carga, de 0 a 150 mg de aglutinante, preferentemente de 15 a 100 mg de aglutinante, particularmente de 25 a 75 mg de aglutinante,  
 20 0 a 100 mg de desintegrante, preferentemente de 5 a 75 mg de desintegrante, particularmente de 10 a 50 mg de desintegrante,  
 0 a 15 mg de lubricante, preferentemente de 1 a 10 mg de lubricante, particularmente de 2 a 8 mg de lubricante,  
 0 a 25 mg de deslizante, preferentemente de 1 a 15 mg de deslizante, particularmente de 2 a 7 mg de deslizante.

25 En una realización preferida, la forma de dosificación oral de la presente invención puede comprender preferentemente:

0,005 a 2 % en peso de cebranopadol, preferentemente de 0,01 a 1,5 % en peso de cebranopadol, particularmente de 0,02 a 1 % en peso de cebranopadol,  
 30 0,1 a 30 % en peso de disolvente orgánico, preferentemente de 2 a 28 % en peso de disolvente orgánico, particularmente de 5 a 25 % en peso de disolvente orgánico,  
 0,1 a 28 % en peso de vehículo, preferentemente de 2 a 26 % en peso de vehículo, particularmente de 5 a 24 % en peso de vehículo,  
 0 a 2 % en peso de tensioactivo, preferentemente de 0,05 a 1,66 % en peso de tensioactivo, particularmente de 0,1 a 1,5 % en peso de tensioactivo,  
 35 0 a 75 % en peso de carga, preferentemente de 3 a 65 % en peso de carga, particularmente de 5 a 40 % en peso de carga,  
 0 a 20 % en peso de aglomerante, preferentemente de 2 a 15 % en peso de aglomerante, particularmente de 3 a 12 % en peso de aglomerante,  
 0 a 15 % en peso de desintegrante, preferentemente de 1 a 12 % en peso de desintegrante, particularmente de 3 a  
 40 10 % en peso de desintegrante,  
 0 a 2 % en peso de lubricante, preferentemente 0,1 a 1,0 % en peso de lubricante, particularmente de 0,2 a 0,8 % en peso de lubricante,  
 0 a 3 % en peso de deslizante, preferentemente de 0,1 a 2,5 % en peso de deslizante, particularmente de 0,25 a 2,0 % en peso de deslizante,  
 45 basado en el peso total de la forma de dosificación oral.

50 En una realización adicional de la presente invención, la forma de dosificación oral puede ser una cápsula o un comprimido, más preferentemente un comprimido, para uso peroral. Alternativamente, la forma de dosificación oral sólida se puede rellenar como un polvo o granulado en dispositivos similares a sobres o sobres tubulares.

La presente invención se refiere además a un método para producir una composición de acuerdo con la invención. Por ende, un objeto adicional de la presente invención es un método para producir una composición que comprende cebranopadol disuelto (a), disolvente orgánico (b) y vehículo (c) que comprende las etapas que consisten en

- 55 i) disolver cebranopadol en un disolvente orgánico con un punto de ebullición de 110 ° a 350 °C (b),  
 ii) mezclar el vehículo (c) y la solución de la etapa que consiste en i), y  
 iii) opcionalmente, moler y/o tamizar la mezcla de la etapa ii).

60 En general, los comentarios realizados anteriormente para cebranopadol, disolvente orgánico y vehículo también pueden aplicarse al método de la presente invención.

En la etapa i) del método de la invención, el cebranopadol (a) se disuelve en un disolvente orgánico (b).

65 El término "disolución" significa que una sustancia, tal como cebranopadol, se pone en contacto con el disolvente, preferentemente con un disolvente o mezcla de disolventes como se ha definido anteriormente para el compuesto (b), p. ej., un glicofurol, en el que el disolvente moja la superficie de la sustancia o la sustancia se puede disolver

completamente en el disolvente. Cuando se obtiene una solución clara y no se puede detectar cebranopadol (cristales) por control visual, esto puede considerarse como una disolución completa de cebranopadol en un disolvente orgánico.

5 En una realización preferida, el cebranopadol se añade preferentemente a un disolvente orgánico. Además, se prefiere que el disolvente orgánico se agite y/o caliente preferentemente, de manera preferente a una temperatura de aproximadamente 80 °C.

10 En una realización preferida, cebranopadol (a) se puede disolver en un disolvente orgánico (b), preferentemente bajo agitación durante la etapa de disolución, preferentemente a una velocidad de agitado de 300 a 450 rpm (rotaciones por minuto). Adicionalmente, se prefiere que el disolvente esté a una temperatura elevada, preferentemente a aproximadamente 80 °C, durante la etapa de disolución. Además, el cebranopadol se añade preferentemente en forma cristalina.

15 Además, para apoyar la formación de la solución de la etapa i), el cebranopadol en el disolvente orgánico puede someterse a un tratamiento mecánico, tal como un tratamiento ultrasónico. Generalmente, el tratamiento ultrasónico se puede llevar a cabo sumergiendo cebranopadol y disolvente orgánico en un dispositivo ultrasónico, por ejemplo, en un baño ultrasónico. Ejemplos de tratamiento ultrasónico son la cavitación hidrodinámica, la fragmentación sonora y/o la cavitación sonora o la molienda simultánea. Por ejemplo, el tratamiento ultrasónico se puede llevar a  
20 cabo con el equipo ultrasónico Tesla.

El tratamiento ultrasónico puede realizarse preferentemente utilizando ondas ultrasónicas que tengan una frecuencia de 5 a 100 kHz, más preferentemente de 10 a 80 kHz. Además, el tratamiento ultrasónico se realiza preferentemente mediante el uso de ondas ultrasónicas que tienen una intensidad de 50 a 5.000 W, más preferentemente de 500 a  
25 1.000 W. Como ejemplo, se pueden utilizar 1.000 W y 20 kHz o 500 W y 58 kHz.

Normalmente, el tratamiento mecánico puede llevarse a cabo durante 1 a 30 minutos, preferentemente durante 5 a 20 minutos.

30 Una vez que el cebranopadol se disuelve completamente en el disolvente orgánico (b) en la etapa ii), el vehículo (c) y la solución de la etapa i) se pueden mezclar.

En una realización preferida, el vehículo (c) se añade a la solución de la etapa i). Se prefiere que la solución de la etapa i) esté a temperatura elevada, preferentemente a aproximadamente 80 °C, cuando se lleva a cabo la mezcla con el vehículo (c). Además, la solución se agita preferentemente, de manera preferente a una velocidad de agitado de 300 a 550 rpm (rotaciones por minuto) durante la etapa de mezcla ii).  
35

En una realización preferida, la mezcla de la etapa ii), preferentemente después de dejar enfriar a 23 °C, se puede obtener como un material similar al polvo.  
40

En una realización alternativa, se puede añadir más agente activo farmacéutico a la mezcla entre la etapa ii) y la etapa opcional iii).  
45

En la etapa opcional iii), la mezcla de la etapa ii) se puede moler y/o tamizar preferentemente.

El molido se puede realizar preferentemente en aparatos de molido convencionales, tales como en un molino de bolas, molino de chorro de aire, molino de púas, molino clasificador, molino batidor de martillos cruzados, molino de disco, molino de mortero o un molino de rotor. Preferentemente se utiliza un molino de bolas planetario.  
50

El tiempo de molienda es preferible de 0,5 minutos a 30 minutos, preferentemente de 1 a 15 minutos, más preferentemente de 3 a 7 minutos.

Es preferible que el tamizado de la mezcla de la etapa ii) se realice con un tamiz que tenga un tamaño de malla de 25 a 1000 µm, preferentemente de 50 a 800 µm, especialmente de 100 a 600 µm.  
55

Además, el objeto de la presente invención se refiere a un método para preparar la dosificación oral de la invención que comprende las etapas que consisten en:

- 60 i) disolver cebranopadol en un disolvente orgánico con un punto de ebullición de 110 ° a 350 °C (b),
- ii) mezclar el vehículo (c) y la solución de la etapa i),
- iii) opcionalmente, moler y/o tamizar la mezcla de la etapa ii),
- iv) opcionalmente, agregar otro(s) excipiente(s) a la mezcla de la etapa ii) o la etapa iii),
- v) opcionalmente, granular la mezcla de la etapa ii), la etapa iii) o la etapa iv),
- 65 vi) procesar la mezcla de la etapa ii), la etapa iii) o la etapa iv) o los granulados de la etapa v) en una forma de dosificación oral.

En las etapas i) a iii) se proporciona una composición de acuerdo con la presente invención, es decir, todas las etapas de procedimiento anteriores i), ii) y iii) que conducen a la presente composición también se aplican al procedimiento de preparación de la presente forma de dosificación oral.

5 En la etapa iv) se pueden agregar opcionalmente otros excipientes adicionales y/o más agentes farmacéuticamente activos a la mezcla de la etapa ii) o etapa iii). Durante o después de la adición de los excipientes opcionales y/o el agente farmacéuticamente activo adicional, la mezcla resultante se puede combinar preferentemente. Los excipientes pueden seleccionarse preferentemente entre los excipientes (d), (e), (f), (g), (h) y (j) como se ha descrito anteriormente.

10 En la etapa v), la mezcla de la etapa ii), la etapa iii) o la etapa iv) se puede granular opcionalmente.

15 Por "granulación" se entiende generalmente la formación de un material de agregado granular o relativamente grueso en forma de polvo mediante el ensamblaje y/o agregación de partículas de polvo más finas (formación de aglomerados o granulación acumulada) y/o la formación de gránulos más finos mediante la separación de agregados más gruesos (desintegración o granulación por descomposición).

La granulación puede significar convencionalmente granulación en húmedo o en seco.

20 La granulación en seco, que es preferente, se lleva a cabo generalmente utilizando presión. En una realización preferida de la invención, la granulación de la mezcla de la etapa iv) se puede realizar, por ejemplo, mediante "agitación", utilizando una gran prensa rotativa pesada y rompiendo las cápsulas en granulados con un molino de martillos o mediante compactación con rodillos, utilizando, por ejemplo, compactadores de rodillos de Powtec o Alexanderwerk. Los granulados se tamizan opcionalmente.

25 En la etapa vi), la mezcla de la etapa ii), la etapa iii), la etapa iv) o los granulados de la etapa v) se procesan en una forma de dosificación oral sólida. El procesamiento de la mezcla de la etapa ii), la etapa iii) o la etapa iv) o los granulados de la etapa v) en una forma de dosificación oral sólida puede comprender preferentemente llenar dicha mezcla en cápsulas, preferentemente cápsulas de gelatina dura. Opcionalmente, el procesamiento de la mezcla de la etapa ii), la etapa iii) o la etapa iv) o los granulados de la etapa v) en comprimidos se puede llevar a cabo comprimiendo dicha formulación en una prensa rotativa, p. ej., en una Fette® (Fette GmbH, Alemania) o una Riva®  
30 piccola (Riva, Argentina). La fuerza de compresión principal puede variar de 1 a 50 kN, preferentemente de 3 a 40 kN. Los comprimidos resultantes pueden tener una dureza de 30 a 400, más preferentemente de 50 a 250 N, en particular preferentemente de 30 a 180 N, más preferentemente de 40 a 150 N, en los que la dureza se puede medir de acuerdo con Ph. Eur. 6.0, Capítulo 2.9.8. Para el llenado opcional de la formulación en cápsulas, se pueden utilizar sistemas de dosificación dependientes (por ejemplo, una barrena) o, preferentemente, sistemas de dosificación independientes (por ejemplo, MG2, Matic (IMA)).

40 Además, la forma de dosificación, preferentemente el comprimido, de la invención tiene preferentemente una uniformidad de contenido, es decir, un contenido de agente(s) activo(s), que se encuentra dentro de la concentración de 90 a 110 %, preferentemente de 95 a 105 %, especialmente preferido de 98 a 102 % del contenido medio de los agentes activos. La "uniformidad del contenido" se determina con una prueba de acuerdo con Ph. Eur., 6.0, Capítulo 2.9.6. De acuerdo con esa prueba, el contenido de agente(s) activo(s) de cada comprimido individual de 20 comprimidos ha de estar entre 90 y 110 %, preferentemente entre 95 y 105 %, especialmente entre 98 y 102 % del contenido medio de agentes activos. Por lo tanto, el contenido de los fármacos activos en cada comprimido de la invención difiere del contenido medio del agente activo como máximo en un 10 %, preferentemente como máximo en un 5 % y especialmente como máximo en un 2 %.

50 Además, el comprimido resultante tiene preferentemente una friabilidad inferior al 5 %, en particular preferentemente inferior al 2 %, especialmente inferior al 1 %. La friabilidad se determina de acuerdo con Ph. Eur., 6.0, Capítulo 2.9.7. La friabilidad de los comprimidos se refiere generalmente a comprimidos sin recubrimiento.

La formulación farmacéutica de la invención puede ser un comprimido peroral que puede tragarse sin masticar. El comprimido puede estar recubierto preferentemente con una película.

55 Generalmente, los recubrimientos de película que no afectan la liberación del(de los) agente(s) activo(s) y los recubrimientos de película que afectan la liberación del(de los) agente(s) activo(s) pueden emplearse con comprimidos de acuerdo con la invención. Se prefieren los recubrimientos de película que no afectan la liberación del(de los) agente(s) activo(s).

60 Los ejemplos preferidos de recubrimientos de película que no afectan la liberación del principio activo pueden ser aquellos que incluyen poli(met)acrilato, metilcelulosa (MC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), polivinilpirrolidona (PVP) y mezclas de los mismos. Estos polímeros pueden tener un peso molecular promedio en peso de 10.000 a 150.000 g/mol.

65 En una realización preferida alternativa, el recubrimiento de película puede afectar la liberación del agente activo.

Ejemplos de recubrimientos de película que afectan la liberación del agente activo son los recubrimientos de película resistentes a los jugos gástricos y los recubrimientos retardados.

5 En una realización preferida, la película puede tener un espesor de 2 µm a 1 50 µm, preferentemente de 10 a 100 µm, más preferentemente de 20 a 60 µm.

10 En una realización preferida, la forma de dosificación de la invención es para liberación modificada. En ese caso, el perfil de liberación de la formulación farmacéutica, preferentemente del comprimido, de acuerdo con el método USP (aparato de álabes USP, 900 ml de medio de prueba, en tampón fosfato a pH 6,8 y 37 °C, 100 rpm) después de 2 horas indica una liberación de contenido de 0 a 90 %, preferentemente de 10 a 80 %, más preferentemente de 15 a 75 %, más preferentemente de 20 a 50 % y particularmente de 25 a 40 %.

15 En una realización alternativa preferida de la invención, la forma de dosificación es para liberación inmediata. En ese caso, el perfil de liberación de la formulación farmacéutica, preferentemente del comprimido, de acuerdo con el método de la USP (aparato de álabes USP, 900 ml de medio de prueba, en tampón fosfato a pH 6,8 a 37 °C, 100 rpm) después de 15 minutos indica una liberación de contenido de al menos 50 %, preferentemente al menos 70 %, especialmente al menos 90 %.

20 Además, la invención se refiere a un método para tratar el dolor crónico que incluye dolor neuropático, como tal en pacientes con tumor(es), que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende (a) cebranopadol disuelto, (b) disolvente orgánico con un punto de ebullición de aproximadamente 110 °C a 350 °C, y (c) vehículo sólido. Para la composición farmacéutica administrada en el método mencionado anteriormente, lo mismo se aplica a la composición como se ha descrito anteriormente en el texto.

25

## Parte experimental

### Métodos analíticos:

30 Las composiciones de acuerdo con la invención se examinaron mediante difracción de rayos X en polvo.

### Difracción de rayos X en polvo

35 Las mediciones se realizaron de la siguiente manera: Las muestras se midieron en un difractómetro de rayos X en polvo D8 Advance (Bruker-AXS, Karlsruhe, Alemania) en un soporte de muestra PMMA (diámetro: 25 mm; profundidad: 1 mm) girando a 20 rpm durante la medición en modo reflexión (geometría Bragg-Brentano). Las condiciones adicionales para las mediciones se resumen a continuación. Los datos en bruto se analizaron con el programa EVA (Bruker-AXS, Karlsruhe, Alemania). No se realizaron sustracción de fondo y separación de Kα2.

40	radiación	Cu K <sub>α1/α2</sub>
	fuelle	34 kV/40 mA
	detector	Vantec-1 (ventana electrónica: 3°)
	filtro kβ	Ni (haz difractado)
	medición del diámetro del círculo	435 mm
45	ranura de ventana de detector	12 mm
	ranura anti-dispersión	8 mm
	ranura de divergencia	v6.00 (variable)
	ranura de soller (haz incidente/difractado)	2,5°
	intervalo 2θ	2° ≤ 2θ ≤ 55°
50	tamaño de etapa	0,016°
	tiempo de etapa	0,2 s

### Ejemplos

55 El cebranopadol se disolvió en disolvente a 80 °C. El material del vehículo se añadió en porciones (0,05 g) a 80 °C hasta que la mezcla fuera un polvo homogéneo que fluía libremente. La composición se dejó enfriar a temperatura ambiente (23 °C).

60 Las cantidades empleadas y el estado sólido resultante de las formulaciones se especifican en la Tabla 1.

**Tabla 1:** Composición y análisis de estado sólido para formulaciones de cebranopadol

N.º de ejemplo	Disolvente	Disolvente [ml]	Cebranopadol [mg]	Vehículo	Vehículo [mg]
1	glicofurool	0,4	10	Neusilin®	200
2	glicofurool	0,4	10	SBA-16	650

N.º de ejemplo	Disolvente	Disolvente [ml]	Cebranopadol [mg]	Vehículo	Vehículo [mg]
3	glicofurol	0,4	10	SBA-15	200
4	glicofurol	0,4	10	MSU-F	150
5	glicofurol	0,4	10	MCM-48	200
6	glicofurol	0,4	10	A1-MCM-41	200
7	glicofurol	0,4	10	Celite	400
8	glicofurol	0,4	10	Aeroperl® 300	200
9	dietilenglicol éter monometil	0,55	10	Neusilin®	250
10	dietilenglicol éter monometil	0,55	10	SBA-16	950
11	dietilenglicol éter monometil	0,55	10	SBA-15	250
12	dietilenglicol éter monometil	0,55	10	MSU-F	250
13	dietilenglicol éter monometil	0,55	10	MCM-48	250
14	dietilenglicol éter monometil	0,55	10	A1-MCM-41	250
15	dietilenglicol éter monometil	0,55	10	Celite	400
16	dietilenglicol éter monometil	0,55	10	Aeroperl® 300	250

## RESULTADOS

- 5 La Figura A-1 muestra una descripción general de los difractogramas de rayos X en polvo de todos los vehículos utilizados.
- En la Figura A-2 se muestra el difractograma del Ejemplo 1. El difractograma se parece esencialmente al difractograma de Neusilin® puro (compárese con la Figura A-1).
- 10 En la Figura A-3 se muestra el difractograma del Ejemplo 2. Nuevamente, el difractograma se parece esencialmente al difractograma de SBA-16 puro (compárese con la Figura A-1).
- En la Figura A-4 se muestra el difractograma del Ejemplo 3. El difractograma se parece esencialmente al difractograma de SBA-15 puro (compárese con la Figura A-1).
- 15 En la Figura A-5 se muestra el difractograma del Ejemplo 4. El difractograma se parece esencialmente al difractograma de MSU-F puro (compárese con la Figura A-1).
- En la Figura A-6 se muestra el difractograma del Ejemplo 5. El difractograma se parece esencialmente al difractograma de MCM-48 puro (compárese con la Figura A-1).
- 20 En la Figura A-7 se muestra el difractograma del Ejemplo 6. El difractograma se parece esencialmente al difractograma de A1-MCM-41 puro (compárese con la Figura A-1).
- 25 En la Figura A-8 se muestra el difractograma del Ejemplo 7. El difractograma se parece esencialmente al difractograma de Celite puro (compárese con la Figura A-1).
- En la Figura A-9 se muestra el difractograma del Ejemplo 8. El difractograma se parece esencialmente al difractograma de Aeroperl® 300 puro (compárese con la Figura A-1).
- 30 El disolvente orgánico glicofurol (polietilenglicol tetrahidrofurfuril éter) tiene un punto de ebullición de 100-145 °C a 0,4 Hg. Aunque se obtuvo una alta concentración posible de cebranopadol en solución, no hay indicios de que el cebranopadol cristalice en la presente muestra, es decir, el cebranopadol permanece disuelto.
- 35 En la Figura A-10 se muestra el difractograma del Ejemplo 9. El difractograma parece esencialmente al difractograma de Neusilin® puro (compárese con la Figura A-1).
- Se obtienen resultados similares para los otros ejemplos 10 a 16.
- 40 El disolvente orgánico dietilenglicol monoetil éter tiene un punto de ebullición de 202 °C a presión atmosférica. Aunque se obtuvo una alta concentración posible de cebranopadol en solución, no hay indicios de que el

cebranopadol cristalice en la presente muestra, es decir, el cebranopadol permanece disuelto.

**REIVINDICACIONES**

1. Composición farmacéutica que comprende:
  - 5 (a) cebranopadol disuelto,
  - (b) disolvente orgánico con un punto de ebullición de 110 ° a 350 °C, y
  - (c) vehículo sólido.
- 10 2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el disolvente orgánico (b) tiene un punto de ebullición de 170 °C a 345 °C.
3. Composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que el disolvente orgánico (b) tiene una densidad de 0,95 a 1,30 g/ml, medida a 20 °C.
- 15 4. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la relación en peso de cebranopadol disuelto (a) a disolvente orgánico (b) es de 1:1 a 1:150.
5. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el vehículo (c) es una sustancia quebradiza, que tiene una presión de fluencia de 80 MPa a 500 MPa.
- 20 6. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el vehículo (c) es un polímero orgánico o una sustancia inorgánica.
7. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el vehículo (c) posee un área superficial específica de 75 a 350 m<sup>2</sup>/g, por lo que el área superficial específica se mide de acuerdo con Ph. Eur. 6.0, 2.9.26.
- 25 8. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el vehículo (c) es un silicato, preferentemente un aluminosilicato de magnesio o sílice mesoporosa.
- 30 9. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la relación en peso de cebranopadol disuelto (a) a vehículo (c) es de 1:1 a 1:100.
10. Forma de dosificación oral que comprende una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y opcionalmente otro(s) excipiente(s) farmacéutico(s).
- 35 11. Forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 10, en la que la forma de dosificación comprende:
  - 40 0,005 a 2 % en peso de cebranopadol, preferentemente de 0,01 a 1,5 % en peso de cebranopadol, particularmente de 0,02 a 1 % en peso de cebranopadol,
  - 0,1 a 30 % en peso de disolvente orgánico, preferentemente de 2 a 28 % en peso de disolvente orgánico,
  - 0,1 a 28 % en peso de vehículo, preferentemente de 2 a 26 % en peso de vehículo,
  - 0 a 2 % en peso de tensioactivo, preferentemente de 0,05 a 1,6 % en peso de tensioactivo,
  - 0 a 75 % en peso de carga, preferentemente de 3 a 65 % en peso de carga,
  - 45 0 a 20 % en peso de aglutinante, preferentemente de 2 a 15 % en peso de aglutinante,
  - 0 a 15 % en peso de desintegrante, preferentemente de 1 a 12 % en peso de desintegrante,
  - 0 a 2 % en peso de lubricante, preferentemente de 0,1 a 1,0 % en peso de lubricante,
  - 0 a 3 % en peso de deslizante, preferentemente de 0,1 a 2,5 % en peso de deslizante,
  - 50 basado en el peso total de la forma de dosificación oral.
12. Método para producir una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende las etapas que consisten en:
  - 55 i) disolver cebranopadol (a) en un disolvente orgánico con un punto de ebullición de 110 °C a 350 °C (b)
  - ii) mezclar un vehículo (c) y la solución de la etapa i)
  - iii) opcionalmente, moler y/o tamizar la mezcla de la etapa ii).
13. Método para producir una forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 10 u 11 que comprende las etapas que consisten en:
  - 60 i) disolver cebranopadol (a) en un disolvente orgánico con un punto de ebullición de 110 °C a 350 °C (b)
  - ii) mezclar un vehículo (c) y la solución de la etapa i)
  - iii) opcionalmente, moler y/o tamizar la mezcla de la etapa ii)
  - iv) opcionalmente, agregar otro(s) excipiente(s) a la mezcla de la etapa ii) o la etapa iii),
  - 65 v) opcionalmente, granular la mezcla de la etapa ii), la etapa iii) o la etapa iv)
  - vi) procesar la mezcla de la etapa ii), la etapa iii) o la etapa iv) o la etapa v) en una forma de

dosificación oral.

14. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de dolor crónico que incluye dolor neuropático, preferentemente en pacientes con tumor(es).

5



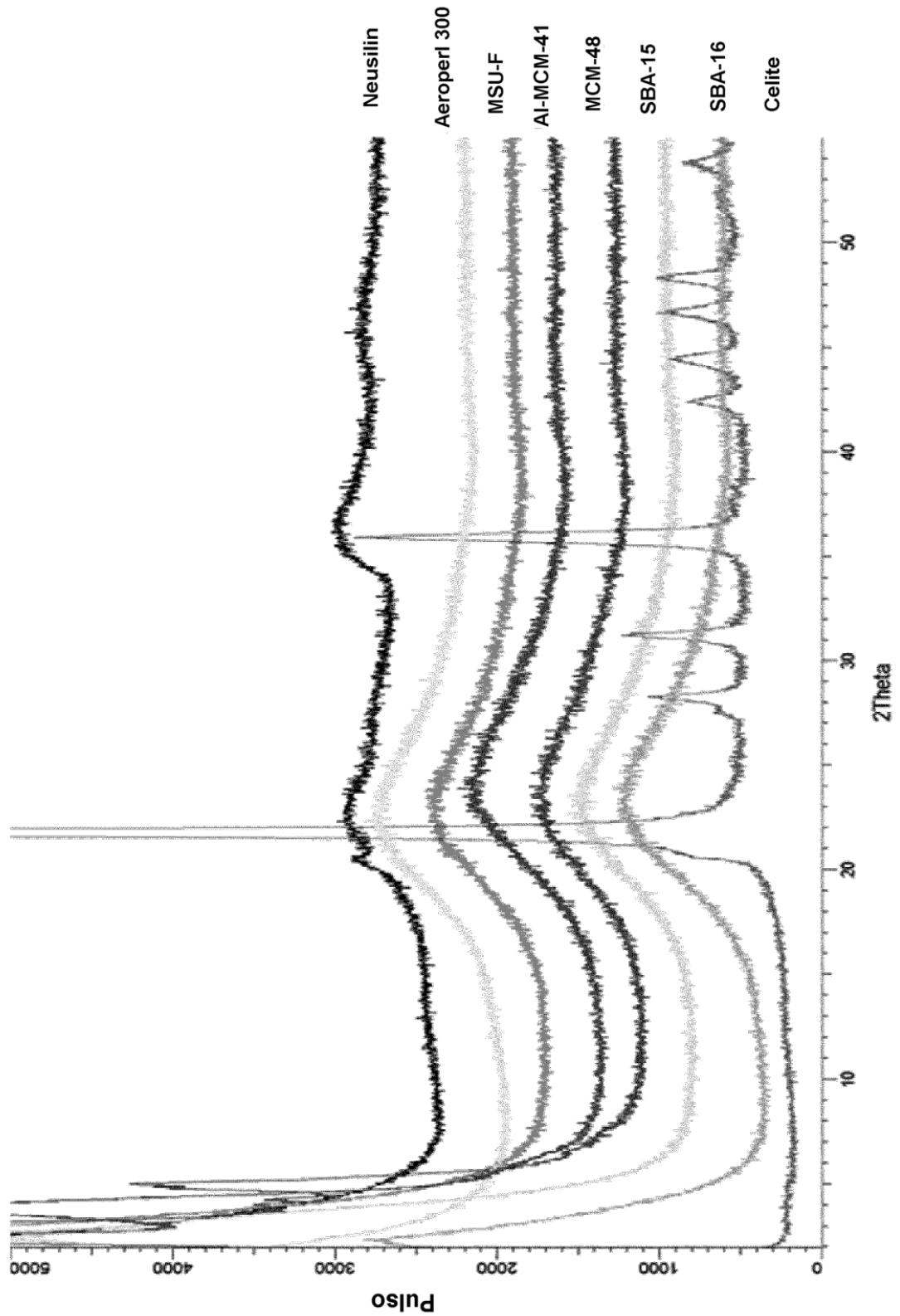
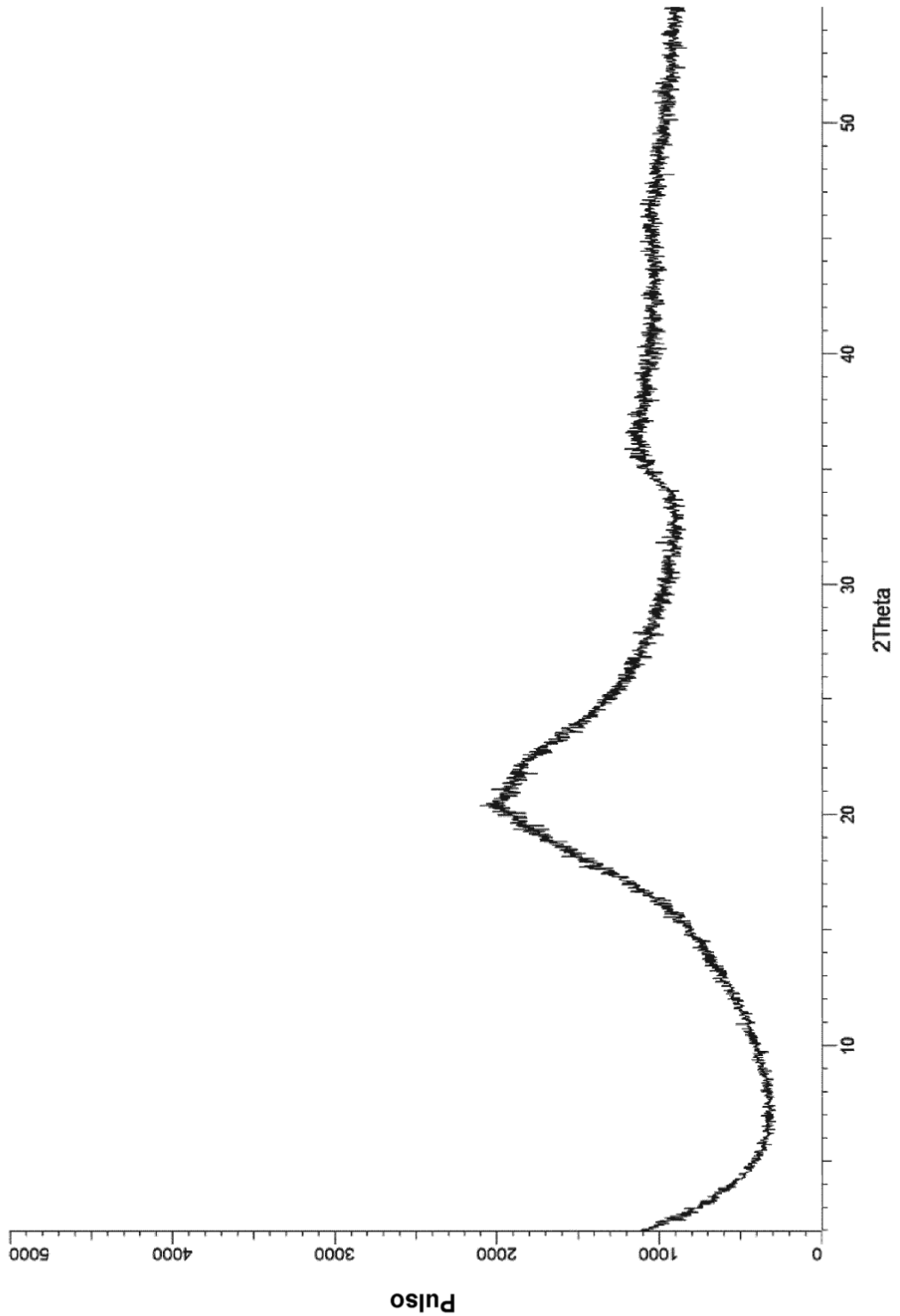


Figura A-1: Visión general de los difractogramas de rayos X en polvo de todos los vehículos utilizados



**Figura A-2: Difractograma de rayos X en polvo del Ejemplo 1 (Cebranopadol en glicofurol en Neusilin®)**

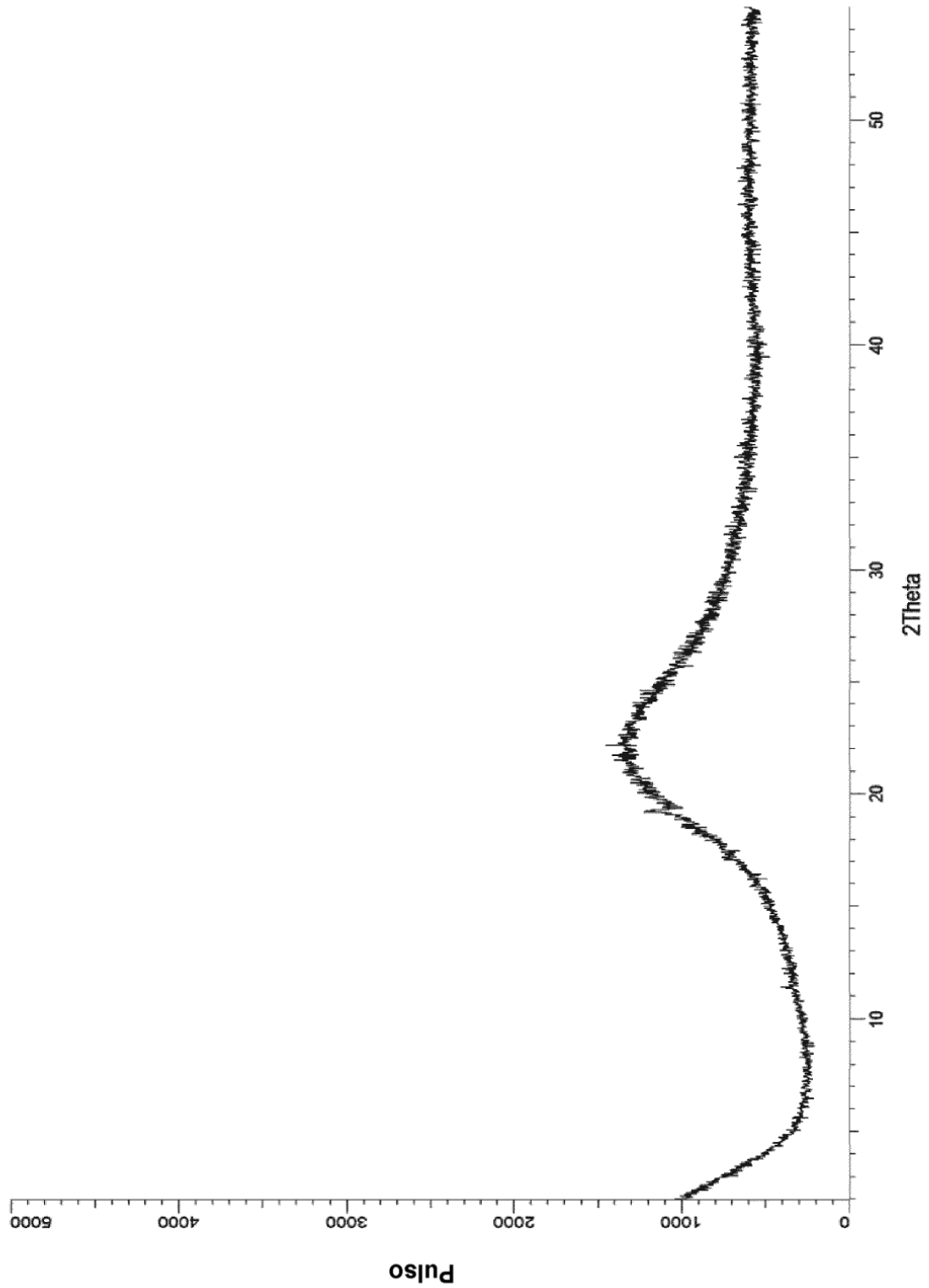


Figura A-3: Difractograma de rayos X en polvo del Ejemplo 2 (Cebranopadol en glicofurol en SBA-16)

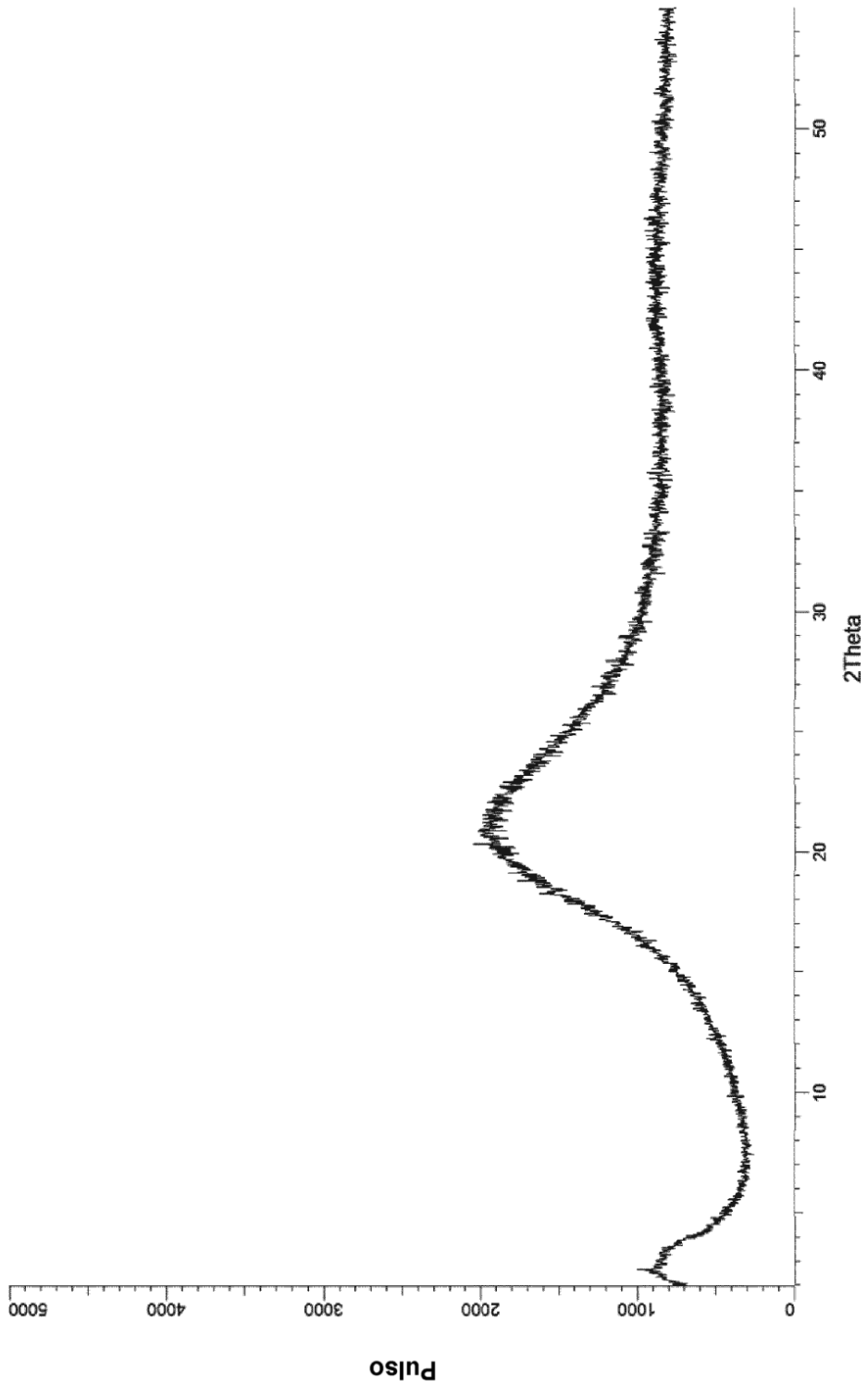


Figura A-4: Difractograma de rayos X en polvo del Ejemplo 3 (Cebranopadol en glicofurol en SBA-15)

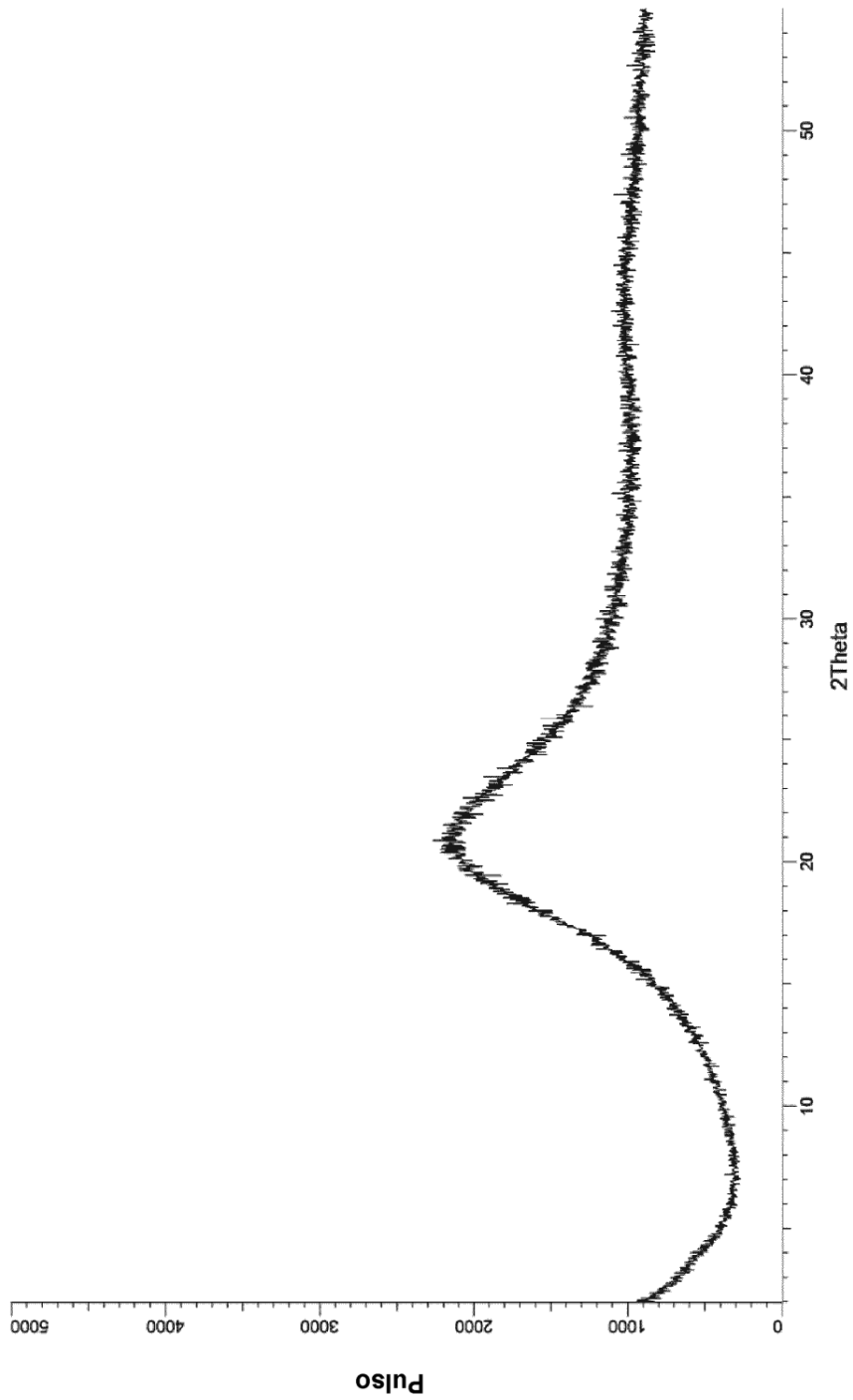


Figura A-5: Difractograma de rayos X en polvo del Ejemplo 4 (Cebranopadol en glicofurol en MSU-F)

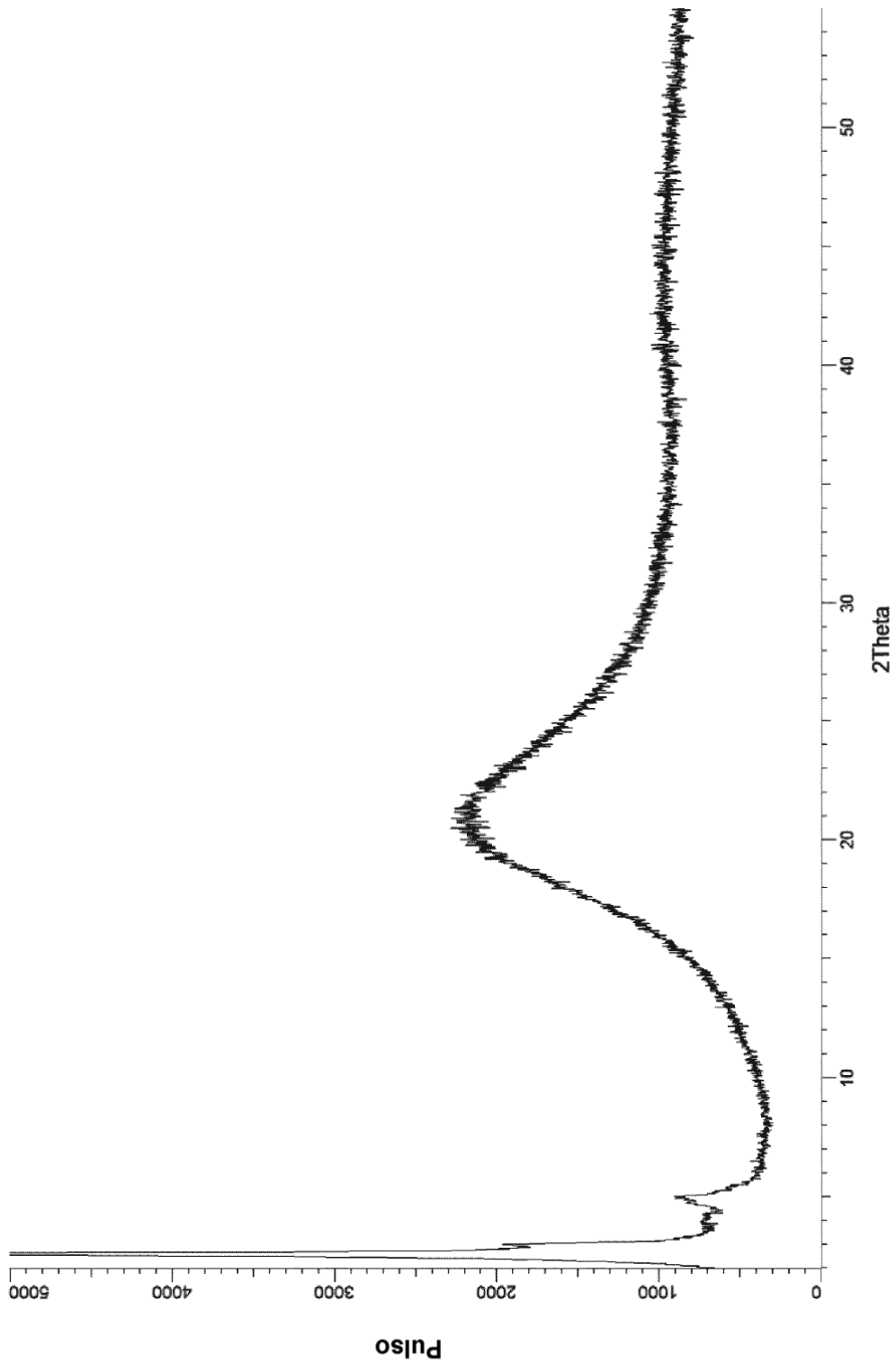


Figura A-6: Difractograma de rayos X en polvo del Ejemplo 5 (Cebranopadol en glicofurol en MCM-48)

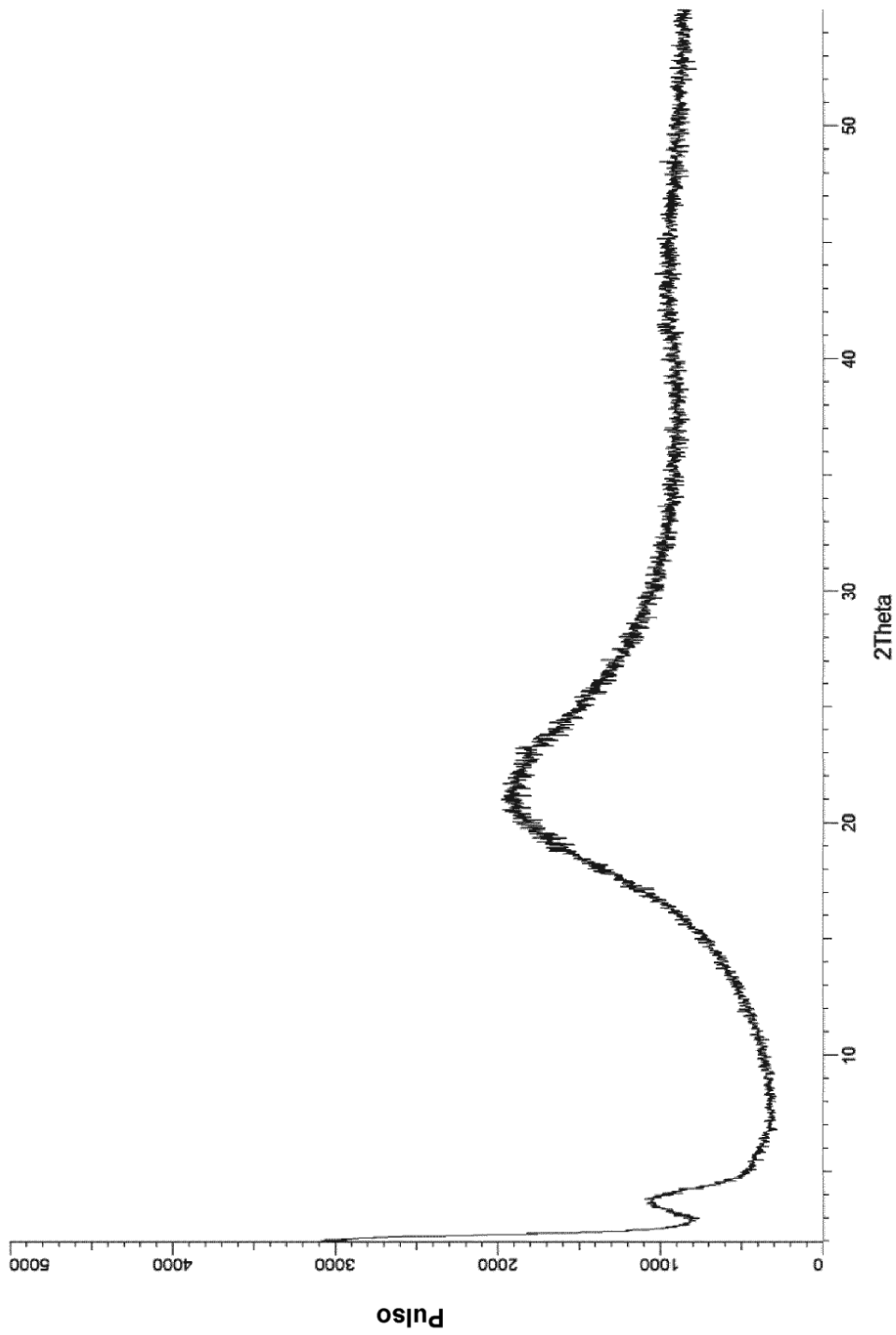


Figura A-7: Difractograma de rayos X en polvo del Ejemplo 6 (Cebranopadol en glicofurol en A1-MCM-41)

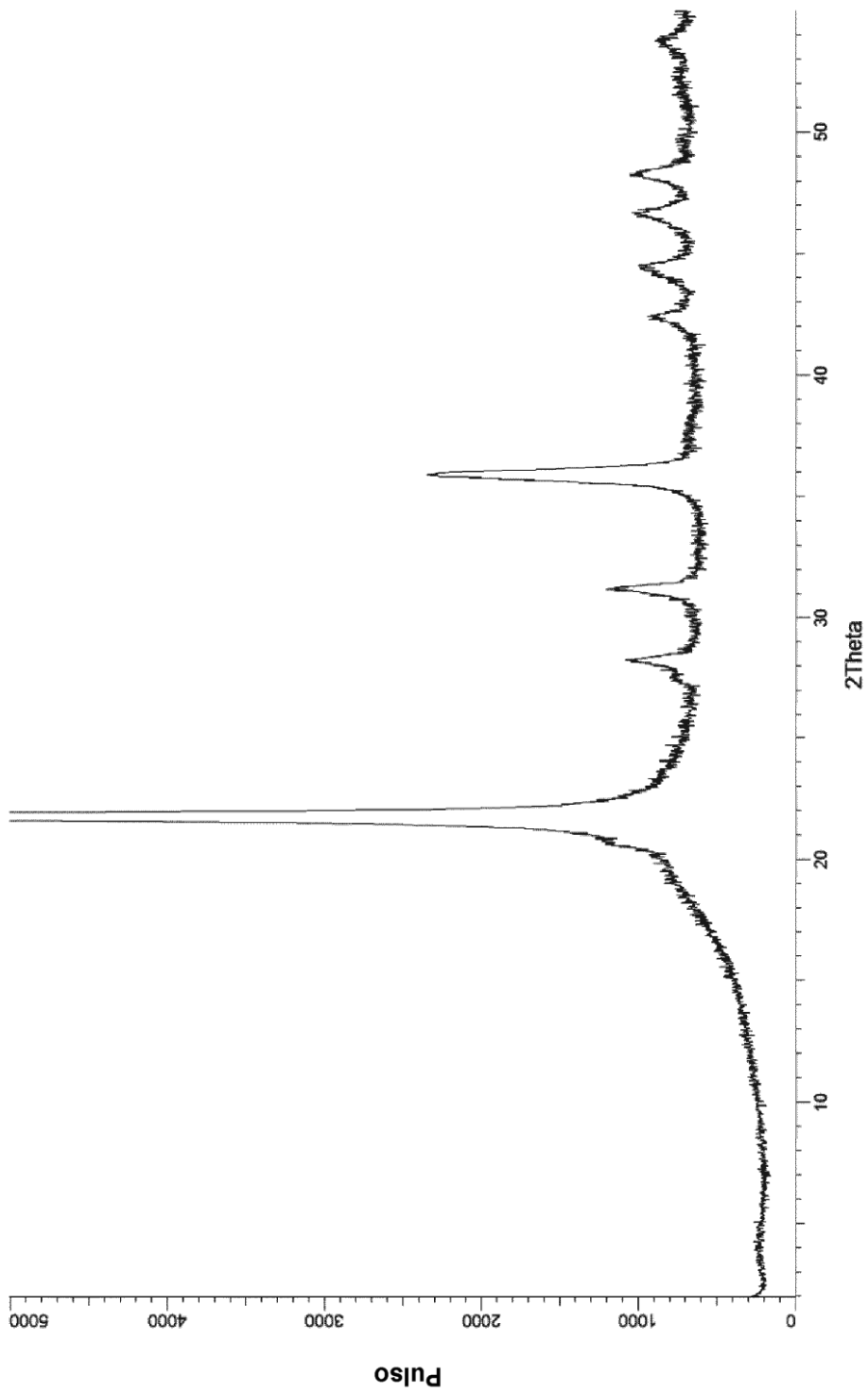
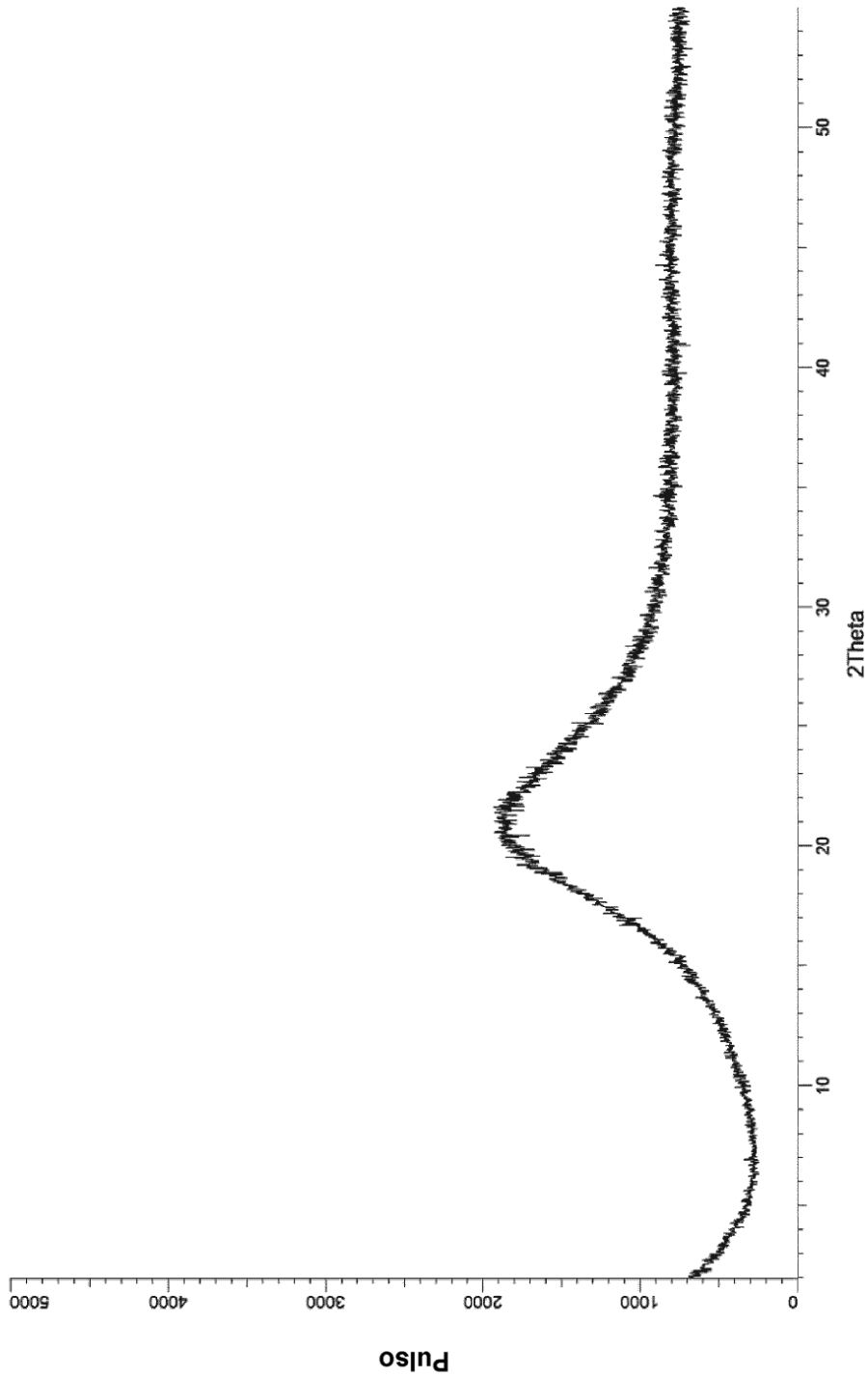


Figura A-8: Difractograma de rayos X en polvo del Ejemplo 7 (Cebranopadol en glicofurol en celite)





**Figura A-9: Difractograma de rayos X en polvo del Ejemplo 8 (Cebranopadol en glicofurol en Aeroperl® 300)**

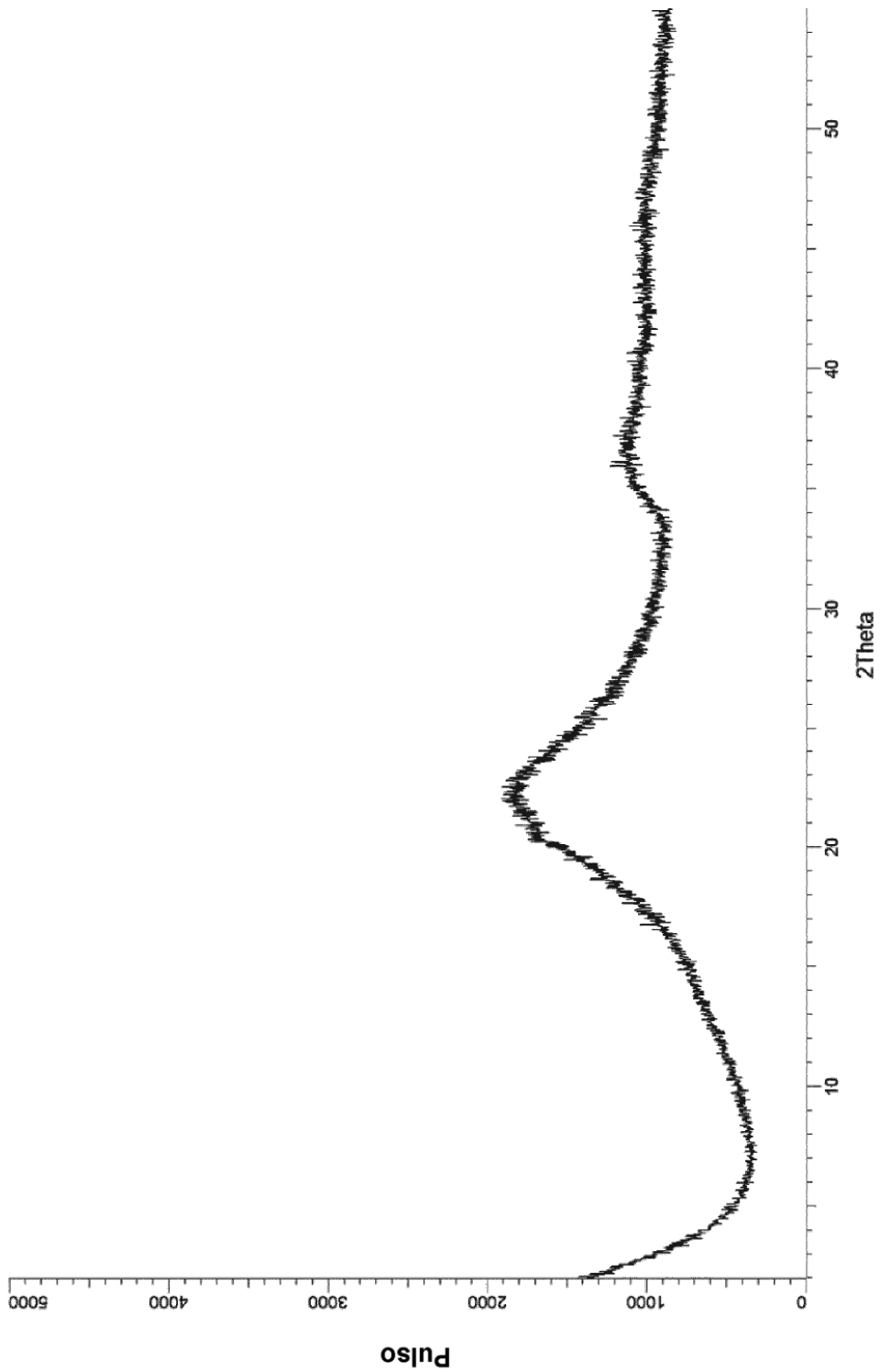


Figura A-10: Difractograma de rayos X en polvo del Ejemplo 9 (Cebranopadol en dietilenglicol monietil éter en Neusilin®)