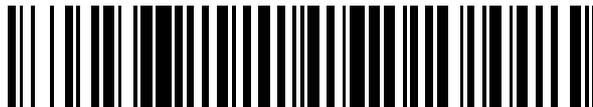


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 159**

51 Int. Cl.:

**C07D 489/08** (2006.01)

**A61K 31/485** (2006.01)

**A61P 1/12** (2006.01)

**A61P 25/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2006 E 06771162 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 1928882**

54 Título: **(S)-N-metilnaltrexona, proceso para su síntesis y su uso farmacéutico**

30 Prioridad:

**25.05.2005 US 684570 P**

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

**13.11.2013**

73 Titular/es:

**PROGENICS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
777 OLD SAW MILL RIVER ROAD  
TARRYTOWN, NY 10591, US**

72 Inventor/es:

**WAGONER, HOWARD;  
SANGHVI, SUKETU P.;  
BOYD, THOMAS A.;  
VERBICKY, CHRISTOPHER y  
ANDRUSKI, STEPHEN**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

ES 2 429 159 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

(S)-N-metilnaltrexona, proceso para su síntesis y su uso farmacéutico.

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con la (S)-N-metilnaltrexona (S-MNTX), métodos de síntesis estereoselectivos para la preparación de S-MNTX, preparaciones farmacéuticas que comprenden S-MNTX y sus usos terapéuticos.

## 10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La metilnaltrexona (MNTX) es un derivado cuaternario del antagonista opioide puro, naltrexona. Existe como una sal. Los nombres usados para la sal de bromuro de MNTX en la literatura incluyen: bromuro de metilnaltrexona; bromuro de N-Metilnaltrexona; metobromuro de naltrexona; metil bromuro de naltrexona; MRZ 2663BR. La MNTX se reportó primero a mediados de los años 70 por Goldberg y col. como se describe en la patente de Estados Unidos núm. 4,176,186. Se cree que la adición del grupo metilo al anillo de nitrógeno forma un compuesto cargado con mayor polaridad y menor liposolubilidad que la naltrexona. Esta característica de MNTX evita que cruce la barrera hematoencefálica en humanos. Como consecuencia, MNTX ejerce sus efectos en la periferia en lugar de en el sistema nervioso central, con la ventaja de que no contrarresta los efectos analgésicos de los opioides en el sistema nervioso central.

La MNTX es una molécula quiral y el nitrógeno cuaternario puede estar en la configuración R o S. (Ver la Figura 1.) Se desconoce si los diferentes estereoisómeros de MNTX exhiben diferentes propiedades biológicas y químicas. Todas las funciones informadas de MNTX descritas en la literatura indican que MNTX es un antagonista opioide periférico. Algunas de estas funciones antagonistas se describen en las patentes de Estados Unidos 4,176,186, 4,719,215, 4,861,781, 5,102,887, 5,972,954, 6,274,591, 6,559,158, y 6,608,075, y en las solicitudes de patente de Estados Unidos con núms. de serie 10/163,482 (2003/0022909A1), 10/821,811 (20040266806), 10/821,813 (20040259899) y 10/821,809 (20050004155). Estos usos incluyen la reducción de los efectos secundarios de los opioides sin reducir el efecto analgésico de los opioides. Estos efectos secundarios incluyen náuseas, emesis, disforia, prurito, retención urinaria, hipomotilidad intestinal, estreñimiento, hipomotilidad gástrica, vaciado gástrico retrasado y supresión inmune. La materia describe que MNTX no sólo reduce los efectos secundarios derivados del tratamiento analgésico opioide sino que además reduce los efectos secundarios mediados por los opioides endógenos solos o junto con el tratamiento con opioides exógenos. Estos efectos secundarios incluyen la inhibición de la motilidad gastrointestinal, disfunción gastrointestinal postoperatoria, estreñimiento idiopático y otras de estas afecciones que incluyen, pero sin limitarse a, las mencionadas anteriormente. Sin embargo, no está claro a partir de la materia si la MNTX usada en estos estudios era una mezcla de los estereoisómeros R y S o un solo estereoisómero.

La materia sugiere que los estereoisómeros de un compuesto aislados a veces pueden tener propiedades físicas y funcionales opuestas, aunque es impredecible si este es el caso en cualquier circunstancia particular. El dextrometorfano es un supresor de la tos, mientras que su enantiómero, levometorfano, es un potente narcótico. El R,R-metilfenidato es un fármaco para tratar el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), mientras que su enantiómero, S,S-metilfenidato es un antidepresivo. La S-fluoxetina es activo contra la migraña, mientras que su enantiómero, R-fluoxetina se usa para tratar la depresión. El enantiómero S del citalopram es el isómero terapéuticamente activo para el tratamiento de la depresión. El enantiómero R es inactivo. El enantiómero S del omeprazol es más potente para el tratamiento de la acidez que el enantiómero R.

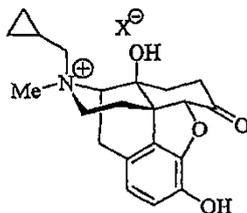
Bianchetti y col., 1983 Life Science 33 (Sup I):415-418 estudiaron tres pares de diastereoisómeros del antagonista narcótico cuaternario y sus aminas terciarias parentales, levallorfan, nalorfina, y naloxona, para ver cómo afectaba la configuración sobre el nitrógeno quiral la actividad in vitro e in vivo. Se encontró que la actividad varió considerablemente en dependencia de cómo se prepararon los derivados cuaternarios. En cada serie, sólo el diastereómero obtenido por metilación de la amina terciaria N-alilo-sustituida (referida como "diastereómero N-metilo") fue potente en el desplazamiento de la <sup>3</sup>H-naltrexona de las membranas de cerebro de ratas, y actuó como un antagonista de la morfina en el ileon de conejillo de indias. Por el contrario, los diastereoisómeros obtenidos por la reacción de las aminas terciarias N-metilo-sustituidas con haluro de alilo (referido como "diastereoisómeros N-alilo") no desplazó la 3H-naltrexona y tuvo actividad antagonista insignificante y ligera acción agonista en el ileon de conejillo de indias. Los hallazgos in vivo generalmente fueron consistentes con los in vitro. Así sólo los "diastereoisómeros N-metilo" pero no los "N-alilo" inhibieron el estreñimiento inducido por la morfina en ratas y se comportaron como antagonistas. El autor declaró que los materiales preparados parecían ser puros por análisis de resonancia magnética nuclear <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C (NMR), pero estos métodos no son exactos. El autor cita una referencia de la literatura para la asignación de la configuración R al "diastereómero N-metilo" de nalorfina. No se propone asignación para los diastereoisómeros levallorfan y naloxona. Sería aventurado extrapolar la configuración para estos diastereoisómeros (R.J. Kobylecki y col., J. Med. Chem. 25, 1278-1280,1982).

La patente de Estados Unidos núm. 4,176,186 de Goldberg y col., y más recientemente el documento WO

- 2004/043964 A2de Cantrell y col. describe un protocolo para la síntesis de MNTX. Ambos describen una síntesis de MNTX por cuaternización de un alcaloide morfinano terciario N-sustituido con un agente de metilación. Tanto Goldberg y col. y Cantrell y col. guardan silencio con respecto a cómo se produjo el estereoisómero(s) por la síntesis. Los autores se mantuvieron cautelosamente en silencio sobre la estereoquímica porque la estereoquímica no se pudo determinar en base a la materia anterior. La cadena lateral ciclopropilmetilo en la naltrexona es diferente de las cadenas laterales de la materia anterior y puede haber afectado el resultado estereoquímico en la síntesis de MNTX, como puede con otros parámetros de la reacción tales como la temperatura y la presión. Basado en el método de síntesis descrito en cada uno, se conoce si la MNTX que se produjo así era R, S o una mezcla de ambos.
- lorio Maria y otros, European Journal of Medicinal Chemistry, vol. 19, núm. 4, 1984, páginas 301-303 describe las propiedades como agonista/antagonista del narcótico de diastereoisómeros cuaternarios derivados de oximorfona y naloxona. El documento no describe la metilnaltrexona ni predice sus propiedades.
- Funke Carel W y col., Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2, 1986, páginas 735-738 describe estudios de resonancia nuclear de protones y  $^{13}\text{C}$  de sales cuaternarias de naloxona y oximorfona. Otra vez, el documento no describe la metilnaltrexona ni predice sus propiedades.
- Kobylecki RJ, Journal of Medicinal Chemistry, American Chemical Society, vol. 25, núm. 11, 1982, páginas 1278-1280 describe N-metilnalorfina y considera el efecto de los sustituyentes de nitrógeno ecuatoriales y axiales en el antagonismo opioide.
- Ambos Yuan Chun-su, Journal of Supportive Oncology, vol. 2, núm. 2, Marzo 2004 (2004-03), páginas 111-117 y De Ponti, Current Opinion in Investigational Drugs, vol. 3, núm. 4, abril 2002, páginas 614-620 describen la metilnaltrexona y sus propiedades antagonistas opioides.
- La S-MNTX en forma pura, y un método para preparar la S-MNTX pura no se han descrito en la literatura. Los investigadores habrían sido incapaces de caracterizar y distinguir definitivamente el estereoisómero(s) obtenido por la síntesis de Goldberg y col. o Cantrell y col. en ausencia de S-MNTX como un estándar.

### 30 SUMARIO DE LA INVENCION

- La S-MNTX ahora se ha producido con alta pureza, lo que permite la caracterización de su tiempo de retención relativo en cromatografía contra el de (*R*)-*N*-metilnaltrexona (R-MNTX). Se ha encontrado que la S-MNTX tiene actividad diferente de la actividad de MNTX informada en la literatura.
- La presente invención proporciona S-MNTX de alta pureza, cristales de S-MNTX de alta pureza e intermedios de los mismos, métodos nuevos de hacer S-MNTX de alta pureza, métodos para analizar S-MNTX en una mezcla de R-MNTX y S-MNTX, métodos de distinguir R-MNTX de S-MNTX, métodos de cuantificar S-MNTX, productos farmacéuticos que contienen el mismo y los usos relacionados de estos materiales.
- Se proporcionan S-MNTX, y sales de estas. Un protocolo para obtener S-MNTX no era predecible a partir del arte anterior. Adicionalmente, se descubrió, sorprendentemente, que la S-MNTX tiene actividad agonista opioide.
- De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto. El compuesto es un compuesto aislado de la configuración S con respecto al nitrógeno de la Fórmula I:



Formula I (S-MNTX)

- que tiene al menos 75% pureza, en donde X es un contraión.
- La S-MNTX es una sal. Por lo tanto, habrá un contraión, que para la presente solicitud, incluye el zwitterión. Más típicamente, el contraión es un haluro, sulfato, fosfato, nitrato, o especies orgánicas cargadas aniónicas. Los haluros incluyen fluoruro, cloruro, yoduro y bromuro. En algunas modalidades importantes, el haluro es un yoduro y en otras modalidades importantes el haluro es bromuro. En algunas modalidades la especie cargada aniónica es un sulfonato o un carboxilato. Los ejemplos de sulfonatos incluyen mesilato, besilato, tosilato, y triflato. Los ejemplos de carboxilatos incluyen formato, acetato, citrato, y fumarato.

De acuerdo con la invención, se proporciona S-MNTX en forma aislada. Por aislado, se entiende al menos 75%

puro. En modalidades importantes, S-MNTX se proporciona a 90% de pureza, a 95% de pureza, a 98% de pureza, y aun a 99% de pureza o por encima. En una modalidad importante, la S-MNTX está en forma de un cristal.

5 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición. La composición es MNTX, en donde la MNTX presente en la composición es mayor que 75% en la configuración S con respecto al nitrógeno. Con mayor preferencia, la MNTX presente en la composición es mayor que 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98.5%, 99%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, y aun 99.9% en la configuración S con respecto al nitrógeno. En algunas modalidades no hay R-MNTX detectable medida por cromatografía en líquido de alto rendimiento (HPLC).

10 La composición en algunas modalidades es una solución, en otras un aceite, en otras una crema, y en aún otras un sólido o semisólido. En una modalidad importante, la composición es un cristal.

15 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una preparación farmacéutica. La preparación farmacéutica incluye cualquiera de las composiciones de S-MNTX descritas anteriormente en un portador farmacéuticamente aceptable. La preparación farmacéutica contiene una cantidad eficaz de S-MNTX. En algunas modalidades, hay poca o ninguna R-MNTX detectable en la composición. Si está presente el compuesto R-MNTX, está a un nivel tal que cantidades eficaces de S-MNTX se administran a un sujeto. En algunas modalidades, la preparación farmacéutica adicionalmente incluye un agente terapéutico que no sea MNTX. En una modalidad, el agente terapéutico es un opioide o agonista opioide. Los ejemplos de opioides o agonistas opioides son alfentanil, anileridina, asimadolina, bremazocina, burprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), dihidrocodeína, difenoxilato, fedotozina, fentanilo, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, levalorfan, acetato de levometadilol, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-glucuronida, nalbufina, nalorfina, opio, oxycodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propoxifeno, remifentanil, sufentanil, tilidina, trimebutina, tramadol, o combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, el opioide o agonista opioide no cruza fácilmente la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, no tiene prácticamente actividad en el sistema nervioso central (CNS) cuando se administra de forma sistémica (es decir, es de la clase de agentes conocidos como agentes "de acción periférica"). En otras modalidades el agente terapéutico es un antagonista opioide. Antagonista opioide incluye los antagonistas opioides periféricos mu. Los ejemplos de antagonistas opioides mu periféricos incluyen derivados cuaternarios de noroximorfona (Ver Goldberg y col., patente de Estados Unidos núm. 4,176,186, y Cantrell y col. WO 2004/043964), piperidina N-alkilcarboxilatos tales como los descritos en las patentes de Estados Unidos 5,250,542; 5,434,171; 5,159,081; 5,270,328; y 6,469,030, derivados alcaloides del opio como los descritos en las patentes de Estados Unidos 4,730,048; 4,806,556; y 6,469,030, compuestos de benzomorfanos cuaternarios como los descritos en las patentes de Estados Unidos 3,723,440 y 6,469,030.

35 La R-MNTX es la forma predominante de MNTX después de los procedimientos de fabricación descritos en la materia anterior, aunque se cree que estas preparaciones están contaminadas con S-MNTX. La R-MNTX pura se puede sintetizar por medio del uso del siguiente protocolo. En resumen, la síntesis estereoselectiva de R-MNTX se lleva a cabo por adición de un grupo hidroxilo protector a la naltrexona para producir naltrexona 3-Oprotegida; la metilación de la naltrexona 3-O protegida para producir la sal de R-MNTX protegida 3-O; y la eliminación del grupo hidroxilo para producir R-MNTX. El grupo protector hidroxilo se puede añadir en presencia de cada uno o ambos: un solvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano, y/o una amina terciaria que no sea naltrexona, por ejemplo, trietilamina. La naltrexona se puede metilar por la reacción de naltrexona 3-O-protegida con yoduro de metilo para producir la sal de yoduro de R-MNTX protegida 3-O. La naltrexona se puede proteger mediante un grupo protector hidroxilo tal como isobutirilo. La sal de yoduro de R-MNTX protegida 3-O-se puede tratar con ácido bromhídrico para eliminar el grupo protector y producir la sal de bromuro/yoduro de R-MNTX, y la sal de bromuro/yoduro se puede pasar a través de una columna de resina de intercambio aniónico (forma de bromuro) para producir bromuro de R-MNTX.

50 En otras modalidades, el agente terapéutico no es un opioide, agonista opioide, o un antagonista opioide. Por ejemplo, el agente terapéutico puede ser un agente antiviral, agente antibiótico, agente antimicótico, agente antibacteriano, agente antiséptico, agente antiprotoso, agente anti-parasítico, agente antiinflamatorio, un agente vasoconstrictor, un agente anestésico local, un anestésico anti-diarreico, un anestésico anti-hiperalgesia, o combinaciones de los mismos.

55 En un aspecto de la invención, la S-MNTX se combina con un agente antidiarreico que es loperamida, análogos de loperamida, N-óxidos de loperamida y análogos, metabolitos y profármacos de los mismos, didenoxilato, cisaprida, antácidos, hidróxido aluminico, silicato aluminico de magnesio, carbonato magnésico, hidróxido magnésico, carbonato cálcico, policarbofilo, simeticona, hiosciamina, atropina, furazolidona, difenoxina, octreotide, lansoprazol, caolín, pectina, carbón activado, sulfaguanidina, succinilsulfatiazol, ftalilsulfatiazol, aluminato de bismuto, subcarbonato de bismuto, subcitrate de bismuto, citrate de bismuto, dicitrate bismutato tripotásico, tartrato de bismuto, subsalicilato de bismuto, subnitrate de bismuto y subgalato de bismuto, tintura de opio (paregórico), medicamentos a base de hierbas, agentes anti-diarreicos derivados de plantas o combinaciones de los mismos.

65 En un aspecto de la invención, la S-MNTX se combina con un agente antiinflamatorio que es un fármaco antiinflamatorio no esterooidal (NSAID), un inhibidor del factor de necrosis tumoral, basiliximab, daclizumab,

infiximab, micofenolato, mofetil, azotioprina, tacrolimus, esteroides, sulfasalazina, olsalazina, mesalamina, o combinaciones de los mismos.

5 Las preparaciones farmacéuticas de la invención pueden tomar una variedad de formas, que incluyen, pero sin limitarse a una composición que está recubierta entérica, una composición que es una formulación de liberación sostenida o de liberación controlada o, una composición que es una solución, una composición que es una formulación tópica, una composición que es un supositorio, una composición que es liofilizada, una composición que es un inhalador, una composición que es un dispositivo de atomizador nasal, y similares. La composición puede ser para administración oral, administración parenteral, administración mucosal, administración nasal, administración  
10 tópica, administración ocular, administración local, etc. Si es parenteral, la administración puede ser subcutánea, intravenosa, intradérmica, intraperitoneal, intratecal, etc.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método para la síntesis de una sal de S-MNTX como el descrito anteriormente. El método implica la combinar (yodometil) ciclopropano con oximorfona en un primer  
15 solvente para producir una sal yodada de S-MNTX. Los contraiones después se pueden sustituir opcionalmente por yoduro mediante la transferencia de la sal de yodo de S-MNTX a un segundo solvente e intercambiar el yoduro por un contraión diferente del yoduro. En una modalidad importante, la sal de yodo de S-MNTX se transfiere del primer solvente a un segundo solvente, y el yoduro se intercambia en el segundo solvente por bromuro para producir una sal de bromo de S-MNTX. El primer solvente preferido es un solvente aprótico dipolar. Más preferido es N-  
20 metilpirrolidona (NMP). El segundo solvente preferido es al menos acetato de isopropilo o dioxano. El método de la invención además implica la purificación de la sal de S-MNTX por cromatografía, recristalización, o una combinación de los mismos. En una modalidad, la purificación es por recristalizaciones múltiples. La reacción se puede llevar a cabo a través de un espectro amplio de temperatura y en condiciones atmosféricas. En modalidades importantes, la reacción en el primer solvente se realiza bajo una temperatura de reacción controlada entre 65° a 75° C, preferible a  
25 aproximadamente 70° C, y la reacción en el segundo solvente se realiza a temperatura ambiente.

En líneas más generales, el método implica sintetizar S-MNTX más el contraión mediante la combinación de un derivado de ciclopropilmetilo con oximorfona en un primer solvente para producir la S-MNTX más el contraión. El derivado de ciclopropilmetilo contiene un grupo saliente. Preferentemente el grupo saliente es un haluro o sulfonato.  
30 Preferentemente el grupo saliente es yoduro. El primer solvente puede ser un solvente aprótico dipolar. Los ejemplos de estos solventes son N-metilpirrolidona, dimetil formamida, metilfosforamida, acetona, 1,4-dioxano, y acetonitrilo y combinaciones de los mismos. Preferida es N-metilpirrolidona. El primer solvente puede ser un solvente dipolar prótico. Son ejemplos el 2-propanol, 1-propanol, etanol, metanol. El método adicionalmente puede implicar el intercambio del contraión de S-MNTX con otro contraión. Los ejemplos de contraiones son bromuro, cloruro, fluoruro,  
35 nitrato, sulfonato, o carboxilato. El sulfonato puede ser mesilato, besilato, tosilato o triflato. El carboxilato puede ser formato, acetato, citrato y fumarato. El método puede implicar la transferencia del contraión de S-MNTX a un segundo solvente antes de intercambiar el contraión de S-MNTX con otro contraión. El método puede implicar adicionalmente la purificación del S-MNTX más el contraión, por ejemplo por recristalización, por cromatografía o por  
40 ambos.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, los compuestos y composiciones de la invención para el uso en un método para la inhibición de la diarrea en un sujeto, por la administración a un sujeto con necesidad de tal tratamiento de una composición farmacéutica que contiene S-MNTX en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la diarrea. La preparación farmacéutica puede ser del tipo descrito anteriormente. La diarrea puede ser aguda o  
45 crónica. La diarrea puede ser causada por cualquier variedad de circunstancias, solas o combinadas, tal como la causada por un agente infeccioso, intolerancia a los alimentos, alergia a los alimentos, síndrome de mala absorción, reacción a un medicamento o de etiología no específica. En algunas modalidades, la diarrea se asocia con la enfermedad del intestino irritable o la enfermedad inflamatoria del intestino. En una modalidad la enfermedad inflamatoria del intestino es la enfermedad celíaca. En otra modalidad la enfermedad inflamatoria del intestino es la enfermedad de Crohn. En otra modalidad, la enfermedad inflamatoria del intestino es la colitis ulcerativa. En otras modalidades la diarrea resulta de la resección del estómago o del intestino delgado, eliminación de una vesícula biliar, o lesiones orgánicas. En otras modalidades, la diarrea se asocia con un tumor carcinoide o tumor secretor del polipéptido vasoactivo intestinal. En aún otras modalidades, la diarrea es diarrea funcional crónica (idiopática).

55 De acuerdo con la invención, la S-MNTX se puede administrar junto con un agente antidiarreico que no sea S-MNTX. Por junto con, se entiende que al mismo tiempo o suficientemente cerca en el tiempo por lo que ambos agentes tratan la afección al mismo tiempo. En una modalidad, el agente es un opioide o un agonista opioide. En otra modalidad, el agente no es un opioide o un agonista opioide.

60 De acuerdo con otro aspecto de la invención, los compuestos y composiciones de la invención son para usar en un método para la reducción de un volumen de descarga de una ileostomía o colostomía en un sujeto. El método implica administrar a un sujeto con necesidad de tal reducción de una composición farmacéutica que contiene S-MNTX en una cantidad eficaz para reducir el volumen de descarga de la ileostomía o colostomía. La preparación farmacéutica puede ser del tipo descrito anteriormente.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, los compuestos y composiciones de la invención son para usar en un método para la reducción de una velocidad de descarga de una ileostomía o colostomía en un sujeto. El método implica la administración a un sujeto con necesidad de tal reducción de una composición farmacéutica que contiene S-MNTX en una cantidad eficaz para reducir la velocidad de descarga de la ileostomía o colostomía. La preparación farmacéutica puede ser del tipo descrito anteriormente.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, los compuestos y la composición de la invención son para usar en un método para la inhibición de la motilidad gastrointestinal en un sujeto. El método implica administrar a un sujeto con necesidad de tal inhibición de una composición farmacéutica que contiene S-MNTX en una cantidad eficaz para inhibir la motilidad gastrointestinal en el sujeto. La preparación farmacéutica puede ser del tipo descrito anteriormente. De acuerdo con la invención, la S-MNTX se puede administrar junto con otro agente inhibidor de la motilidad que no sea S-MNTX. En una modalidad, el agente es un opioide o un agonista opioide. Los opioides y los agonistas opioides se describieron anteriormente. En otra modalidad, el agente no es un opioide o un agonista opioide. Los ejemplos de estos agentes inhibidores de la motilidad gastrointestinal se describen más abajo, cada uno como si se recitara específicamente en este resumen de la invención.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, los compuestos y composiciones de la invención son para usar en un método para el tratamiento del síndrome del intestino irritable. El método implica administrar a un paciente con necesidad de tal tratamiento de una composición farmacéutica que contiene S-MNTX en una cantidad eficaz para mejorar al menos un síntoma del síndrome del intestino irritable. La preparación farmacéutica puede ser del tipo descrito anteriormente. En una modalidad, el síntoma es diarrea. En otra modalidad, el síntoma se alterna entre estreñimiento y diarrea. En otra modalidad, el síntoma es dolor abdominal, distensión abdominal, frecuencia anormal de las deposiciones, consistencia de la deposición anormal, o combinaciones de las mismas.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, los compuestos y composiciones de la invención son para usar en un método para la inhibición del dolor en un sujeto. El método implica administrar a un paciente con necesidad de tal tratamiento de una composición farmacéutica que contiene S-MNTX en una cantidad eficaz para inhibir el dolor. La preparación farmacéutica puede ser del tipo descrito anteriormente. El método adicionalmente puede implicar la administración al sujeto de un agente terapéutico que no sea S-MNTX. En una modalidad el agente que no sea S-MNTX es un opioide. En otra modalidad, el agente que no sea S-MNTX es un agente que alivia el dolor no opioide. Los agentes que alivian el dolor no opioides incluyen los corticosteroides y los fármacos antiinflamatorios no esteroides. Los agentes que alivian el dolor se describen en mayor detalle más abajo, como recita en la presente descripción este resumen. En otra modalidad, el agente que no sea S-MNTX es un agente antiviral, agente antibiótico, agente antimicótico, agente antibacteriano, agente antiséptico, agente antiprotoso, agente anti-parasítico, agente antiinflamatorio, un agente vasoconstrictor, un agente anestésico local, un agente anti-diarreico, o un agente anti-hiperalgesia. Si el dolor es hiperalgesia periférica, puede resultar, por ejemplo, de una mordedura, picadura, quemadura, infección viral o bacteriana, cirugía oral, extracción de diente, lesión de la piel y la carne, herida, abrasión, contusión, incisión quirúrgica, quemaduras solares, erupciones, úlceras de la piel, mucositis, gingivitis, bronquitis, laringitis, dolor de garganta, herpes, irritación micótica, ampollas de fiebre, forúnculos, verruga plantar, lesiones vaginales, lesiones anales, abrasión de la córnea, queratectomía post- radial, o inflamación. Además se puede asociar con la recuperación post-cirugía. La cirugía puede ser, por ejemplo, queratectomía radial, extracción de diente, tumorectomía, episiotomía, laparoscopia y artroscopia.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra localmente a un sitio de dolor. En algunas modalidades, la administración es intra-articular. En algunas modalidades, la administración es sistémica. En algunas modalidades, la administración es tópica. En algunas modalidades, la composición se administra al ojo.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, los compuestos y las composiciones de la invención se usan en un método para la inhibición de la inflamación en un sujeto. El método implica administrar a un paciente con necesidad de tal tratamiento de una composición farmacéutica que contiene S-MNTX en una cantidad eficaz para inhibir la inflamación. La preparación farmacéutica puede ser del tipo descrito anteriormente. El método además implica la administración al sujeto de un agente terapéutico que no sea S-MNTX. El agente terapéutico que no sea S-MNTX puede ser un agente anti-inflamatorio. La administración puede ser, por ejemplo, administración local en el sitio de la inflamación, administración sistémica o administración tópica.

La inflamación en algunas modalidades es la inflamación periodontal, inflamación de ortodoncia, conjuntivitis inflamatoria, hemorroides e inflamaciones venéreas. En otras modalidades, la inflamación es una afección inflamatoria de la piel. Ejemplos incluyen la inflamación asociada con un trastorno seleccionado del grupo que consiste de dermatitis irritante de contacto, soriasis, eczema, prurito, dermatitis seborreica, dermatitis numular, liquen plano, acné común, comedones, polimorfos, acné noduloquístico, conglobata, acné senil, acné secundario, acné médico, un trastorno de la queratinización, dermatosis ampollosa, dermatitis atópica, e inflamación inducida por UV. La afección inflamatoria de la piel además se puede asociar con sensibilización o irritación de la piel que surge a partir del uso de un producto cosmético o para el cuidado de la piel que causa sensibilización o irritación de la piel o puede ser una afección inflamatoria de la piel no-alérgica. Además se puede inducir mediante el ácido todo-trans

xantinoico. En otras modalidades, la inflamación puede ser una afección inflamatoria sistémica. Los ejemplos incluyen las afecciones seleccionadas del grupo que consiste de enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, caquexia, asma, enfermedad de Crohn, choque endotóxico, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, daño isquémico/reperfusión, reacciones de injerto contra huésped, resorción ósea, trasplante y lupus. Otras modalidades pueden implicar la inflamación asociada con una afección seleccionada del grupo que consiste de esclerosis múltiple, diabetes, y el debilitamiento asociado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (AIDS) o cáncer.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, los compuestos y composiciones de la invención son para usar en un método para la inhibición de la producción del factor de necrosis tumoral en un sujeto. El método implica administrar a un paciente con necesidad de tal tratamiento de una composición farmacéutica que contiene S-MNTX en una cantidad eficaz para inhibir la producción del factor de necrosis tumoral. La preparación farmacéutica puede ser del tipo descrito anteriormente. El método implica además la administración al sujeto de un agente terapéutico que no sea S-MNTX.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, los compuestos y composiciones de la invención son para usar en un método para la regulación de la función gastrointestinal en un sujeto. El método implica administrar a un paciente con necesidad de tal tratamiento una composición farmacéutica que contiene S-MNTX y administrar al sujeto un antagonista opioide mu periférico, ambos en cantidades para regular la función gastrointestinal. En una modalidad, el antagonista opioide mu periférico es R-MNTX.

Los compuestos y composiciones de la invención además se pueden usar para prevenir o tratar un trastorno psicogénico alimentario o digestivo por la administración a un paciente de una composición descrita anteriormente en una cantidad eficaz para prevenir o tratar el trastorno psicogénico alimentario o digestivo.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un kit. El kit incluye un empaque que contiene un recipiente sellado de una composición farmacéutica que contiene la S-MNTX de la invención. El kit adicionalmente puede incluir un agente terapéutico que no sea S-MNTX. El agente terapéutico que no sea S-MNTX en una modalidad es un opioide o un agonista opioide. En un aspecto, el opioide o agonista opioide no tiene prácticamente ninguna actividad sobre el CNS cuando se administra de forma sistémica (es decir, es "de acción periférica"). En otras modalidades, el agente terapéutico que no sea S-MNTX es un antagonista opioide. Antagonista opioide incluye antagonistas opioides periféricos mu. En una modalidad, el antagonista opioide periférico es R-MNTX. En otras modalidades, el agente que no sea S-MNTX es un agente antiviral, agente antibiótico, agente antimicótico, agente antibacteriano, agente antiséptico, agente anti-protozoárico, agente anti-parasítico, agente anti-inflamatorio, un agente vasoconstrictor, un agente anestésico local, un agente anti-diarreico, o un agente anti-hiperalgesia, o combinaciones de los mismos.

Se proporciona un método para el análisis de S-MNTX en una mezcla de R-MNTX y S-MNTX. El método implica la realización de cromatografía en líquido de alto rendimiento (HPLC) y la aplicación de S-MNTX a la columna de cromatografía como un estándar. El método preferentemente implica la aplicación tanto de S-MNTX y R-MNTX como estándares para determinar los tiempos de retención/elución relativos. Los tiempos de retención relativos de R y S-MNTX se describen en la misma. La cromatografía se puede realizar por medio del uso de dos solventes, solvente A y solvente B, en donde el solvente A es un solvente acuoso y el solvente B es un solvente metanólico y en donde tanto A y B contienen ácido trifluoroacético (TFA). Preferentemente, A es TFA acuoso 0.1% y B es TFA metanólico 0.1 %. En modalidades importantes la columna comprende un extremo tapado de sílice, unido. En modalidades importantes, el tamaño de poro del gel de la columna es de 5 micras. En una modalidad más preferida, la columna, el régimen de flujo y el programa gradiente son los siguientes:

Columna: Luna C18(2), 150 x 4.6 mm, 5 μ  
 Régimen de flujo: 1 ml/min  
 Programa gradiente:

Tiempo (min)	%A	%B
0:00	95	5
8:00	65	35
12:00	35	65
15:00	0	100
16:00	95	5
18:00	95	5

La detección se puede llevar a cabo convenientemente por ultravioleta (UV) @ 230 nm de longitud de onda.

5 La HPLC anterior además se puede usar para determinar la cantidad relativa de S-MNTX y R-MNTX por determinación del área bajo las respectivas curvas de R y S en el cromatograma producido.

10 Se proporcionan métodos para asegurar la fabricación de S-MNTX (que es un agonista opioide) que está libre de R-MNTX que es un antagonista opioide). Los métodos permiten por primera vez la garantía de que una preparación farmacéutica de S-MNTX que está destinada para la actividad agonista no está contaminada con un compuesto que se opone a la actividad de S-MNTX. En este aspecto, se proporciona un método para la fabricación de S-MNTX. El método implica: (a) obtener una primera composición que contiene S-MNTX, (b) purificar la primera composición por cromatografía, recristalización o una combinación de los mismos (c) realizar HPLC en una muestra de la primera composición purificada por medio del uso de R-MNTX como un estándar, y (d) determinar la presencia o ausencia de R-MNTX en la muestra. En modalidades importantes, tanto R-MNTX y S-MNTX como estándares para determinar, por ejemplo, el tiempo de retención relativo de R-MNTX y S-MNTX. En una modalidad, la purificación es múltiples etapas de recristalización o múltiples etapas de cromatografía. En otra modalidad, la purificación se lleva a cabo hasta que R-MNTX está ausente de la muestra según se determina por HPLC. Debe entenderse, sin embargo, que la "primera composición purificada" no está necesariamente libre de R-MNTX detectable. La presencia de tal R-MNTX, por ejemplo, pudiera indicar que etapas posteriores de purificación deben realizarse si se desea S-MNTX puro. Los métodos adicionalmente implican el empaque de la primera composición purificada que está libre de R-MNTX detectable por HPLC. Los métodos adicionalmente pueden incluir proporcionar marcas distintivas sobre o dentro de la primera composición purificada empacada, que indican que la primera composición purificada empacada está libre de R-MNTX detectable por HPLC. El método adicionalmente puede implicar empacar una cantidad farmacéuticamente eficaz para el tratamiento de cualquiera de las afecciones descritas en la presente descripción. La primera composición que contiene S-MNTX se puede obtener por los métodos descritos en la presente descripción. La R-MNTX pura se puede obtener como se describe en la presente descripción.

20 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un producto empacado. El empaque contiene una composición que comprende S-MNTX, en donde la composición está libre de R-MNTX detectable por HPLC, y las marcas distintivas sobre o contenidas dentro del empaque que indican que la composición está libre de R-MNTX detectable. La composición puede tomar diversas formas, que incluyen, pero sin limitarse a, un estándar para el uso en experimentos de laboratorio, un estándar para el uso en protocolos de fabricación, o una composición farmacéutica. Si la composición es una composición farmacéutica, entonces una forma importante de las marcas distintivas es escribir sobre una etiqueta o el prospecto que describe las características de la preparación farmacéutica. Las marcas distintivas pueden indicar directamente que la composición está libre de R-MNTX, o puede indicar lo mismo indirectamente, al declarar por ejemplo que la composición es pura o S-MNTX 100%. La composición farmacéutica puede ser para el tratamiento de cualquiera de las afecciones descritas en la presente descripción. La composición farmacéutica puede contener una cantidad eficaz de S-MNTX pura y puede tomar cualquiera de las formas descritas más abajo como se recita específicamente en este resumen, que incluyen, pero sin limitarse a, soluciones, sólidos, semi-sólidos, materiales de recubrimiento entérico y similares.

Estos y otros aspectos de la invención se describen con más detalle más abajo.

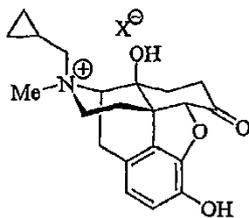
#### 45 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

La Figura 1 proporciona la estructura química de sales de bromuro de R-MNTX y S-MNTX;  
 La Figura 2 ilustra un esquema de reacción representativo de la invención;  
 La Figura 3 proporciona un espectro de RMN de protón de S-MNTX;  
 La Figura 4 proporciona un espectro infrarrojo de S-MNTX;  
 50 La Figura 5 proporciona un cromatograma de HPLC de S-MNTX; y  
 La Figura 6 proporciona un espectrograma de masas de S-MNTX.  
 La Figura 7 ilustra un kit de acuerdo con la invención.

#### 55 **DESCRIPCIÓN DETALLADA**

La invención proporciona el compuesto, la S-MNTX, las rutas sintéticas para la síntesis estereoselectiva de S-MNTX, la S-MNTX prácticamente pura, los cristales de S-MNTX prácticamente puros, preparaciones farmacéuticas que contienen S-MNTX prácticamente pura, y métodos para su uso.

60 La S-MNTX, además llamada sal de (S)-N-(ciclopropilmetil)-noroximorfona metilo tiene la estructura en la Fórmula I:



en donde X es un contraión. El contraión puede ser cualquier contraión, que incluye un zwitterion. Preferentemente el contraión es farmacéuticamente aceptable. Los contraiones incluyen haluros, sulfatos, fosfatos, nitratos, y especies orgánicas aniónicas cargadas. El haluro puede ser yoduro, bromuro, cloruro, fluoruro, o combinaciones de los mismos. En una modalidad el haluro es yoduro. En una modalidad preferida el haluro es bromuro. Las especies orgánicas aniónicas cargadas pueden ser un sulfonato o carboxilato,

"Alquilo", generalmente, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal, ramificado o cíclico que tiene a partir de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono en la cadena, y todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos en la misma. "Ramificada" se refiere a un grupo alquilo en el que un grupo alquilo inferior, tal como metilo, etilo o propilo, se une a una cadena de alquilo lineal. En ciertas modalidades preferidas, el compuesto del grupo alquilo es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, es decir, un grupo alquilo ramificado o lineal que tiene a partir de 1 a aproximadamente 5 carbonos. En ciertas modalidades preferidas, el grupo alquilo es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, es decir, un grupo alquilo ramificado o lineal que tiene a partir de 1 a aproximadamente 3 carbonos. Los grupos alquilo ilustrativos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo. "Alquilo inferior" se refiere un grupo alquilo que tiene 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo preferidos incluyen los grupos alquilo inferiores de 1 a aproximadamente 3 carbonos.

Un "agente alquilante" es un compuesto que se puede hacer reaccionar con un material de partida para unir, típicamente covalentemente, un grupo alquilo al material de partida. El agente alquilante típicamente incluye un grupo saliente que se separa del grupo alquilo en el momento de unión al material de partida. Los grupos salientes pueden ser, por ejemplo, halógenos, sulfonatos halogenados o acetatos halogenados. Un ejemplo de un agente alquilante es el yoduro de ciclopropilmetilo.

"Solvente orgánico" tiene su significado normal común para aquellos con experiencia en esta materia. Los solventes orgánicos ilustrativos útiles en la invención incluyen, pero sin limitarse a tetrahidrofurano, acetona, hexano, éter, cloroformo, ácido acético, acetonitrilo, cloroformo, ciclohexano, metanol, y tolueno. Los solventes orgánicos anhidros están incluidos.

Los solventes "apróticos dipolares" son solventes protofílicos que no pueden donar átomos de hidrógeno lábiles y que exhiben un momento dipolar permanente. Ejemplos incluyen acetona, acetato de etilo, sulfóxido de dimetilo (DMSO), dimetil formamida (DMF) y N-metilpirrolidona.

Los solventes "próticos dipolares" son los que pueden donar átomos de hidrógeno lábiles y que exhiben un momento dipolar permanente. Los ejemplos incluyen agua, alcoholes tales como 2-propanol, etanol, metanol, ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico, ácido acético, y ácido propiónico.

La S-MNTX exhibe propiedades diferentes a las del R-MNTX y diferentes propiedades de una mezcla de S- y R MNTX. Esas propiedades incluyen la movilidad en columnas de cromatografía, la actividad biológica y funcional, y la estructura del cristal. Se cree que la velocidad de aclaramiento *in vivo*, el perfil de efectos secundarios, y similares puede además diferir de la R-MNTX o mezclas de R-MNTX y S-MNTX. Como descubrieron y reivindicaron en la presente descripción, la S-MNTX pura se comporta como un agonista de receptores opioides periféricos como se demostró por la inhibición del tránsito gastrointestinal. Como consecuencia, la actividad del S-MNTX se puede interferir con o antagonizar por la R-MNTX en mezclas que contienen tanto R-MNTX y S-MNTX. Por lo tanto, es altamente deseable tener la S-MNTX en forma aislada y prácticamente pura.

En un aspecto de la invención, se proporcionan los métodos para la síntesis de S-MNTX. La S-MNTX se puede producir a una pureza mayor que o igual a 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 98.5%, 99%, y 99.5% del área bajo la curva (AUC) basado en técnicas cromatográficas. En una modalidad preferida, la pureza de S-MNTX es 98% o mayor. La cantidad de R-MNTX en la S-MNTX purificado puede ser menor que o igual a aproximadamente 20%, 10%, 5%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.3%, 0.2%, 0.1% (AUC) o no detectable por técnicas cromatográficas descritas en la presente descripción. El técnico con experiencia apreciará que la detección de los métodos dependerá de los límites de detección y cuantificación de la técnica empleada. El límite de cuantificación es la cantidad más baja de R-MNTX que se puede medir e informar consistentemente, independientemente de las variaciones en los laboratorios, analistas, instrumentos o lotes de reactivos. El límite de detección es la cantidad más baja de R-MNTX en una muestra que se puede detectar pero no necesariamente se cuantifica como un valor exacto. En una modalidad de la

invención el límite de detección es 0.1 % y el límite de cuantificación es 0.2%. En otra modalidad el límite de detección es 0.02% y el límite de cuantificación es de 0.05%.

5 Diversos protocolos de síntesis se intentaron para sintetizar la S-MNTX. Muchas de las síntesis fallaron para hacer la S-MNTX o fallaron para hacer la S-MNTX a niveles de pureza o rendimientos aceptables. En el método exitoso de la invención, la S-MNTX se sintetizó a través de la alquilación directa de oximorfona mientras que dejaba sin protección el grupo OH fenólico de la oximorfona (Figura 2). La oximorfona se hizo reaccionar con la especie de metilciclopropano, el ciclopropano yodometilo. La sal de S-MNTX que resulta incluye un contraión tal como yoduro, que después se puede intercambiar por un contraión preferido tal como bromuro. El material de partida en la síntesis de S-MNTX, la oximorfona, se puede obtener a aproximadamente 95 % de rendimiento por la desmetilación de oxicodona, por ejemplo, con tribromuro de boro, alternativamente, la oximorfona se puede obtener a través de fuentes comerciales.

15 Una reacción de alquilación se puede realizar en un solvente, o sistema de solvente, que puede ser anhidro. El sistema de solvente puede ser un solvente único o puede incluir una combinación de dos o más solventes. Los sistemas de solventes adecuados pueden incluir solventes apróticos dipolares tales como N-metilpirrolidona (NMP), dimetil formamida (DMF), hexametilfosforamida (HMPA), acetona, 1,4-dioxano y acetonitrilo, y solventes próticos dipolares tales como 2-propanol. Los sistemas de solvente pueden incluir además solventes apróticos dipolares en conjunto con éteres alifáticos, tales como tetrahidrofurano (THF), 1,2-dimetoxietano (glime), dietilenglicol dimetil éter (diglime), 1,4-dioxano, metilo t-butil éter (metil 1,1,-dimetiletil éter, o 2-metil-2-metoxipropano) dietil éter, otros solventes polares además se pueden incluir en algunas modalidades. Por ejemplo, el sistema de solvente puede incluir acetona, metiletilcetona, dietilcetona (3-pentanona), y t-butilmetilcetona (3,3-dimetilbutan-2-ona). Los sistemas de solventes de alquilación pueden además incluir congéneres alifáticos o alicíclicos de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente. Los sistemas de solventes pueden incluir dos o más solventes en cualquier proporción y las proporciones adecuadas para una reacción de alquilación particular se puede determinar a través de experimentación de rutina. No obstante lo anterior, sorprendentemente, NMP demostró ser el solvente preferido.

25 El solvente se puede usar en una relación de menor que, mayor que o igual a aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 10 o más volúmenes. En algunos casos se puede preferir reducir al mínimo la cantidad de solvente usada, tal como cuando el producto se va a transferir desde el solvente por medio del uso de una extracción líquido/líquido o cuando el producto se va a cristalizar o cuando el solvente se va a eliminar del producto.

30 El agente alquilante se puede añadir al material de partida en diversas relaciones molares, tales como menor que 8, 12, 16, 20, 24 o mayor que 24 equivalentes por equivalente de material de partida. En algunos casos, se ha encontrado que la eficiencia de reacción (la producción de S-MNTX) puede ser prácticamente independiente de la cantidad de agente de alquilación usado.

35 En un conjunto de modalidades, la alquilación se puede realizar por medio del uso de la reacción de Finkelstein. Un halogenuro de alquilo, tal como cloruro de ciclopropilmetilo, se puede combinar con una sal de haluro, tal como yoduro de sodio, para suministrar continuamente un agente alquilante halogenado reactivo tal como yoduro de ciclopropilmetilo, que se repone a medida que se consume.

40 Los materiales de partida se pueden alquilar a presión atmosférica en un recipiente abierto o bajo presión. La reacción se realiza de tal manera que la temperatura se mantiene o se controla a través del tiempo de reacción a una temperatura prescrita por medio del uso de métodos/equipos como se conocen en la materia. Un dispositivo para el mantenimiento de una temperatura controlada durante toda la reacción de alquilación es una unidad calentador/enfriador. El control de la temperatura durante toda la reacción de alquilación inhibe o reduce las fluctuaciones de temperatura. En una modalidad, la temperatura no excede 110° C, preferentemente no excede 100° C. Por ejemplo, la oximorfona se puede alquilar en un recipiente abierto o cerrado durante un intervalo a partir de 50 a 100° C, 60 a 90° C, o 65 a 75° C. La reacción se deja proceder hasta aproximadamente 22 horas, preferentemente durante aproximadamente 15 a 22 horas, con mayor preferencia aproximadamente 16 a 20 horas. Se contempla que los tiempos de reacción se pueden acortar por el uso de la irradiación de microondas. En una modalidad, los reactivos se colocan en un recipiente cerrado a 70° C durante aproximadamente 17 horas para producir un producto que tiene una relación de oximorfona a S-MNTX de aproximadamente 1:1. En una modalidad preferida, la alquilación se realiza a 70° C durante aproximadamente 20 horas en un recipiente abierto (presión atmosférica) envuelto para reducir la exposición a la luz.

45 En algunas modalidades, la S-MNTX se puede aislar a partir del solvente en que se produce. Por ejemplo, el solvente se puede eliminar de un residuo que contiene la S-MNTX, o cualquier S-MNTX se puede transferir del solvente de alquilación a un solvente de transferencia. Los solventes de transferencia pueden ser polares o no polares y pueden tener puntos de ebullición por debajo de 100°C. Los solventes de transferencia pueden incluir ésteres, aldehídos, éteres, alcoholes, hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos e hidrocarburos halogenados. Los solventes de transferencia específicos incluyen, por ejemplo, dioxano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metanol, etanol, diclorometano, acetonitrilo, agua, HBr acuoso, heptano, y MTBE. En una modalidad, una mezcla de acetato de isopropilo y dioxano se puede usar para aislar al menos parcialmente S-MNTX a partir de

NMP. Al mezclar uno o más de estos solventes con una solución de S-MNTX en NMP, se puede desarrollar un sólido de color claro que se convierte en un aceite en el tiempo.

5 Cualquier residuo obtenido a partir del solvente se puede preparar para purificar y aislar el producto, S-MNTX. La purificación y el aislamiento se pueden realizar por medio del uso de métodos conocidos para aquellos con experiencia en la materia, tales como mediante el uso de técnicas de separación como cromatografía, 5  
recristalización, o combinaciones de diversas técnicas de separación como se conocen en la materia. En una modalidad, la cromatografía flash por medio del uso de una columna C18 se puede usar con un solvente de metanol acuoso modificado con 0.2 % HBr. El contenido de metanol puede variar a partir de, por ejemplo, aproximadamente 10  
2.5 % a aproximadamente 50 %. En una modalidad preferida, la S-MNTX se purifica por medio del uso de la recristalización. El proceso se puede repetir hasta que se obtiene la pureza deseada de producto. En una modalidad, la S-MNTX se recristaliza al menos dos veces, tres veces, o cuatro o más veces para lograr el nivel de pureza deseado. Por ejemplo, la S-MNTX se puede obtener a purezas de mayor que o igual a 50 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95  
15 %, 97 %, 98 %, 98.5%, 99.8% (AUC) basado en técnicas cromatográficas. Cualquiera de las impurezas puede incluir el material de partida, oximorfona de menor que 0.2%, con R-MNTX no detectable. La recristalización se puede lograr por medio del uso de un único solvente, o una combinación de solventes. Una recristalización preferida se logra mediante la disolución del S-MNTX en un solvente polar, y después la adición de un cosolvente menos polar. En una modalidad preferida, la S-MNTX se purifica por recristalización a partir de metanol y el cosolvente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/IPA (6:1). La recristalización se repite para lograr la pureza deseada.

20 La S-MNTX, y sus derivados, se producen en la forma de sal. Los derivados tales como zwitterions de S-MNTX se incluyen. La S-MNTX, como se muestra en la Figura 1, puede incluir un grupo amonio cuaternario cargado positivamente y se puede aparear con un contraión tal como un anión monovalente o multivalente. Estos aniones pueden incluir, por ejemplo, haluros, sulfatos, fosfatos, nitratos y especies orgánicas cargadas tales como sulfonatos y carboxilatos. Los aniones preferidos incluyen haluros tales como bromuro, cloruro, yoduro, fluoruro, y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, el bromuro es el más preferido. Los aniones específicos se pueden elegir basados en factores tales como, por ejemplo, reactividad, solubilidad, estabilidad, actividad, coste, disponibilidad y toxicidad.

25 Los contraiones de la sal de S-MNTX se pueden intercambiar por contraiones alternativos. Cuando se desea un contraión alternativo, una solución acuosa de una sal de S-MNTX se puede pasar a través de una columna de resina de intercambio aniónico para intercambiar algunos o todos los contraiones de la sal de S-MNTX por un contraión alternativo preferido. Los ejemplos de resinas de intercambio aniónico incluyen AG 1-X8 en un grado de malla de 100 a 200, disponible de Bio-Rad. En otra modalidad, el catión S-MNTX se puede retener sobre una resina de intercambio catiónico y después se puede intercambiar mediante la eliminación del S-MNTX de la resina con una solución de sal que incluye un anión preferido, tal como bromuro o cloruro, la formación de la sal de S-MNTX en solución.

30 La S-MNTX de la presente invención tiene numerosas utilidades. Un uso de la invención es la S-MNTX como un estándar cromatográfico para identificar y distinguir S-MNTX de otros componentes en una muestra en una separación cromatográfica. Otro es el uso del S-MNTX como un estándar cromatográfico para identificar y distinguir S-MNTX en una mezcla que contiene S-MNTX y R-MNTX. La S-MNTX aislada es útil además en el desarrollo de protocolos para purificar y distinguir S-MNTX de R-MNTX en mezclas de reacción. Estos protocolos se describen en la presente descripción y además en la solicitud copendiente titulada "Síntesis de (R)-N-Metilnaltrexona", solicitud de patentes de Estados Unidos núm. 60/684,616, presentada en la misma fecha que la presente.

35 La S-MNTX se puede proporcionar en forma de kit con instrucción para su uso como un estándar. El kit puede comprender adicionalmente una R-MNTX auténtica como un estándar. La S-MNTX para el uso como un estándar preferentemente tiene una pureza de 99.8% o mayor con R-MNTX no detectable.

40 Un uso de la invención es un método de resolución e identificación de S-MNTX y R-MNTX en una solución de MNTX. La S-MNTX es útil además en métodos de ensayo de HPLC de cuantificación de una cantidad de S-MNTX en una composición o mezcla en que el método comprende aplicar una muestra de la composición o mezcla a una columna de cromatografía, resolver los componentes de la composición o de la mezcla, y calcular la cantidad de S-MNTX en la muestra por comparación del porcentaje de un componente resuelto en la muestra con el porcentaje de una concentración estándar de S-MNTX. El método es particularmente útil en cromatografía de HPLC de fase 45  
55 inversa. La S-MNTX de la presente invención en virtud de su actividad agonista sobre los receptores de opioides, es útil como un estándar de la actividad agonista en ensayos de receptores opioides *in vitro* e *in vivo* tales como los descritos en la presente descripción.

60 La S-MNTX se puede usar para regular una afección mediada por uno o más receptores opioides periféricos, profilácticamente o terapéuticamente, para agonizar con los receptores opioides periféricos, particularmente los receptores opioides mu periféricos. Los sujetos a los que se les administra S-MNTX pueden recibir el tratamiento agudo, crónico o según sea necesario.

Los sujetos a los que se administra la S-MNTX son vertebrados, particularmente mamíferos. En una modalidad el mamífero es un humano, primate no humano, perro, gato, oveja, cabra, caballo, vaca, cerdo y roedores. En una modalidad preferida, el mamífero es un humano.

Mu y otros receptores opioides existen en el tracto gastrointestinal. De las principales clases de receptores opioides en el tracto GI, los receptores mu están involucrados principalmente en la modulación de la actividad GI. Los receptores opioides kappa pueden desempeñar un papel (Manara L y col., Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol, 1985, 25:249-73). Generalmente, S-MNTX se usa para prevenir o tratar afecciones asociadas con la necesidad de activación o modulación de los receptores opioides, particularmente, los receptores opioides periféricos. El uso de S-MNTX es de interés para prevenir o tratar afecciones asociadas con la necesidad de activación o modulación de los receptores opioides en el tracto GI, particularmente receptores opioides mu. Estas afecciones que se pueden prevenir o tratar incluyen diarrea y se usan para prevenir o inhibir ciertas formas de disfunción gastrointestinal que incluyen ciertas formas del síndrome de intestino inflamatorio, y trastornos alimentarios y digestivos.

En un aspecto, la S-MNTX de la invención se puede usar para tratar la diarrea. La función gastrointestinal se regula, al menos en parte, por uno o más receptores opioides, así como los opioides endógenos. Los antagonistas opioides se conoce que aumentan la motilidad gastrointestinal y así se pueden usar eficazmente como un tratamiento para el estreñimiento. Por otra parte los agonistas opioides, particularmente los agonistas opioides periféricos tales como la loperamida se conoce que disminuyen la motilidad gastrointestinal y pueden ser útiles en el tratamiento de la diarrea en los mamíferos. La S-MNTX como el descubierta por los solicitantes como un agonista opioide, se puede administrar a un paciente con necesidad de tratamiento para la diarrea. Diarrea como se usa en la presente descripción se define como uno o más de los siguientes: 1) deposición floja en la consistencia; 2) que rebasa más de 3 deposiciones por día; y/o 3) que rebasa un volumen de deposición de  $\geq 200$  g (150 ml) por día. La S-MNTX se administra en una cantidad eficaz para prolongar el tiempo de tránsito del contenido intestinal que resulta en la reducción del volumen fecal, aumento de la viscosidad fecal y la densidad aparente y la disminución de la pérdida de líquidos y electrolitos.

La S-MNTX de la presente invención, en virtud de su actividad agonista opioide es útil la prevención y el tratamiento de la diarrea que tiene diversa etiología que incluyen formas agudas y crónicas de diarrea, que incluyen la diarrea crónica funcional (idiopática).

La diarrea aguda o diarrea a corto plazo como se usa en la presente descripción es la diarrea que dura menos de 1 semana, típicamente 1 a 3 días. La diarrea crónica, diarrea continua o prolongada como se usa en la presente descripción es la diarrea que dura 1 semana o más larga duración. La diarrea crónica puede durar meses o incluso años y puede ser continua o intermitente. Diversas formas y causas de la diarrea que se pueden beneficiar del tratamiento por medio del uso de S-MNTX incluyen, pero sin limitarse a los descritos más abajo.

La gastroenteritis viral o "gripe estomacal" causada por cualquier virus que incluye pero sin limitarse a rotavirus, virus Norwalk, citomegalovirus, virus del herpes simples, virus de la hepatitis, y Adenovirus, es susceptible de tratamiento por medio del uso de S-MNTX.

La intoxicación alimentaria y la diarrea del viajero que se producen de comer alimentos o beber agua contaminados con organismos tales como bacterias y parásitos son susceptibles de tratamiento por medio del uso de S-MNTX. Las bacterias que comúnmente causan diarrea incluyen *Escherichia coli*, Salmonella, Shigella, Clostridia, Campylobacter, Yersinia, y Listeria. Los parásitos que causan diarrea incluyen *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, y *Cryptosporidium*. Los hongos que pueden causar diarrea incluyen *Cándida*.

Ciertas afecciones médicas que además pueden conducir a diarrea incluyen los síndromes de malabsorción tales como la intolerancia a la lactosa, enfermedad celíaca (sprue o malabsorción de gluten), fibrosis quística, intolerancia a la proteína de leche de vaca u otros alimentos específicos, como frijoles o frutas. Las alergias a alimentos específicos es otra afección que puede causar irritación gastrointestinal y/o reacción alérgica que conduce a la diarrea. Los alérgenos alimentarios típicos incluyen cacahuets, maíz y mariscos. La diarrea causada por o asociada con estas afecciones médicas es susceptible de tratamiento por medio del uso del S-MNTX de la presente invención.

Otras afecciones médicas que conducen a diarrea, particularmente la diarrea crónica incluye las enfermedades inflamatorias del intestino que incluyen enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, síndrome del intestino irritable (IBS) y deficiencia inmune además pueden beneficiarse del S-MNTX para prevenir o tratar la diarrea.

La S-MNTX es útil en la prevención y tratamiento de la diarrea causada por medicamentos y/o terapias tales como antibióticos, laxantes que contengan magnesio, quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer y terapia de radiación de alta dosis.

La diarrea además se asocia con el síndrome de Zollinger-Ellison, trastornos nerviosos como la neuropatía autónoma o neuropatía diabética, síndrome carcinoide, tumor secretor del polipéptido vasoactivo intestinal, y

afecciones anatómicas del tracto gastrointestinal que incluyen el síndrome de intestino corto, gastrectomía, resección intestinal con o sin ileostomía o colostomía, y eliminación de la vesícula biliar. Estas afecciones son susceptibles de tratamiento por medio del uso de S-MNTX.

- 5 La S-MNTX se puede administrar a través de cualquier ruta, oral o parenteral, que incluye intraperitoneal, intravenosa, vaginal, rectal, intramuscular, subcutánea, aerosol, aerosol nasal, transmucosa, transdérmica, tópica, colon, y similares para la prevención y el tratamiento de la diarrea.

10 La S-MNTX es además útil en los métodos de reducción de un volumen de descarga de una ileostomía o colostomía en un sujeto. La S-MNTX se proporciona en una cantidad eficaz para reducir el volumen de descarga de la ostomía, en comparación con el volumen de descarga de la ostomía en ausencia de S-MNTX. La S-MNTX es además útil en el control de la velocidad de descarga de una ostomía, particularmente en la reducción de la velocidad de descarga en un sujeto con necesidad de una velocidad de descarga inferior.

15 De acuerdo con otro aspecto de la invención, los compuestos y composiciones de la invención son para usar en un método para la inhibición de la motilidad gastrointestinal en un sujeto. El método implica administrar a un sujeto con necesidad de tal inhibición de una composición farmacéutica que contiene S-MNTX en una cantidad eficaz para inhibir la motilidad gastrointestinal en el sujeto. De acuerdo con la invención, la S-MNTX se puede administrar junto con otro agente inhibidor de la motilidad que no sea S-MNTX. En una modalidad, el agente es un opioide o un agonista opioide. Los opioides y los agonistas opioides se describieron anteriormente. En otra modalidad, el agente no es un opioide o un agonista opioide. Los ejemplos de estos agentes no opioides inhibidores de la motilidad gastrointestinal incluyen, por ejemplo, cisaprida, antiácidos, hidróxido aluminico, silicato aluminico de magnesio, carbonato magnésico, hidróxido magnésico, carbonato cálcico, policarbofil, simeticona, hiosciamina, atropina, furazolidona, difenoxina, octreotido, lansoprazol, caolín, pectina, carbón activado, sulfaguanidina, succinilsulfatiazol, ftalilsulfatiazol, preparaciones que contienen bismuto tales como aluminato de bismuto, subcarbonato de bismuto, subcitrate de bismuto, citrato de bismuto, dicitrato bismutato tripotásico, tartrato de bismuto, subsalicilato de bismuto, subnitrate de bismuto y subgalato de bismuto, tintura de opio (paregórico), medicamentos a base de hierbas y agentes anti-diarreicos derivados de plantas. Además, estos agentes incluyen compuestos de benzodiazepina, antiespasmódicos, inhibidores de la recaptación de serotonina selectiva (SSRIs), antagonistas del receptor de colecistoquinina (CCK), antagonistas de los receptores de las asesinas naturales (NK), agonistas de los receptores del factor liberador de corticotropina (CRF), antiácidos, relajantes de GI, compuestos anti-gas, polisulfato de pentosana, antieméticos antagonistas de la dopamina D2, análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (leuprolide), antagonistas de la corticotropina - 1, antagonistas del receptor de neuroquinina 2, antagonistas de la colecistoquinina - 1, bloqueadores beta, agentes anti-reflujo esofágico, agentes anti-inflamatorios, agonistas 5HT<sub>1</sub>, antagonistas 5HT<sub>3</sub>, antagonistas 5HT<sub>4</sub>, agentes secuestrantes de sales biliares, agentes formadores de masa, agonistas adrenérgicos alpha<sub>2</sub>, antidepresivos tales como los antidepresivos tricíclicos. Estos agentes adicionales incluyen agentes antimuscarínicos, agentes bloqueadores ganglionares, hormonas y análogos de hormonas, y antagonistas del receptor de motilina. Los agentes antimuscarínicos incluyen alcaloides de belladona, compuestos antimuscarínicos de amonio cuaternario y compuestos antimuscarínicos de aminas terciarias. Ejemplos de alcaloides de belladona incluyen extractos de hoja de belladona, tintura de belladona, y extracto de belladona. Los ejemplos de agentes antimuscarínicos de amonio cuaternario incluyen Anisotropina o metilbromuro de Anisotropina (Valpin), Clidinio o bromuro de clidinio (Quarzan), Glicopirrolato (Robinul), metil sulfato de hexociclo (Tral), homatropina, Ipratropio o bromuro de ipratropio, Isopropamida o yoduro de Isopropamida (Darbid), Mepenzolato o bromuro de Mepenzolato (Cantil), Metantelina o bromuro de Metantelina (Banthine), Metscopolamina o bromuro de Metscopolamina (Pamine), Oxifenonio, y Propantelina o bromuro de Propantelina. Los ejemplos de agentes antimuscarínicos de amina terciario incluyen atropina, Dicitlomina o Dicitlomina clorhidrato (Bentyl y otros), Flavoxato clorhidrato (Urispas), Oxibutinina o cloruro de Oxibutinina (Ditropan), Oxifenciclimina u Oxifenciclimina clorhidrato (Daricon), Propiverina, escopolamina, Tolterodina, y Tridihexetil o Tridihexetil cloruro (Pathilon). Otros agentes antimuscarínicos incluyen pirenzepina, telenzepina, AF-DX116, metoctranina, himbacina, y hexahidrosiladifenidol. Los agentes bloqueadores ganglionares incluyen aminas sintéticas tales como el hexametonio, mecamilamina, tetraetilamonio y acetilcolina. Ejemplos de hormonas o análogos de hormonas que son agentes anti-motilidad gastrointestinal incluyen: somatostatina y agonistas de los receptores de somatostatina, los ejemplos de análogos de somatostatina incluyen la octreotida (por ejemplo, Sandostatin®) y la vapreotida. Los antagonistas de motilina incluyen (Phe<sup>3</sup>, Leu-13) de motilina porcina, 214a Reunión de la Sociedad Química Estadounidense (ACS)(parte V); Aspectos destacados de la sesión de póster de química medicinal, miércoles 10 de septiembre, Las Vegas, Nevada, (1997), Iddb Meeting Report 7-11 de septiembre (1997); y ANQ-1 1 125, Peeters T.L., y otros, Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol. 198(2), págs. 411-416 (1994).

60 En otro aspecto, la S-MNTX se puede usar para tratar trastornos alimentarios y digestivos. Los trastornos alimentarios y los trastornos digestivos susceptibles de tratamiento por medio del uso de S-MNTX de acuerdo con la invención comprenden, pero sin limitarse a, la regulación del desequilibrio patológico del apetito, pérdida de apetito o disminución de apetito, inducido por ejemplo por embarazo, cáncer, enfermedades infecciosas tales como la influenza, HCV o VIH, como resultado del catabolismo, caquexia, anorexia, especialmente la anorexia nerviosa, disorexia, disponderosis, adiposidad, bulimia, obesidad, gastroparesia, especialmente la gastroparesia neurogénica,

gastroparesia diabética, gastroparesia miogénica o gastroparesia inducida por fármacos, gastroatonia, gastroparálisis o enteroparesis, y estenosis del tracto gastrointestinal, especialmente la estenosis del píloro.

El dolor se ha definido en una variedad de maneras. Por ejemplo, el dolor se puede definir como la percepción por un sujeto de estímulos nocivos que producen una reacción de abstinencia de la analgesia del sujeto, es la reducción de la percepción de dolor. Los agentes que bloquean selectivamente la respuesta de un animal a un estímulo fuerte sin deprimir el comportamiento general, o la función motora son los referidos como analgésicos. Los opiáceos y agonistas de opiáceos afectan el dolor a través de la interacción con los receptores opiáceos específicos. Dado el descubrimiento de que la S-MNTX tiene actividad agonista de opiáceos sobre el tránsito gastrointestinal en ratas, hay un fundamento para el uso de S-MNTX en el tratamiento del dolor.

En general, la administración de S-MNTX y los derivados de la misma de acuerdo con la invención se pueden usar para facilitar el manejo del dolor que está asociado con cualquiera de una amplia variedad de trastornos, afecciones, o enfermedades. "Dolor" como se usa en la presente descripción, a menos que se indique específicamente de cualquier otra forma, significa que abarca el dolor de cualquier duración y frecuencia, que incluyen, pero sin limitarse a, dolor agudo, dolor crónico, dolor intermitente, y similares. Las causas del dolor pueden ser identificables o no identificables. Cuando es identificable, el origen del dolor puede ser, por ejemplo, de origen maligno, no maligno, infeccioso, no infeccioso, o autoinmune. Una modalidad es el manejo del dolor asociado a enfermedades, trastornos, o afecciones que requieren terapia a corto plazo, por ejemplo, procedimientos dentales, fracturas de huesos, cirugías de pacientes externos, para los cuales la terapia implica el tratamiento durante un período de horas hasta 3 días. De particular interés es el manejo del dolor asociado con trastornos, enfermedades o afecciones que requieren terapia a largo plazo, por ejemplo, enfermedades o afecciones crónicas y/o persistentes para las que la terapia implica el tratamiento durante un período de varios días (por ejemplo, aproximadamente 3 días a 10 días), a varias semanas (por ejemplo, aproximadamente 2 semanas o 4 semanas a 6 semanas), a varios meses o años, hasta e incluyen la vida útil restante del sujeto. Los sujetos que actualmente no sufren de una enfermedad o afección, pero que son susceptibles a esta pueden además beneficiarse del manejo profiláctico del dolor por medio del uso de las composiciones y métodos de la invención, por ejemplo, antes de la cirugía traumática. El dolor susceptible a la terapia de acuerdo con la invención puede implicar episodios prolongados de dolor que se alternan con intervalos libres de dolor, o dolor prácticamente incesante que varía en gravedad.

Generalmente, el dolor puede ser nociceptivo, somatogénico, neurogénico o psicogénico. El dolor somatogénico puede ser muscular o esquelético (es decir, osteoartritis, dolor de espalda lumbosacra, postraumático, miofascial), visceral (es decir, pancreatitis, úlcera, intestino irritable), isquémica (es decir, arteriosclerosis ocluyente), o relacionado con la progresión del cáncer (por ejemplo, maligno o no maligno). El dolor neurogénico puede ser debido a la neuralgia postraumática y postoperatoria, puede estar relacionado con neuropatías (es decir, diabetes, toxicidad, etc.), y puede estar relacionado a la compresión nerviosa, neuralgia facial, neuralgia perineal, postamputación, talámica, causalgia, y distrofia simpática refleja.

Los ejemplos específicos de afecciones, enfermedades, trastornos, y orígenes de dolor susceptibles de manejo de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan necesariamente a, dolor de cáncer (por ejemplo, cáncer metastásico o no metastásico), dolor de enfermedad inflamatoria, dolor neuropático, dolor postoperatorio, dolor iatrogénico (por ejemplo, dolor después de procedimientos invasivos o terapia de radiación de alta dosis, por ejemplo, implica la formación de tejido cicatricial que resulta en un compromiso debilitante de la libertad de movimiento y dolor considerable), síndromes de dolor regional complejo, dolor de la espalda fallida (por ejemplo, dolor de espalda agudo o crónico), dolor en los tejidos blandos, dolor de las articulaciones y los huesos, dolor central, lesiones (lesiones debilitantes, por ejemplo, paraplejía, tetraplejía, etc., así como lesiones no debilitantes (por ejemplo, a la espalda, cuello, columna vertebral, articulaciones, piernas, brazos, manos, pies, etc.), dolor artrítico (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, síntomas artríticos de etiología desconocida, etc.), enfermedad hereditaria (por ejemplo, anemia de células falciformes), enfermedades infecciosas y síndromes resultantes (por ejemplo, enfermedad de Lyme, SIDA, etc.), cefaleas (por ejemplo, migrañas), causalgia, hiperestesia, distrofia simpática, síndrome del miembro fantasma, denervación, y similares. El dolor se puede asociar con cualquier porción(s) del cuerpo, por ejemplo, el sistema musculoesquelético, órganos viscerales, piel, sistema nervioso, etc.

Los compuestos y composiciones de la invención se pueden usar para manejar el dolor en pacientes que son vírgenes de opiáceos o que ya no son vírgenes de opiáceos. Los pacientes vírgenes de opiáceos ilustrativos son los que no han recibido terapia con opiáceos a largo plazo para el manejo del dolor. Los pacientes que no son vírgenes de opiáceos ilustrativos son los que han recibido terapia con opiáceos a corto plazo o largo plazo y han desarrollado tolerancia, dependencia, u otro efecto secundario indeseable. Por ejemplo, los pacientes que tienen efectos secundarios adversos intratables con la morfina oral, intravenosa o intratecal, parches de fentanilo transdérmico, o infusiones subcutáneas administradas convencionalmente de fentanilo, morfina u otro opiáceo pueden lograr buena analgesia y mantener favorables perfiles de efectos secundarios con el suministro de S-MNTX y derivados del mismo.

El término "manejo o tratamiento del dolor" se usa aquí para describir de manera general la regresión, supresión, o mitigación del dolor para hacer al sujeto más comfortable según se determina mediante criterios subjetivos, criterios

objetivos, o ambos. Generalmente, el dolor se evalúa subjetivamente por el informe del paciente, con el profesional de la salud que toma en cuenta la edad del paciente, antecedente cultural, medio ambiente, y otros factores del antecedente psicológico que se conoce que alteran la reacción subjetiva de una persona al dolor.

5 Como se mencionó anteriormente, S-MNTX puede administrarse junto con un agente terapéutico que no sea S-MNTX, que incluye pero sin limitarse a, agentes terapéuticos que son agentes que alivian el dolor. En una  
 10 modalidad, el agente que alivia el dolor es un opiáceo o agonista opiáceo. En otra modalidad, el agente que alivia el dolor es un agente que alivia el dolor no opiáceo tal como un corticosteroide o un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID). Los agentes que alivian el dolor incluyen: Alfentanil clorhidrato; aminobenzoato potasio;  
 15 aminobenzoato sodio; Anidoxima; anileridina; anileridina clorhidrato; Anilopam clorhidrato; Aniolac; antipirina; Aspirina; benoxaprofeno; bencidamina clorhidrato; Bicifadina clorhidrato; Brifentanil clorhidrato; Bromadoline maleato; Bromfenac sodio; buprenorfina clorhidrato; Butacetin; Butixirato; Butorfanol; Butorfanol tartrato; Carbamazepina; Carbaspirina calcio; Carbifeno clorhidrato; Carfentanil citrato; Ciprofadol succinato; Ciramadol; Ciramadol clorhidrato; Clonixeril; Clonixin; codeína; codeína fosfato; codeína sulfato; Conofono clorhidrato;  
 20 Ciclazocina; Dexoadrol clorhidrato; Dexpemedolac; Dezocina; Dflunisal; Dihidrocodeína Bitartrate; Dimefadane; Dipyrone; Doxpicomine Hydrochloride; Drinidene; Enadoline clorhidrato; Epirizol; Ergotamina tartrato; Etozazeno clorhidrato; Etofenamato; Eugenol; Fenoprofen; Fenoprofen calcio; fentanilo citrato; Floctafenina; Flufenisal; Flunixin; Flunixin Meclumina; Flupirtina maleato; Fluproquazona; Fluradolina clorhidrato; flurbiprofeno; hidromorfona clorhidrato; Ibufenac; Indoprofeno; Ketazocina; Ketorfanol; ketorolaco trometamina; Letimida clorhidrato; Levometadil acetato; Levometadil acetato clorhidrato; Levonantradol clorhidrato; Levorfanol tartrato; Lofemizol clorhidrato; Lofentanil oxalato; Lorcinadol; Lornoxicam; salicilato magnésico; ácido mefenámico; Menabitan clorhidrato; clorhidrato de meperidina; Meptazinol clorhidrato; clorhidrato de metadona; Metadil acetato; Metofolina; Metotrimoprazina; Metkefamid acetato; Mimbane clorhidrato; Mirfentanil clorhidrato; Molinazona; sulfato de morfina; Moxazocina; Nabitan clorhidrato; Nalbufina clorhidrato; Nalmexona clorhidrato; Namoxirato; Nantradol clorhidrato;  
 25 Naproxeno; Naproxeno sódico; Naproxol; Nefopam clorhidrato; Nexeridina clorhidrato; Noracimetadol clorhidrato; Ocfentanil clorhidrato; Octazamida; Olvanil; Oxetorona fumarato; Oxiconona; Oxiconona clorhidrato; Oxiconona tereftalato; oximorfona clorhidrato; Pemedolac; Pentamorphone; pentazocina; pentazocina clorhidrato; pentazocina lactato; Fenazopiridina clorhidrato; Feniramidol clorhidrato; Picenadol clorhidrato; Pinadolina; Pirfenidona; Piroxicam Olamina; Pravadolina maleato; Prodilidina clorhidrato; Profadol clorhidrato; Propiram fumarato; propoxifeno clorhidrato; propoxifeno Napsilato; Proxazol; Proxazol citrato; Proxorfan tartrato; Pirrolifeno clorhidrato; Remifentanil clorhidrato; Salcolex; Saletamida maleato; salicilamida; salicilato Meclumina; Salsalato; salicilato sódico; espiradolina mesilato; Sufentanil; Sufentanil citrato; Talmacetin; Talniflumato; Talosalato; Tazadolena succinato; Tebufelona; Tetidamina; Tifurac sódico; Tilidina clorhidrato; tiopinaco; Tonazocina Mesilato; Tramadol clorhidrato; Trefentanil clorhidrato; Trolamina; Veradolina clorhidrato; Verilopam clorhidrato; Volazocina; Xorfanol Mesilato; Xilazina clorhidrato; Zenazocina Mesilato; Zomepirac sódico; Zucapsaicina, y combinaciones de los mismos.

La hiperalgesia es un aumento de la sensibilidad al dolor o aumento de la intensidad de la sensación de dolor. La hiperalgesia puede resultar cuando un sujeto es hipersensible a un estímulo, lo que resulta en una respuesta de dolor exagerado a un estímulo dado. La hiperalgesia es frecuentemente el resultado de un estado inflamatorio local  
 40 y puede seguir a un trauma o lesión en los tejidos del cuerpo. La inflamación puede seguir, o estar asociada a, infección local, ampollas, forúnculos, heridas en la piel, tales como cortes, raspaduras, quemaduras, quemaduras de sol, abrasiones, incisiones quirúrgicas, afecciones inflamatorias de la piel tales como hiedra venenosa, erupciones alérgicas, mordeduras y picaduras de insectos, y la inflamación de las articulaciones. La S-MNTX se puede usar para prevenir y tratar la hiperalgesia periférica y reducir el dolor y/o los síntomas que resultan de la inflamación.  
 45 Como se usa en la presente descripción, hiperalgesia incluye prurito o picor, y la S-MNTX se puede usar como un tratamiento anti-pruriginoso.

Los compuestos y composiciones en la presente descripción están destinadas a la prevención y tratamiento de la hiperalgesia en asociación con numerosas afecciones y lesiones inflamatorias. Los compuestos y composiciones proporcionadas en la presente descripción pueden usarse para tratar una variedad de afecciones hiperalérgicas asociadas con quemaduras, que incluyen, pero sin limitarse a, quemaduras térmicas, por radiación, químicas, solares y por el viento, abrasiones, que incluyen, por ejemplo, abrasiones de la córnea, hematomas, contusiones, congelación, erupciones, que incluyen, incluso, por ejemplo, dermatitis por contacto y calor alérgico, tales como, por ejemplo, hiedra venenosa y erupciones de pañal, acné, mordeduras / picaduras de insectos, úlceras de la piel, que incluyen pero sin limitarse a, úlceras diabéticas y decúbito, mucositis, inflamación, por ejemplo, inflamación periodontal, inflamación de ortodoncia, inflamación/irritación que surge del uso de un cosmético o producto para el cuidado de la piel, conjuntivitis inflamatoria, inflamaciones de hemorroides y venéreas, gingivitis, bronquitis, laringitis, dolor de garganta, herpes, irritación fúngica, por ejemplo, pie de atleta y tiña inguinal, ampollas de fiebre, forúnculos, verrugas plantares o de lesiones vaginales, que incluyen, por ejemplo, lesiones vaginales y micóticas de transmisión sexual.  
 60

Las afecciones hiperalérgicas asociadas con las superficies de la piel incluyen quemaduras, que incluyen, pero sin limitarse a, quemaduras térmicas, por radiación, químicas, solares y por el viento, abrasiones tales como, por ejemplo, abrasiones de la córnea, hematomas, contusiones, congelación, erupciones que incluyen alérgicas, dermatitis de contacto por (por ejemplo, hiedra venenosa) y erupciones del pañal), acné, mordeduras/picaduras de  
 65

insectos y úlceras de la piel (que incluyen úlceras diabéticas y decúbito). Las afecciones hiperalgésicas de la boca, laringe y bronquios incluyen mucositis, extracción post-dental, inflamación periodontal, gingivitis, inflamación de ortodoncia, bronquitis, laringitis y dolor de garganta. Las afecciones hiperalgésicas de los ojos incluyen abrasiones de la córnea, queratectomía post-radial y conjuntivitis inflamatoria. Las afecciones hiperalgésicas del recto/ano incluyen hemorroides y inflamaciones venéreas. Las afecciones hiperalgésicas asociadas con los agentes infecciosos incluyen herpes, irritaciones fúngicas (que incluyen, incluso pie de atleta y tiña inguinal), ampollas de fiebre, forúnculos, verrugas plantares o de lesiones vaginales (que incluyen, lesiones asociadas con la micosis y enfermedades de transmisión sexual). Las afecciones hiperalgésicas pueden estar además asociadas con la recuperación después de la cirugía, tal como la recuperación después de la lumpectomía, episiotomía, laparoscopia, artroscopia, queratectomía radial y extracción dental.

Como un preventivo o tratamiento para la hiperalgesia periférica, la S-MNTX se puede administrar por medio del uso de cualquier vía que proporcione el suministro del compuesto a un área afectada. La administración puede ser oral o parenteral. Los métodos de administración además incluyen la administración tópica y local. La S-MNTX se puede aplicar a cualquier superficie del cuerpo que incluye la piel, articulaciones, ojos, labios y membranas mucosas.

La S-MNTX se puede suministrar en conjunto con otros compuestos, tales como los descritos en la presente descripción, que proporcionan efectos anti-hiperalgésicos, que incluyen, pero sin limitarse a, medicamentos para el dolor, medicamentos para la picazón, agentes anti-inflamatorios, y similares. La S-MNTX además se puede administrar con otros compuestos usados para tratar las afecciones que causan la inflamación, tales como antivirales, antibacterianos, antimicóticos, y anti infecciosos. Estos otros compuestos pueden actuar y se pueden administrar localmente o sistémicamente y pueden ser parte de la misma composición o se pueden administrar por separado. Estos compuestos se describen en mayor detalle más abajo.

La inflamación frecuentemente se asocia con un aumento en la producción del factor de necrosis tumoral (TNF) y se cree que una disminución en la producción de TNF resultará en una reducción en la inflamación. Los agonistas opioides de acción periférica han demostrado que disminuyen la producción de TNF (la patente de Estados Unidos núm. 6,190,691). El opioide k selectivo periféricamente, asimadolina, se ha demostrado que es un agente anti-artrítico potente en un modelo animal de artritis inducida por adyuvante (Binder, W. y Walker, J.S. Br. J. Pharma 124:647-654). Así la actividad agonista opioide periférica de S-MNTX y los derivados del mismo proporcionan la prevención y tratamiento de las afecciones inflamatorias. Aunque no se está ligado por la teoría, el efecto antiinflamatorio de S-MNTX y los derivados del mismo puede ser a través de la inhibición de la producción de TNF, directa o indirectamente. La S-MNTX o derivados de la misma se pueden administrar sistémicamente o localmente. La S-MNTX se puede administrar en conjunto con otro inhibidor de TNF tal como loperamida y difenoxilato o con otros agentes anti-inflamatorios descritos en la presente descripción.

Otro aspecto de la presente invención es la prevención y/o tratamiento de una afección inflamatoria sistémica, preferentemente enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, caquexia, asma, enfermedad de Crohn, choque endotóxico, síndrome de distrés respiratorio del adulto, daño por isquemia/reperfusión, reacciones del injerto contra el huésped, resorción ósea, trasplante o lupus por medio del uso de S-MNTX o derivados de los mismos.

En aún otro grupo de modalidades, la afección inflamatoria susceptible de tratamiento por medio del uso de S-MNTX o derivados de la misma se asocia con la esclerosis múltiple, la diabetes o el debilitamiento asociado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o el cáncer.

En un grupo de modalidades, una afección inflamatoria de la piel, preferentemente soriasis, dermatitis atópica, inflamación inducida por UV, dermatitis de contacto o inflamación inducida por otros fármacos, que incluyen, pero sin limitarse a RETIN-A (ácido todo-trans retinoico) es susceptible de tratamiento por medio del uso de S-MNTX o derivados de la misma.

Otro aspecto de la invención son los compuestos y composiciones de la invención para el uso en un método de tratamiento de una afección de la piel inflamatoria no-alérgica que comprende la administración de S-MNTX en una cantidad eficaz para tratar la afección inflamatoria. Las afecciones de la piel inflamatorias no-alérgicas están asociadas con la dermatitis de contacto irritante, soriasis, eczema, prurito, dermatitis seborreica, dermatitis numular, liquen plano, acné común, comedones, polimorfos, acné noduloquístico, conglobata, acné senil, acné secundario, acné médico, un trastorno de la queratinización, dermatosis ampollosa.

Ciertos pacientes particularmente susceptibles de tratamiento son los pacientes que tienen síntomas de cualquiera de las afecciones anteriores. Los pacientes pueden haber fallado para obtener alivio o dejado de obtener alivio o un grado consistente de alivio de sus síntomas por medio del uso de otras terapias. Estos pacientes se dice que son refractarios a los tratamientos convencionales. La afección puede ser inducida o una consecuencia de una o más afecciones diversas que incluyen, pero sin limitarse a, una condición de enfermedad, una condición física, una afección inducida por fármaco, un desequilibrio fisiológico, el estrés, la ansiedad, y similares. Las afecciones pueden ser una afección aguda o afección crónica.

Los sujetos se pueden tratar con una combinación de S-MNTX y un agente terapéutico que no sea la S-MNTX. En estas circunstancias, la S-MNTX y el otro agente terapéutico(s) se administran lo suficientemente cerca en el tiempo de tal manera que el sujeto experimenta los efectos de los diversos agentes como se desea, que típicamente es a la vez. En algunas modalidades la S-MNTX se suministrará primero en el tiempo, en algunas modalidades segundo en el tiempo, y aún en algunas modalidades al mismo tiempo. Como se discute en mayor detalle más abajo, la invención contempla preparaciones farmacéuticas donde la S-MNTX se administra en una formulación que incluye otro agente farmacéutico. Estas formulaciones pueden ser tales como las descritas en la solicitud de patente de Estados Unidos núm. de serie 10/821,809, que se incorpora por este medio como referencia en su totalidad en la presente descripción. Se incluyen formulaciones sólida, semisólida, líquida, de liberación controlada y otras.

Una clase importante de agente terapéutico que puede ser parte del protocolo de prevención y tratamiento junto con la S-MNTX son los opioides. Los solicitantes han encontrado sorprendentemente que la S-MNTX usado en conjunto con el opioide morfina resulta en una inhibición aumentada y aparentemente sinérgica de tránsito gastrointestinal. Así, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden S-MNTX en conjunto con uno o más opioides. Esto permitirá la alteración de dosis no obtenible previamente. Por ejemplo, cuando se desea un dosis de opioide inferior en el tratamiento de ciertas afecciones mediadas periféricamente esto es ahora posible por combinación con el tratamiento de S-MNTX.

El opioide puede ser cualquier opioide farmacéuticamente aceptable. Los opioides comunes son los seleccionados del grupo que consiste de alfentanil, anileridina, asimadolina, bremazocina, burprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), dihidrocodeína, difenoxilato, fedotozina, fentanilo, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, levalorfan, acetato de levometadilol, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-glucoronida, nalbufina, nalorfina, opio, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propoxifeno, remifentanil, sufentanil, tilidina, trimebutina, y tramadol.

En dependencia del efecto que se desea lograr el opioide se puede administrar parenteral u otra vía sistémica para afectar tanto el sistema nervioso central (CNS) y los receptores opioides periféricos. El efecto deseado del opioide en conjunto con S-MNTX puede ser la prevención o tratamiento de la diarrea, la prevención o el tratamiento de dolor de cualquier causa o etiología que incluyen la prevención o el tratamiento de la hiperalgesia periférica. Cuando la indicación es la prevención o el tratamiento de la hiperalgesia periférica, se prefiere proporcionar un opioide que no tenga efectos concomitante sobre el CNS o alternativamente administrar el opioide tópicamente o localmente de forma tal que el opioide prácticamente no cruce la barrera hematoencefálica pero proporcione un efecto sobre los receptores opioides periféricos.

Los opioides particularmente útiles para la prevención o tratamiento de la diarrea o la prevención o tratamiento de la hiperalgesia periférica en combinación con S-MNTX incluye pero sin limitarse a:

(i) loperamida [4-(p-clorofenil)-4-hidroxi-N-N-dimetil-a,a-difenil-1-piperidinabutiramida clorhidrato]], análogos de loperamida y compuestos relacionados como se definen en la presente descripción [ver, las patentes de Estados Unidos núms. 3,884,916 y 3,714,159; ver, además las patentes de Estados Unidos núms. 4,194,045, 4,116,963, 4,072,686, 4,069,223, 4,066,654.], N-óxido de loperamida y análogos, metabolitos y profármacos de estos y compuestos relacionados como se definen en la presente descripción [ver, además, la patente de Estados Unidos núm. 4,824,853], y compuestos relacionados, tales como (a), (b) y (c) como sigue:

(a) derivados de 4-(aroilamino)piridina-butanamida y N-óxidos de estos como se definen en la presente descripción [ver, además la patente de Estados Unidos núm. 4,990,521];

(b) 5-(1,1-difenil-3-(5- o 6-hidroxi-2-azabicyclo-(2.2.2)oct-2-il)propil)-2-alkuil-1,3,4-oxadiazoles, 5-(1,1-difenil-4-(amino cíclico)but-2-trans-en-1-il)-2-alkuil-1,3,4-oxadiazoles, 2-[5-(amino cíclico)-etil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-5-il]-5-alkuil-1,3,4-oxadiazoles] y compuestos relacionados [ver, las pat. de Estados Unidos núms. 4,013,668, 3,996,214 y 4,012,393];

(c) 2-sustituidos-1-azabicyclo[2,2,2]octanos [ver, la pat. de Estados Unidos núm. 4,125,531];

(ii) 3-hidroxi-7-oxomorfinanos y 3-hidroxi-7-oxoisomorfinanos [ver, por ejemplo, la pat. de Estados Unidos núm. 4,277,605]

(iii) amidinoureas como se proporcionan en la presente descripción [ver, además las pat. de Estados Unidos núms. 4,326,075, 4,326,074, 4,203,920, 4,060,635, 4,115,564, 4,025,652] y 2-[(aminofenilo y amidofenil)amino]-1-azacicloalcanos [ver, la pat. de Estados Unidos núm. 4,533,739];

(iv) metquefamida [H-L-Tyr-D-Ala-Bly-L-Phe-N(Me)Met-NH<sub>2</sub>; ver, por ejemplo, la pat. de Estados Unidos núm. 4,430,327; Burkhart y col. (1982) Peptides 3-869-871; Frederickson y col. (1991) Science 211:603-605] y otros péptidos opioides sintéticos, tales como H-Tyr-D-Nva-Phe-Orn-NH<sub>2</sub>, H-Tyr-D-Nle-Phe-Orn-NH<sub>2</sub>, H-Tyr-D-Arg-Phe-A<sub>2</sub>bu-NH<sub>2</sub>, H-Tyr-D-Arg-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>, y H-Lys-Tyr-D-Arg-Phe-Lys-NH<sub>2</sub> [ver, la pat. de Estados Unidos núm. 5,312,899; ver, además Gesellchen y col. (1981) Pept.: Synth., Struct., Funct., Proc.

Am. Pept. Symp., 7th; Rich y col., (Eds), Pierce Chem. Co., Rochford, Ill., págs. 621-62] que no cruzan la barrera hematoencefálica;

(v) propanaminas como se define en la pat. de Estados Unidos núm. 5,236,947 y similares.

5 La S-MNTX se puede usar además para tratar la diarrea en conjunto con otros compuestos y composiciones anti-diarreicos. Por ejemplo, la S-MNTX se puede administrar a un sujeto en conjunto con un agente anti-diarreico conocido. Dos o más compuestos se pueden administrar en un cóctel o los compuestos se pueden administrar por separado por medio del uso de las mismas o diferentes rutas de administración. Los agentes anti-diarreicos conocidos incluyen, por ejemplo, loperamida, análogos de loperamida, N-óxidos de loperamida y análogos, 10 metabolitos y profármacos de estos, difenoxilato, cisaprida, antiácidos, hidróxido aluminico, silicato aluminico de magnesio, carbonato magnésico, hidróxido magnésico, carbonato cálcico, policarbofil, simeticona, hiosciamina, atropina, furazolidona, difenoxina, octreotido, lansoprazol, caolín, pectina, carbón activado, sulfaguanidina, succinilsulfatiazol, ftalilsulfatiazol, aluminato de bismuto, subcarbonato de bismuto, subcittrato de bismuto, citrato de bismuto, dicitrato bismutato tripotásico, tartrato de bismuto, subsalicilato de bismuto, subnitrito de bismuto y subgalato de bismuto, tintura de opio (paregórico), medicinas a base de hierbas y agentes anti-diarreicos derivados de plantas.

Otros agentes terapéuticos que pueden ser parte de los protocolos de tratamiento junto con S-MNTX son los 20 agentes del síndrome de intestino irritable (IBS), agentes antibióticos, antivirales, antimicóticos, anti-infecciosos, antiinflamatorios que incluyen antihistamínicos, vasoconstrictores, antidiarreicos, y similares.

Los agentes terapéuticos IBS que se pueden usar en conjunto con la S-MNTX incluyen, pero sin limitarse a, 25 compuestos de benzodiazepina, antiespasmódico, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs), antagonistas del receptor de colecistoquinina (CCK), agonistas o antagonistas del receptor de motilinas, antagonistas del receptor de las asesinas naturales (NK), antagonistas del receptor del factor liberador de corticotropina (CRF), agonistas del receptor de somatostatina, antiácidos, relajantes GI, compuestos anti-gas, preparaciones que contienen bismuto, polisulfato de pentosana, antieméticos antagonistas de la dopamina D2, análogos de la prostaglandin E, análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (leuprolida), antagonistas de la corticotropina-1, antagonistas del receptor de neuroquinina 2, antagonistas de la colecistoquinina -1, bloqueadores 30 beta, agentes anti-reflujo esofágico, anti-muscarínicos, antidiarreicos, agentes anti-inflamatorios, agentes anti-motilidad, agonistas 5HT<sub>1</sub>, antagonistas 5HT<sub>3</sub>, antagonistas 5HT<sub>4</sub>, agonistas 5HT<sub>4</sub>, agentes secuestrantes de sales biliares, agentes formadores de masa, agonistas adrenérgicos alfa<sub>2</sub>, aceites minerales, antidepresivos, medicamentos de hierbas.

35 Los ejemplos específicos de agentes terapéuticos IBS incluyen, pero sin limitarse a, los siguientes:

Compuestos y análogos de benzodiazepina que actúan para suprimir las convulsiones a través de una interacción con los receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA) del tipo A (GABA<sub>A</sub>), por ejemplo, DIASTAT® y VALIUM®; 40 LIBRIUM®; y ZANAX®.

SSRIs, por ejemplo, fluvoxamina; fluoxetina; paroxetina; sertralina; citalopram; venlafaxina; cericlamina; duloxetina; milnacipran; nefazodona; y cianodotiepina (Ver The Year Drugs News, Edición 1995, págs. 47-48 de Prous J.R.) y WO 97/29739.

45 Antagonistas del receptor CCK, por ejemplo, devazepida; lorglumida; dexioxiglumida; loxiglumida, D'Amato, M. y col., Br. J. Pharmacol. Vol. 102(2), págs. 391-395 (1991); CI 988; L364,718; L3637260; L740,093 y LY288,513; antagonistas del receptor CCK descritos en la patente de Estados Unidos núm. 5,220,017, Bruley-Des-Varannes, S, y col. Gastroenterol. Clin. Biol. Vol.15.(10)9 págs. 744-757 (1991), y Worker C: EUPHAR'99- Second European Congress of Pharmacology (Part IV) Budapest, Hungría Iddb Meeting Report 1999 julio 3-7.

50 Los agonistas o antagonistas del receptor de motilina que incluyen por ejemplo el agonista de la motilina ABT-269, (eritromicina, 8,9-dihidro-N-dimetil desoxo-4",6,12-tridesoxi-6,9-epoxi-N-etil), de(N metil-N-etil-8,9-anhidroeritromicina A) y des(N-metil)-N-isoprop-8,9 anhidroeritromicina A), Sunazika T. y otros, Chem. Pharm. Bull., Vol. 37(10), págs. 2687-2700 (1989); A-173508 (Abbot Laboratories); antagonistas de motilina (Phe3, Leu-13) 55 motilina porcina, 214<sup>a</sup> Reunión de la Sociedad Química Estadounidense (ACS) (parte V); Aspectos destacados de la sesión de póster de química medicinal, miércoles 10 de septiembre, Las Vegas, Nevada, (1997), Iddb Meeting Report 7-11 de septiembre (1997); y ANQ-1 1 125, Peeters T.L., y col., Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol. 198(2), págs. 411-416 (1994).

60 Los antagonistas del receptor NK que incluyen, por ejemplo, FK 888 (Fujisawa); GR 205171 (Glaxo Wellcome); LY 303870 (Lilly); MK 869 (Merck); GR82334 (Glaxo Wellcome); L758298 (Merck); L 733060 (Merck); L 741671 (Merck); L 742694 (Merck); PD 154075 (Parke-Davis); S1 8523 (Servier); S1 9752 (Servier); OT 7100 (Otsuka); WIN 51708 (Sterling Winthrop); NKP-608A; TKA457; DNK333; CP-96345; CP-99994; CP122721; L-733060; L-741671; L742694; L-758298; L-754030; GR-203040; GR-205171; RP-67580; RPR-100893 (dapitant); RPR-107880; RPR-111905; FK- 65 888; SDZ-NKT-343; MEN-10930; MEN-11149; S-18523; S-19752; PD-154075 (CAM-4261); SR-140333; LY-303870

(lanepitant); EP-00652218; EP00585913; L-737488; CGP-49823; WIN-51708; SR-48968 (saredutant); SR-144190; YM383336; ZD-7944; MEN-10627; GR-159897; RPR-106145; PD-147714 (CAM-2291); ZM253270; FK-224; MDL-1 05212A; MDL-105172A; L-743986; análogos de L-743986; S-16474; SR-1 42801 (osanetant); PD-161182; SB-223412; y SB-222200.

5 Los agonistas o antagonistas del receptor de CRF, por ejemplo, como se describe en documento WO 99/40089, AXC 2219, antalarmina, NGD 1, CRA 0165, CRA 1000, CRA 1001.

Los agonistas de los receptores de somatostatina, por ejemplo, octreotida, vapreotida, lanreótido.

10 Los compuestos anti-inflamatorios, particularmente los de tipo inmuno-modulador, por ejemplo, los AINE; inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF, TNF $\alpha$ ); basiliximab (por ejemplo, SIMULECT®); daclizumab (por ejemplo ZENAPAX®); infliximab (por ejemplo, REMICADE®); etanercept (por ejemplo, ENBREL®)micofenolato mofetil (por ejemplo, CELLCEPT®); azatioprina (por ejemplo, IMURAN®); tacrolimus (por ejemplo, PROGRAF®); esteroides; metotrexato y agentes antiinflamatorios GI, por ejemplo, sulfasalazina (por ejemplo, AZULFIDINE®); olsalazina (por ejemplo DIPENTUM®); y mesalamina (por ejemplo, ASACOL®, PENTASA®, ROWASA®).

Antiácidos, tales como antiácidos de aluminio y magnesio; e hidróxidos de calcio tal como MAALOX®.

20 Los compuestos anti-gas, por ejemplo, simeticona comercializado bajo los nombres comerciales MYLANTA® y MYLICON®; y preps de enzimas que incluyen PHAZYME® y BEANO®.

Las preparaciones que contienen bismuto, por ejemplo, subsalicilato de bismuto además conocido como PEPTO-BISMOL®.

25 El polisulfato de pentosana, un derivado de los hidratos de carbono macromolecular del tipo heparina que se asemeja químicamente y estructuralmente a los glicosaminoglicanos, comercializado bajo el nombre comercial ELMIRON®.

30 Los antieméticos antagonistas de la dopamina D2 que incluyen por ejemplo domperidona. Los análogos de la prostaglandina E, análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (leuprolide), antagonistas de la corticotropina-1, antagonistas del receptor de neuroquinina 2, antagonistas de la colecistoquinina-1, bloqueadores beta.

Los agentes anti-reflujo esofágico incluyen pero sin limitarse a PRILOSEC®.

35 Antispasmódicos y anti-muscarínicos incluyen, pero sin limitarse a, dicyclomina, oxibutirina (por ejemplo, cloruro de oxibutirina), tolterodina (por ejemplo, tartrato de tolterodina), alverina anisotropina, atropina (por ejemplo, sulfato de atropina), belladona, homatropina, metobromuro de homatropina, hiosciamina (por ejemplo, sulfato de hiosciamina), metscopolamina, escopolamina (por ejemplo, escopolamina clorhidrato), clidinio, cimetropio, hexociclo, pinaverio, otilonio, glicopirrolato, y mebeverina.

40 Los antidiarreicos incluyen, pero sin limitarse a, ipratropio, isopropamida, mepenzolato, propantelina, oxifencilimina, pirenzepina, difenoxilato (por ejemplo, clorhidrato de difenoxilato), sulfato de atropina, clorhidrato de alosetrón, clorhidrato difenoxina, subsalicilato de bismuto, lactobacilos acidófilos, trimebutina, asimadolina, y acetato de octreotida.

Los agentes antiinflamatorios incluyen además, pero sin limitarse a, mesalamina, sulfasalazina, balsalazida disódico, hidrocortisona, y olsalazina sódica.

50 Los agonistas 5HT<sub>1</sub> incluyen, pero sin limitarse a, buspirona.

Los antagonistas 5HT<sub>3</sub> incluyen, pero sin limitarse a, ondansetron, cilansetron, y alosetron.

Los antagonistas 5HT<sub>4</sub> incluyen, pero sin limitarse a, piposcred.

55 Los agonistas 5HT<sub>4</sub> incluyen, pero sin limitarse a, (por ejemplo, maleato de tegaserod), y povcalopride.

Los antidepresivos incluyen, pero sin limitarse a, desiprimina, amitriptilina, imiprimina, fluoxetina y paroxetina.

60 Otros agentes terapéuticos IBS incluyen dexloxiplumida, TAK-637, talnetant, SB 223412, AU 244, neutrofina-3, GT 160-246, inmunoglobulina (IgG), ramoplanina, risaxmina, rimeticona, darifenacina, zamifenacina, loxiplumida, misoprostil, leuprolide, domperidona, análogos de la somatostatina, fenitoína, NBI-34041, saredutant y dexloxiplumida.

65 Los antibióticos incluyen, pero sin limitarse a, antibióticos de tetraciclina, tales como clortetraciclina, oxitetraciclina,

tetraciclina, dimetilclortetraciclina, metaciclina, doxiciclina, minociclina y rolitetraciclina; tales como canamicina, amikacina, gentamicina C<sub>1a</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>2b</sub> o C<sub>1</sub>, sisomicina, netilmicina, espectinomina, estreptomina, tobramicina, neomicina B, dibekacina y kanendomicina; macrólidos, tales como maridomicina y eritromicina; lincomicinas, tales como clindamicina y lincomicina; derivados del ácido penicilánico (6-APA)- y del ácido cefalosporánico (7-ACA) que tienen (grupos acilaminos 6β- o 7β, respectivamente, que están presentes en las que se obtienen por vía fermentativa, semi-sintéticamente o totalmente sintéticamente derivados del ácido 6β-acilaminopenicilánico o ácido 7β-acilaminocefalosporánico y/o derivado del ácido 7β-acilaminocefalosporánico que están modificados en la posición 3, tal como los derivados del ácido penicilánico que se han hecho conocidos con los nombres de la penicilina G o V, tal como feneticilina, propicilina, nafcilina, oxecilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, ciclacilina, epicilina, mecilnam, meticilina, azlocilina, sulbenicilina, ticarcilina, mezlocilina, piperacilina, carindacilina, azidocilina o ciclacilina, y los derivados de cefalosporina que se han dado a conocer bajo el nombre cefaclor, cefuroxima, cefazur, cefacetila, cefazolina, cefalexina, cefadroxilo, cefaloglicina, cefoxitina, cefaloridina, cefsulodina, cefotiam, ceftazidina, cefonicida, cefotaxima, cefmenoxima, ceftizoxima, cefalotina, cefradina, cefamandol, cefanona, cefapirina, cefroxadina, cefatrizina, cefazedona, ceftrixona y ceforanida; y otros antibióticos β-lactámicos del tipo clavam, penem y carbapenem, tales como moxalactama, ácido clavulánico, nocardicina A, sulbactam, aztreonam y tienamicina; y otros antibióticos que incluyen bicozammina, novobiocina, cloramfenicol o tiamfenicol, rifampicina, fosfomicina, colistina y vancomicina.

Los agentes antivirales incluyen, pero sin limitarse a, análogos de nucleósidos, no nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa, nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa, inhibidores de proteasa, inhibidores de integrasa, que incluyen los siguientes: acemanano; aciclovir; aciclovir de sodio; adefovir; alovudina; alvircept sudotox; hidrocloreto de amantadina; arantoin; arildona; mesilato de atevirdina; avridina; cidofovir; cipamfilina; clorhidrato de citarabina; mesilato de delavirdina; desciclovir; didanosina; disoxaril; edoxudina; enviroxina; famciclovir; fialuridina; fosarilato; foscarnet de sodio; fosfonet de sodio; ganciclovir; ganciclovir de sodio; idoxiuridina; indinavir; ketoxal; lamivudina; lobucavir; lopinovir; clorhidrato de memotina; metisazona; nelfinavir, nevirapina, penciclovir, pirodovir; ribavirina; clorhidrato de rimantadina; ritonavir, mesilato de saquinavir; clorhidrato de somantadina; sorivudina; estatolona; estavudina, tenofovir, clorhidrato de tilorona; trifluridina; clorhidrato de valaciclovir; vidarabina; fosfato de vidarabina; vidarabina de sodio; viroxima; zalcitabina; zert; zidovudina (AZT); y zinviroxina.

Los agentes anti-infecciosos incluyen, pero sin limitarse a, clorhidrato de difloxacina; isoquinolinio bromuro de lauril; moxalactama disódico; ornidazol; pentisomicina; clorhidrato de sarafloxacina; inhibidores de la proteasa del VIH y otros retrovirus; inhibidores de la integrasa del VIH y otros retrovirus, cefaclor (Ceclor), aciclovir (Zovirax), norfloxacina (Noroxin), cefoxitina (Mefoxin); axetil cefuroxima (Ceftin), ciprofloxacina (Cipro); clorhidrato de aminacrina; cloruro de bencetonio : bitionolato de sodio; bromocloretona; peróxido de carbamida; cloruro de cetalconio; cloruro de cetilpiridinio: clorhidrato de clorhexidina; cloroquinol; bromuro de domifén; fenticloro; cloruro de fludazonio; fucsina básica; furazolidona; violeta de genciana; halquinoles; hexafluorofeno: peróxido de hidrógeno; ictamol; yodo imidecílico; yodo; alcohol isopropílico; acetato de mafenida; meraleina de sodio; cloruro de mercurfenol; mercurio amoniacal; cloruro de metilbencetonio; nitrofurazona; nitromersol; clorhidrato de octenidina; oxiclorseno; oxiclorseno de sodio; paraclorfenol, alcanforado; permanganato de potasio; povidona yodada; cloruro sepazonio; nitrato de plata; sulfadiazina de plata; sincloseno; timerfonato de sodio; timerosal; trocloseno de potasio.

Los antimicóticos (antibióticos) incluyen: polienos como la anfotericina B, candidina, dermostatina, filipina, fungicromina, hachimicina, hamicina, lucensomicina, mepartricina, natamicina, nistatina, pecilocina, perimicina; y otros, tales como azaserina, griseofulvina, oligomicinas, pirrolnitrina, sicanina, tubercidina y viridina. Los antimicóticos sintéticos incluyen: alilaminas tales como naftifina y terbinafina; imidazoles tales como bifonazol, butoconazol, clordantoina, clormidazol, cloconazol, clotrimazol, econazol, enilconazol, fenticonazol, isoconazol, ketoconazol, miconazol, omoconazol, nitrato de oxiconazol, sulconazol y tioconazol; triazoles tales como fluconazol, itraconazol, teraconazol. Otros incluyen acrisorcina, amorolfina, bifenamina, bromosalicilcloranilida, buclosamida, clofenesina, ciclopirox, cloxiquina, coparaffinato, diclorhidrato de diamtazol, exalamida, flucitosina, haletazol, hexetidina, loflucarban, nifuratel, yoduro potásico, propionatos, ácido propiónico, piritona, salicilanilida, sulbentina, tenonitrozol, tolclolato, tolindato, tolnaftato, tricetina, ujoion, y ácido undecilénico. Los antimicóticos incluyen además la clase de las equinocandinas o antimicóticos, que incluyen caspofungina, micafungina, anidulafungina, aminocandina, y similares.

Los vasoconstrictores incluyen, pero sin limitarse a, epinefrina, norepinefrina, pseudoefedrina, fenilefrina, oximetazolina, propilhexedrina, nafazolina, tetrahidrolozina, xilometazonlina, etilnorepinefrina, metoxamina, fenilhexedrina, mefentermina, metaraminol, dopamina, dipivefrina, norfedrina y ciraxzolina se pueden usar ventajosamente en las composiciones y métodos de la presente descripción. El uso de estos debe ayudar en la reducción del suministro sistémico del agente activo antihiperalgésico.

Las preparaciones farmacéuticas de la invención, cuando se usan solas o en cócteles, se administran en cantidades terapéuticamente eficaces. Una cantidad terapéuticamente eficaz se determinará por los parámetros discutidos más abajo; pero, en cualquier caso, es la cantidad que establece un nivel de fármaco(s) eficaz para tratar a un sujeto, tal como un sujeto humano, que tiene una de las afecciones descritas en la presente descripción. Una cantidad eficaz

significa la cantidad sola o con múltiples dosis, o la velocidad de suministro necesaria para retrasar la aparición de, disminuir la gravedad de, o inhibir completamente, disminuir la progresión de, o detener del todo la aparición o progresión de la afección que se trata o un síntoma asociado con la misma. En el caso de la diarrea, una cantidad eficaz puede ser, por ejemplo, esa cantidad que resulta en uno o más de los siguientes: 1) disminución de la frecuencia de las evacuaciones; 2) aumento de la consistencia de las deposiciones, y/o 3) disminución del volumen de las deposiciones a menos de 200 g por día. En una modalidad, una cantidad eficaz es una cantidad que resulta en 3 o menos por evacuaciones por día, preferentemente 2 o menos por día, con mayor preferencia 1 evacuación por día. En algunos casos, la cantidad es suficiente para disminuir las evacuaciones dentro de 12 horas de la administración de la MNTX, 10 horas, 8 horas, 6 horas, 4 horas, 2 horas, 1 hora e incluso inmediatamente después de la administración, en dependencia del modo de administración. La administración intravenosa puede producir un efecto inmediato. En la restauración de la función gastrointestinal, una cantidad eficaz puede ser, por ejemplo, la cantidad necesaria para aumentar el tiempo de tránsito oral-cecal. Para el manejo o el tratamiento de dolor, una cantidad eficaz puede ser, por ejemplo, esa cantidad suficiente para hacer un sujeto más confortable como se determina mediante criterios subjetivos, criterios objetivos, o ambos. En el caso de la hiperalgesia periférica, una cantidad eficaz puede ser, por ejemplo, la cantidad que alivia un síntoma de la hiperalgesia periférica tal como la hipersensibilidad al dolor o prurito. Para la prevención o el tratamiento de la inflamación, una cantidad eficaz puede ser, por ejemplo, la cantidad suficiente para reducir o disminuir el enrojecimiento, hinchazón, o daño tisular asociado con la inflamación o para aumentar la movilidad de una zona afectada tal como una articulación. Cuando se administran a un sujeto, las cantidades eficaces dependerán, por supuesto, de la afección particular que se trata; la gravedad de la afección; y los parámetros individuales del paciente que incluyen la edad, condición física, tamaño y peso; tratamiento concurrente, frecuencia del tratamiento, y el modo de administración. Las personas de habilidad ordinaria en la materia conocen bien estos factores y se puede tratar con no más que experimentación de rutina.

Generalmente, la dosis oral de S-MNTX será de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 40 mg/kg, de 0.05 a aproximadamente 20.0 mg/kg, de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 10 mg/kg, o de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 5 mg/kg peso corporal por día. Generalmente, la administración parenteral, que incluye administración intravenosa y subcutánea, será de aproximadamente 0.001 a 1.0 mg/kg, de aproximadamente 0.01 a 1.0 mg/kg, o de aproximadamente 0,1 a 1.0 mg/kg peso corporal dependiendo de si la administración es como un bolo o o se extiende en el tiempo tal como con un goteo I.V. Se espera que las dosis que estén en el intervalo de aproximadamente 0.05 a 0.5 mg/kg peso corporal darán los resultados deseados. La dosificación se puede ajustar apropiadamente para lograr los niveles deseados de fármaco, local o sistémico, en dependencia del modo de administración. Por ejemplo, se espera que la dosificación para la administración oral del S-MNTX en una formulación entérica recubierta sería inferior a la de una formulación oral de liberación inmediata. En el caso de que la respuesta en un paciente sea insuficiente a estas dosis, aun dosis más altas (o la dosificación eficazmente más alta, por una ruta de suministro más localizada) se pueden emplear en la medida en que lo permita la tolerancia del paciente. Múltiples dosis por día se contemplan para lograr los niveles sistémicos adecuados de los compuestos. Niveles sistémicos adecuados se pueden determinar mediante, por ejemplo, la medición del pico del paciente o el nivel de plasma sostenido del fármaco. "Dosis" y "dosificación" se usan indistintamente en la presente descripción.

Una variedad de rutas de administración están disponibles. El modo particular seleccionado dependerá, por supuesto, de la combinación particular de fármacos seleccionados, la gravedad de la afección a tratar, o prevenir, el estado del paciente, y la dosificación requerida para la eficacia terapéutica. Los métodos de esta invención, generalmente, se pueden practicar por medio del uso de cualquier modo de administración que sea médicamente aceptable, lo que significa cualquier modo que produzca niveles eficaces de los compuestos activos sin causar efectos adversos clínicamente inaceptables. Estos modos de administración incluyen el suministro por vía oral, rectal, tópica, transdérmica, sublingual, infusión intravenosa, pulmonar, intra-arterial, intra-tejido adiposo, intralinfática, intramuscular, intracavitaria, aerosol, por el oído (por ejemplo, a través de gotas para el oído), intranasal, inhalación, intraarticular, inyección sin aguja, subcutánea o intradérmica (por ejemplo, transdérmica). Para la infusión continua, se puede emplear un dispositivo de analgesia controlada por el paciente (PCA) o un dispositivo implantable de administración de fármaco. La administración oral, rectal, o tópica puede ser importante para el tratamiento profiláctico o a largo plazo. Los modos rectales de suministro preferidos incluyen la administración en forma de supositorio o lavado de enema.

Las preparaciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos conocidos en la técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de poner los compuestos de la invención en asociación con un portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan al reunir uniformemente e íntimamente los compuestos de la invención en asociación con un portador líquido, un portador sólido finamente dividido, o ambos, y después, si es necesario, se conforma el producto.

Cuando se administran, las preparaciones farmacéuticas de la invención se aplican en composiciones farmacéuticamente aceptables. Estas preparaciones pueden contener rutinariamente sales, agentes amortiguadores, conservantes, portadores compatibles, lubricantes, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. Cuando se usan en medicina, las sales deben ser farmacéuticamente aceptables, pero las sales que no son farmacéuticamente aceptables se pueden usar convenientemente para preparar sales farmacéuticamente

aceptables de las mismas y no se encuentran excluidas del alcance de la invención. Estas sales farmacológicamente y farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitarse a, las preparadas a partir de los siguientes ácidos: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, maleico, acético, salicílico, p-toluenosulfónico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, fórmico, succínico, naftaleno-2-sulfónico, pamoico, 3-hidroxi-2-naftaleno carboxílico, y benceno sulfónico.

Se debe entender que cuando se hace referencia a MNTX, R- y S-MNTX, y el agente terapéutico(s) de la invención, significa que abarca las sales de los mismos. Estas sales son de una variedad bien conocida para aquellos con habilidad ordinaria en la materia. Cuando se usan en las preparaciones farmacéuticas, las sales preferentemente son farmacéuticamente aceptables para el uso en humanos. El bromuro es un ejemplo de una de estas sales.

Las preparaciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir o se pueden diluir en un portador farmacéuticamente aceptable. El término "portador farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente descripción significa uno o más rellenos sólidos o líquidos compatibles, diluyentes o sustancias encapsulantes que son adecuadas para la administración a un humano u otro mamífero tal como primate no humano, un perro, gato, caballo, vaca, oveja, cerdo o cabra. El término "portador" denota un ingrediente orgánico o inorgánico, natural o sintético, con el cual el ingrediente activo se combina para facilitar la aplicación. Los portadores son capaces de mezclarse con las preparaciones de la presente invención, y entre sí, de tal manera que no hay ninguna interacción que perjudique sustancialmente la eficacia o la estabilidad farmacéutica deseada. Las formulaciones de portadores adecuadas para la administración oral, por supositorios, y para la administración parenteral, etc., se pueden encontrar en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa.

Las formulaciones acuosas pueden incluir un agente quelante, un agente amortiguador, y un antioxidante y, opcionalmente, un agente de isotonicidad, preferentemente el pH ajustado entre 3.0 y 3.5. Los ejemplos de estas formulaciones que son estables al autoclave y al almacenamiento a largo plazo se describen en la solicitud de Estados Unidos núm. de serie 10/821,811co-pendiente, titulada "Formulación farmacéutica."

Los agentes quelantes incluyen, por ejemplo, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y los derivados del mismo, ácido cítrico y los derivados del mismo, niacinamida y los derivados de la misma, desoxicolato de sodio y los derivados del mismo, y ácido L-glutámico, ácido N,N-diacético y los derivados de los mismos.

Los agentes tampón incluyen los seleccionados del grupo que consiste de ácido cítrico, citrato sódico, acetato sódico, ácido acético, fosfato sódico y ácido fosfórico, ascorbato sódico, ácido tartárico, ácido maleico, glicina, lactato sódico, ácido láctico, ácido ascórbico, imidazol, bicarbonato sódico y ácido carbónico, succinato de sodio y ácido succínico, histidina, y benzoato sódico y ácido benzoico, o combinaciones de los mismos.

Los antioxidantes incluyen los seleccionados del grupo que consiste de un derivado de ácido ascórbico, hidroxil anisolbutilado, hidroxitolueno butilado, galato de alquilo, meta-bisulfito de sodio, bisulfito sódico, ditionito sódico, tioglicolato sódico ácido, formaldehído sulfoxilato sódico, tocoferal y derivados de estos, monotioglicerol, y sulfito sódico. El antioxidante preferido es monotioglicerol.

Los agentes de isotonicidad incluyen los seleccionados del grupo que consiste de cloruro sódico, manitol, lactosa, dextrosa, glicerina, y sorbitol.

Los conservantes que se pueden usar con las presentes composiciones incluyen alcohol bencílico, parabenos, timerosal, clorobutanol y preferentemente cloruro de benzalconio. Típicamente, el conservante está presente en una composición en una concentración de hasta aproximadamente 2% en peso. La concentración exacta del conservante, sin embargo, variará en dependencia del uso previsto y una persona con experiencia en la materia puede comprobarla fácilmente.

Los compuestos de la invención se pueden preparar en composiciones liofilizadas, preferentemente en presencia de un agente crioprotector tal como manitol, o lactosa, sacarosa, polietilenglicol, y polivinilpirrolidona. Se prefieren los agentes crioprotectores que dan como resultado un pH de reconstitución de 6.0 o menos. La invención por lo tanto proporciona una preparación liofilizada del agente terapéutico(s) de la invención. La preparación puede contener un agente crioprotector, tal como manitol o lactosa, que es preferentemente neutro o ácido en agua.

Las formulaciones orales, parenterales y supositorios de agentes se conocen bien y están disponibles comercialmente. El agente terapéutico(s) de la invención se puede añadir a estas formulaciones bien conocidas. Se puede mezclar en solución o solución semi-sólida en estas formulaciones, se puede proporcionar en una suspensión dentro de estas formulaciones o podría estar contenido en partículas dentro de estas formulaciones.

Un producto que contiene el agente terapéutico(s) de la invención y, opcionalmente, uno o más de otros agentes activos se pueden configurar como una dosificación oral. La dosificación oral puede ser un líquido, un semisólido o un sólido. Un opioide opcionalmente se puede incluir en la dosificación oral. La dosificación oral se puede configurar para liberar el agente terapéutico(s) de la invención antes, después o simultáneamente con el otro agente (y/o el

opioide). La dosificación oral se puede configurar para que el agente terapéutico(s) de la invención y los otros agentes se liberen completamente en el estómago, se liberen parcialmente en el estómago y parcialmente en el intestino, en el intestino, en el colon, parcialmente en el estómago, o en su totalidad en el colon. La dosificación oral además se puede configurar mediante la cual la liberación del agente terapéutico(s) de la invención se limita al estómago o el intestino mientras que la liberación del otro agente activo no está tan limitada o se limita de manera diferente a partir del agente terapéutico(s) de la invención. Por ejemplo, el agente terapéutico(s) de la invención puede ser un núcleo con recubrimiento entérico o gránulos contenidos dentro de una píldora o cápsula que libera el otro agente primero y libera el agente terapéutico(s) de la invención sólo después de que el agente terapéutico(s) de la invención pase a través del estómago y en el intestino. El agente terapéutico(s) de la invención además puede ser en un material de liberación sostenida, mediante el cual el agente terapéutico(s) de la invención se libera en todo el tracto gastrointestinal y el otro agente se libera en el mismo o un programa diferente. El mismo objetivo, para el agente terapéutico(s), de liberación de la invención se puede lograr con liberación inmediata del agente terapéutico(s) de la invención combinado con el agente terapéutico(s) con recubrimiento entérico de la invención. En estos casos, el otro agente se podría liberar inmediatamente en el estómago, por todo el tracto gastrointestinal o sólo en el intestino.

Las personas de habilidad ordinaria en la materia conocen bien los materiales útiles para lograr estos perfiles de liberación diferentes. La liberación inmediata se puede obtener mediante tabletas convencionales con aglutinantes que se disuelven en el estómago. Los recubrimientos que se disuelven al pH del estómago o que se disuelven a temperaturas elevadas lograrán el mismo propósito. La liberación sólo en el intestino se logra por medio del uso de los recubrimientos entéricos convencionales tales como recubrimientos sensibles al pH que se disuelven en el entorno de pH del intestino grueso (pero no en el estómago) o recubrimientos que se disuelven con el tiempo. La liberación en todo el tracto gastrointestinal se logra por medio del uso de los materiales de liberación sostenida y/o combinaciones de los sistemas de liberación inmediata y sostenida y/o los sistemas de liberación intencional retardada (por ejemplo, gránulos que se disuelven a diferentes valores de pH).

En el caso de que se prefiere liberar el agente terapéutico(s) de la invención primero, el agente terapéutico(s) de la invención podría estar recubierto sobre la superficie de la formulación de liberación controlada en cualquier portador farmacéuticamente aceptable, adecuado para estos recubrimientos y para permitir la liberación del agente terapéutico(s) de la invención, tal como en un portador farmacéuticamente aceptable sensible a la temperatura, usados para la liberación controlada de forma rutinaria. Las personas de habilidad ordinaria en la materia conocen bien otros recubrimientos que se disuelven cuando se colocan en el cuerpo.

El agente terapéutico(s) de la invención además se puede mezclar completamente en una formulación de liberación controlada, mediante la cual se libera antes, después o simultáneamente con otro agente. El agente terapéutico(s) de la invención puede estar libre, es decir, solubilizado dentro del material de la formulación. El agente terapéutico(s) de la invención además puede estar en forma de vesículas, tales como microgránulos recubiertos de cera dispersos en todo el material de la formulación. Los gránulos recubiertos se pueden diseñar para liberar inmediatamente el agente terapéutico(s) de la invención basado en la temperatura, pH o similares. Los gránulos además se pueden configurar con el fin de retrasar la liberación del agente terapéutico(s) de la invención, lo que permite al otro agente un período de tiempo para actuar antes de que el agente terapéutico(s) de la invención ejerza sus efectos. El agente terapéutico(s) de los gránulos de la invención además se puede configurar para liberar el agente terapéutico(s) de la invención en prácticamente cualquier patrón de liberación sostenida, que incluyen patrones que exhiben una cinética de liberación de primer orden o cinética de liberación de orden sigmoidal por medio del uso de materiales de la materia anterior y que las personas de habilidad ordinaria en la materia conocen bien.

El agente terapéutico(s) de la invención además puede estar contenido dentro de un núcleo dentro de la formulación de liberación controlada. El núcleo puede tener cualquiera o cualquier combinación de las propiedades descritas anteriormente en relación con los gránulos. El agente terapéutico(s) de la invención puede estar, por ejemplo, en un núcleo recubierto con un material, disperso en todo el material, recubierto sobre un material o adsorbido en o a través de un material.

Se debe entender que los gránulos o núcleo pueden ser prácticamente de cualquier tipo. Pueden estar recubiertos de fármaco con un material de liberación, el fármaco intercalado a través del material, el fármaco adsorbido en un material, y así sucesivamente. El material puede ser erosionable o no erosionable.

El agente terapéutico(s) de la invención, se puede proporcionar en partículas. Partículas, como se usan en la presente descripción significa nano o micropartículas (o en algunos casos más grandes) que pueden consistir en su totalidad o en parte del agente terapéutico(s) de la invención o los otros agentes como se describe en la presente descripción. Las partículas pueden contener el agente terapéutico(s) en un núcleo rodeado por un recubrimiento, que incluye, pero sin limitarse a, un recubrimiento entérico. El agente terapéutico(s) además puede dispersarse en todas las partículas. El agente terapéutico(s) además se puede adsorber en las partículas. Las partículas pueden ser de cinéticas de liberación de cualquier orden, que incluyen la liberación de orden cero, liberación de primer orden, liberación de segundo orden, liberación retardada, liberación sostenida, liberación inmediata, y cualquier combinación de las mismas, etc. Las partículas pueden incluir, además del agente terapéutico(s), cualquiera de los

materiales usados rutinariamente en la técnica de la farmacia y la medicina, que incluyen, pero sin limitarse a, material erosionable, no erosionable, biodegradable, o no biodegradable o combinaciones de los mismos. Las partículas pueden ser microcápsulas que contienen el antagonista en una solución o en un estado semi-sólido. Las partículas pueden ser de prácticamente cualquier forma.

Tanto los materiales poliméricos no biodegradables y biodegradables se pueden usar en la fabricación de partículas para el suministro del agente terapéutico(s). Estos polímeros pueden ser polímeros naturales o sintéticos. Se selecciona el polímero basado en el periodo de tiempo durante el cual se desea la liberación. Los polímeros bioadhesivos de particular interés incluyen hidrogeles bioerosionables descritos por H.S. Sawhney, C.P. Pathak y J.A. Hubell en *Macromolecules*, (1993) 26:581-587, cuyas enseñanzas se incorporan en la presente descripción. Estos incluyen ácidos polihialurónicos, caseína, gelatina, glutina, polianhidridos, ácido poliacrílico, alginato, quitosana, poli(metil metacrilatos), poli(etil metacrilatos), poli(butylmetacrilato), poli(isobutil metacrilato), poli(hexilmetacrilato), poli(isodecil metacrilato), poli(lauril metacrilato), poli(fenil metacrilato), poli(metil acrilato), poli(isopropil acrilato), poli(isobutil acrilato), y poli(octadecil acrilato).

El agente terapéutico(s) puede estar contenido en sistemas de liberación controlada. El término "liberación controlada" pretende referirse a cualquier formulación que contiene el fármaco en la cual la manera y el perfil de liberación del fármaco a partir de la formulación se controlan. Esto se refiere a formulaciones de liberación inmediata, así como no inmediata, con las formulaciones de liberación no inmediata que incluyen pero sin limitarse a formulaciones de liberación sostenida y de liberación retardada. El término "liberación sostenida" (que además se refiere como "liberación prolongada") se usa en su sentido convencional para referirse a una formulación de fármaco que proporciona una liberación gradual de un fármaco durante un período prolongado de tiempo, y que preferentemente, aunque no necesariamente, resulta en niveles de un fármaco en sangre prácticamente constante durante un período de tiempo prolongado. El término "liberación retardada" se usa en su sentido convencional para referirse a una formulación de fármaco en que hay un tiempo de retardo entre la administración de la formulación y la liberación del fármaco de ahí. La "liberación retardada" puede o no implicar la liberación gradual del fármaco durante un período de tiempo prolongado, y así puede o puede que no sea "liberación sostenida." Estas formulaciones pueden ser para cualquier modo de administración.

Los sistemas de suministro específicos para el tracto gastrointestinal se dividen básicamente en tres tipos: el primero es un sistema de liberación prolongada diseñado para liberar un fármaco en respuesta a, por ejemplo, un cambio en el pH; el segundo es un sistema de liberación programada diseñado para liberar un fármaco después de un tiempo predeterminado; y el tercero es un sistema de enzima microflora que hace uso de las abundantes enterobacterias en la parte inferior del tracto gastrointestinal (por ejemplo, en una formulación de liberación dirigida al colon).

Un ejemplo de un sistema de liberación retardada es el que usa, por ejemplo, un material de recubrimiento acrílico o celulósico y se disuelve en el cambio de pH. Debido a la facilidad de preparación, se han hecho muchos informes sobre estos "recubrimientos entéricos". Generalmente, un recubrimiento entérico es aquel que pasa a través del estómago sin liberar cantidades sustanciales de fármaco en el estómago (es decir, liberación menor que 10%, liberación menor que 5% y aun liberación menor que 1% en el estómago) y suficiente desintegración en el tracto intestinal (por contacto con los jugos intestinales aproximadamente neutros o alcalinos) para permitir el transporte (activo o pasivo) del agente activo a través de las paredes del tracto intestinal.

Diversas pruebas *in vitro* para determinar si un recubrimiento se clasifica o no como un recubrimiento entérico se han publicado en la farmacopea de diversos países. Un recubrimiento que permanece intacto durante al menos 2 horas, en contacto con jugos gástricos artificiales tales como HCl de pH 1 en 36 a 38 °C y después de eso se desintegra en 30 minutos en jugos intestinales artificiales tal como una solución amortiguada de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  de pH 6.8 es un ejemplo. Uno de estos sistemas bien conocidos es el material EUDRAGIT, comercialmente disponible e informado por Behringer, Manchester University, Saale Co., y similares. Los recubrimientos entéricos se discuten adicionalmente, más abajo.

Un sistema de liberación controlada está representado por el Sistema de erosión en el tiempo (TES) por Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. y Pulsincap por R. P. Scherer. De acuerdo con estos sistemas, el sitio de liberación del fármaco se decide por el tiempo de tránsito de una preparación en el tracto gastrointestinal. Puesto que el tránsito de una preparación en el tracto gastrointestinal está influenciada en gran medida por el tiempo de vaciado gástrico, algunos sistemas de liberación en el tiempo están además entéricamente recubiertos.

Los sistemas que hacen uso de las enterobacterias se pueden clasificar en aquellos que utilizan la degradación de los polímeros azoaromáticos por una azo reductasa producida a partir de enterobacterias según ha informado el grupo de la Universidad de Ohio (M. Saffran, y otros, *Science*, Vol. 233: 1081 (1986)) y el grupo de la Universidad de Utah (J. Kopecek, y otros, *Pharmaceutical Research*, 9(12), 1540-1545 (1992)); y los que utilizan la degradación de polisacáridos por la beta-galactosidasa de enterobacterias como ha informado el grupo de la Universidad Hebrea (la solicitud de patente japonesa publicada sin examinar núm. 5-50863 basada en una solicitud del PCT) y el grupo de la Universidad de Freiberg (K. H. Bauer y otros, *Pharmaceutical Research*, 10(10), S218 (1993)). Adicionalmente, el sistema que usa quitosana degradable por la quitosanasasa por Teikoku Seiyaku K. K. (la solicitud de patente

japonesa publicada sin examinar núm. 4-217924 y la solicitud de patente japonesa publicada sin examinar núm. 4-225922) además se incluye.

El recubrimiento entérico es típicamente, aunque no necesariamente, un material polimérico. Los materiales de recubrimiento entérico preferidos comprenden polímeros bioerosionables, gradualmente hidrolizables y/o gradualmente solubles en agua. El "peso de recubrimiento", o cantidad relativa de material de recubrimiento por cápsula, generalmente impone el intervalo de tiempo entre la ingestión y la liberación del fármaco. Cualquier recubrimiento debe aplicarse con un espesor suficiente de forma que el recubrimiento completo no se disuelva en los fluidos intestinales a un pH por debajo de aproximadamente 5, pero sí se disuelve a un pH de aproximadamente 5 y por encima. Se espera que cualquier polímero aniónico que exhiba un perfil de solubilidad dependiente del pH se pueda usar como recubrimiento entérico en la práctica de la presente invención. La selección del material de recubrimiento entérico específico dependerá de las siguientes propiedades: resistencia a la disolución y desintegración en el estómago; impermeabilidad a los fluidos gástricos y fármaco/portador/enzima mientras se encuentra en el estómago; habilidad para disolverse o desintegrarse rápidamente en el sitio objetivo del intestino, estabilidad física y química durante el almacenamiento; no-toxicidad; facilidad de aplicación como un recubrimiento (favorable para el sustrato); y viabilidad económica.

Los materiales de recubrimiento entérico adecuados incluyen, pero sin limitarse a: polímeros celulósicos tales como ftalato de acetato de celulosa, trimelitato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, succinato de hidroxipropilmetil celulosa y carboximetilcelulosa sodio; ácido acrílico polímeros y copolímeros, preferentemente formados a partir del ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metilo, metilacrilato de amonio, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y/o metacrilato de etilo (por ejemplo, aquellos polímeros que se venden bajo el nombre comercial EUDRAGIT); polímeros y copolímeros de vinilo tales como acetato de polivinilo, ftalato de polivinilacetato, copolímero del ácido crotonico de vinilacetato, y copolímeros de acetato de etileno-vinilo; y goma laca (laca purificada). Se pueden usar además combinaciones de diferentes materiales de recubrimiento. Materiales de recubrimiento entérico bien conocidos para usar en la presente descripción son aquellos polímeros de ácido acrílico y copolímeros disponibles bajo el nombre comercial EUDRAGIT de Rohm Pharma (Alemania). Los copolímeros de las series E, L, S, RL, RS y NE de EUDRAGIT están disponibles como solubilizados en solvente orgánico, como una dispersión acuosa, o como un polvo seco. Los copolímeros de las series RL, NE, y RS de EUDRAGIT son insolubles en el tracto gastrointestinal pero son permeables y se usan principalmente para una liberación prolongada. Los copolímeros de la serie E de EUDRAGIT se disuelven en el estómago. Los copolímeros de las series L, L-30D y S de EUDRAGIT son insolubles en el estómago y se disuelven en el intestino, y son así los de máxima preferencia en la presente descripción.

Un copolímero metacrílico particular es EUDRAGIT L, particularmente L-30D y EUDRAGIT L 100-55. En EUDRAGIT L-30D, la relación de grupos carboxilo libres a grupos éster es aproximadamente 1:1. Más aun, se conoce que el copolímero es insoluble en los fluidos gastrointestinales que tienen pH por debajo de 5.5, generalmente 1.5-5.5, es decir, el pH presente generalmente en el fluido del tracto gastrointestinal bajo. Otro polímero del ácido metacrílico particular es EUDRAGIT S, que se diferencia de EUDRAGIT L-30D en que la relación de grupos carboxilo libres a grupos éster es aproximadamente 1:2. EUDRAGIT S es insoluble a pH por debajo de 5.5, pero a diferencia de EUDRAGIT L-30D, es pobremente soluble en fluidos gastrointestinales que tienen un pH en el intervalo de 5.5 a 7.0, tal como en el intestino delgado. Este copolímero es soluble a pH 7.0 y por encima, es decir, el pH generalmente encontrado en el colon. EUDRAGIT S se puede usar solo o como un recubrimiento para proporcionar el suministro del fármaco en el intestino grueso. Alternativamente, EUDRAGIT S, al ser poco soluble en los fluidos intestinales por debajo de pH 7, se puede usar en combinación con EUDRAGIT L-30D, soluble en fluidos intestinales por encima de pH 5.5, con el objetivo de proporcionar una composición de liberación demorada que se puede formular para suministrar el agente activo a diversos segmentos del tracto intestinal. Cuanto más EUDRAGIT L-30D se use, más proximalmente comienza la liberación y el suministro, y cuanto más EUDRAGIT S se use, más distal comienza la liberación y el suministro. Se apreciará por aquellos con experiencia en la materia que ambos EUDRAGIT L-30D y EUDRAGIT S se pueden reemplazar con otros polímeros farmacéuticamente aceptables que tienen características similares de solubilidad en pH. En ciertas modalidades de la invención, el recubrimiento entérico preferido es ACRYL-EZE™ (copolímero de ácido metacrílico tipo C; Colorcon, West Point, PA).

El recubrimiento entérico proporciona una liberación controlada del agente activo, de forma que la liberación del fármaco se puede lograr en algún lugar generalmente predecible. El recubrimiento entérico además previene la exposición del agente terapéutico y portador al tejido epitelial y mucosal de la cavidad bucal, faringe, esófago y estómago, y a las enzimas asociadas con estos tejidos. El recubrimiento entérico por lo tanto ayuda a proteger al agente activo, al portador y a los tejidos internos de un paciente de cualquier evento adverso anterior a la liberación del fármaco en el lugar deseado de suministro. Además, el material recubierto de la presente invención permite la optimización de la absorción del fármaco, la protección del agente activo, y la seguridad. El recubrimiento entérico múltiple dirigido a liberar el agente activo en diversas regiones del tracto gastrointestinal permitiría un suministro aún más efectivo y sostenido a lo largo del tracto gastrointestinal.

El recubrimiento puede, y usualmente lo hace, contener un plastificante para prevenir la formación de poros y fisuras que permitirían la penetración de los fluidos gástricos. Plastificantes adecuados incluyen, pero sin limitarse a, citrato

de trietilo (Citroflex 2), triacetina (triacetato de glicerina), citrato de acetil trietilo (Citroflex A2), Carbowax 400 (polietilenglicol 400), ftalato de dietilo, citrato de tributilo, monoglicéridos acetilados, glicerina, ésteres de ácido graso, propilenglicol, y ftalato de dibutilo. Particularmente, un recubrimiento que comprende un polímero acrílico carboxílico aniónico usualmente contendrá aproximadamente 10% a 25% en peso de un plastificante, particularmente ftalato de dibutilo, polietilenglicol, citrato de trietilo y triacetina. El recubrimiento puede además contener otros excipientes de recubrimiento tales como antiadhesivos, agentes anti-espumantes, lubricantes (por ejemplo, estearato magnésico), y estabilizadores (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, ácidos y bases) para solubilizar o dispersar el material de recubrimiento, y mejorar el rendimiento del recubrimiento y el producto recubierto.

El recubrimiento se puede aplicar a partículas de agente(s) terapéuticos, tabletas del agente(s) terapéutico, cápsulas que contienen el agente(s) terapéutico y similares, por medio del uso de métodos de recubrimiento y equipos convencionales. Por ejemplo, un recubrimiento entérico se puede aplicar a una cápsula por medio del uso de un contenedor de recubrimiento, una técnica de aerosol sin aire, equipo de recubrimiento de lecho fluidizado, o similares. La información detallada con respecto a los materiales, equipos y procesos para preparar formas de dosificación recubiertas se pueden encontrar en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, eds. Lieberman y otros (Nueva York: Marcel Dekker, Inc., 1989), y en Ansel y otros, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 6ta Ed. (Media, PA: Williams & Wilkins, 1995). El espesor del recubrimiento, como se señaló anteriormente, debe ser suficiente para garantizar que la forma de dosificación oral permanece intacta hasta que alcanza el lugar deseado de suministro tóxico en el tracto intestinal.

En otra modalidad, se proporcionan formas de dosificación del fármaco que comprenden un dispositivo recubierto entéricamente, osmóticamente activado que aloja una formulación de la invención. En esta modalidad, la formulación que contiene el fármaco se encapsula en una membrana semipermeable o barrera que contiene un orificio pequeño. Como se conoce en la materia con respecto a los dispositivos de suministro de fármaco llamados "bomba osmótica", la membrana semipermeable permite el paso del agua en cualquier dirección pero no del fármaco. Por lo tanto, cuando el dispositivo se expone a fluidos acuosos, el agua fluirá dentro del dispositivo debido a la presión osmótica diferencial entre el interior y el exterior del dispositivo. A medida que el agua fluye dentro del dispositivo, la formulación que contiene el fármaco en el interior se "bombeará" hacia afuera a través del orificio. La velocidad de liberación del fármaco será equivalente a la velocidad de flujo de entrada de agua veces la concentración del fármaco. La velocidad de flujo de entrada de agua y flujo de salida de fármaco se puede controlar por la composición y tamaño del orificio de dispositivo. Materiales adecuados para la membrana semipermeable incluyen, pero sin limitarse a, alcohol polivinílico, cloruro de polivinilo, glicoles de polietileno semipermeables, poliuretanos semipermeables, poliamidas semipermeables, poliestirenos sulfonados semipermeables y derivados de poliestireno; poli-(estirenosulfonato sódico) semipermeable, poli(cloruro de vinilbenciltrimetilamonio) semipermeable, y polímeros celulósicos tales como acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de celulosa, acetato propionato de celulosa, acetato butirato de celulosa, trivalerato de celulosa, trimato de celulosa, tripalmitato de celulosa, trioctanoato de celulosa, tripropionato de celulosa, disuccinato de celulosa, dipalmitato de celulosa, dicilato de celulosa, succinato de acetato de celulosa, succinato de propionato de celulosa, octanoato de acetato de celulosa, palmitato de valerato de celulosa, heptanato de acetato de celulosa, dimetilacetal acetaldehído de celulosa, etilcarbamato de acetato de celulosa, metilcarbamato de acetato de celulosa, dimetilaminoacetato de celulosa y etilcelulosa.

En otra modalidad, se proporcionan formas de dosificación del fármaco que comprenden un dispositivo recubierto entéricamente de liberación sostenida que aloja una formulación de la invención. En esta modalidad, la formulación que contiene el fármaco está encapsulada en una membrana o película de liberación sostenida. La membrana puede ser semipermeable, como se describió anteriormente. Una membrana semipermeable permite el paso del agua adentro del dispositivo recubierto para disolver el fármaco. La solución de fármaco disuelto difunde hacia afuera a través de la membrana semipermeable. La velocidad de liberación del fármaco depende del espesor de la película recubierta y la liberación del fármaco puede comenzar en cualquier parte del tracto GI. Materiales de membrana adecuados para tal membrana incluyen la etilcelulosa.

En otra modalidad, se proporcionan formas de dosificación del fármaco que comprenden un dispositivo de liberación sostenida que aloja una formulación de la invención. En esta modalidad, la formulación que contiene el fármaco se mezcla uniformemente con un polímero de liberación sostenida. Estos polímeros de liberación sostenida son polímeros solubles en agua de alto peso molecular, los cuales en contacto con el agua, se hinchan y crean canales para que el agua difunda al interior y disuelva el fármaco. A medida que los polímeros se hinchan y se disuelven en agua, más fármaco se expone al agua para disolución. Tal sistema se denomina generalmente como matriz de liberación sostenida. Los materiales adecuados de tal dispositivo incluyen hidropropil metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa y metilcelulosa.

En otra modalidad, se proporcionan formas de dosificación del fármaco que comprenden un dispositivo recubierto entéricamente que aloja una formulación de la invención. En esta modalidad, el producto que contiene el fármaco que se describe anteriormente se recubre con un polímero entérico. Tal dispositivo no liberará ningún fármaco en el estómago y cuando el dispositivo alcanza el intestino, el polímero entérico se disuelve primero y solo después comienza la liberación del fármaco. La liberación del fármaco ocurre en una forma de liberación sostenida.

Los dispositivos recubiertos entéricamente, activados osmóticamente se pueden fabricar por medio del uso de materiales, métodos y equipos convencionales. Por ejemplo, dispositivos activados osmóticamente se pueden hacer al encapsular primero, en una cápsula blanda farmacéuticamente aceptable, una formulación líquida o semi-líquida de los compuestos de la invención como se describió previamente. Esta cápsula interior después se recubre con una composición de membrana semipermeable (que comprende, por ejemplo, acetato de celulosa y polietilenglicol 4000 en un solvente adecuado tal como una mezcla de cloruro de metileno-metanol), por ejemplo por medio del uso de una máquina de suspensión de aire, hasta que se forma un laminado suficientemente grueso, por ejemplo, alrededor de 0.05 mm. La cápsula laminada semipermeable se seca después por medio del uso de técnicas convencionales. Después, un orificio que tiene el diámetro deseado (por ejemplo, aproximadamente 0.99 mm) se proporciona a través de la pared de la cápsula laminada semipermeable, por medio del uso, por ejemplo, de perforado mecánico, perforado por láser, ruptura mecánica, o erosión de un elemento erosionable tal como un tapón de gelatina. El dispositivo activado osmóticamente puede después recubrirse entéricamente como se describió previamente. Para dispositivos activados osmóticamente que contienen preferentemente un portador sólido que un portador líquido o semi-sólido, la cápsula interior es opcional; esto es, la membrana semipermeable se puede formar directamente alrededor de la composición portador-fármaco. Sin embargo, los portadores preferidos para usar en la formulación que contiene el fármaco del dispositivo activado osmóticamente son soluciones, suspensiones, líquidos inmiscibles, emulsiones, fluidos coloidales, coloides, y aceites. Los portadores preferidos particularmente incluyen, pero sin limitarse a, aquellos usados para cápsulas recubiertas entéricamente que contienen formulaciones de fármaco líquidas o semisólidas.

Los recubrimientos de celulosa incluyen aquellos de acetato de ftalato de celulosa y trimelitato; copolímeros de ácido metacrílico, por ejemplo, copolímeros derivados de ácido metacrílico y ésteres de los mismos, que contienen al menos 40% de ácido metacrílico; y especialmente ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Los metilacrilatos incluyen aquellos de peso molecular por encima de 100,000 daltons basado en, por ejemplo metilacrilato y metilo o etil metilacrilato en una relación de aproximadamente 1:1. Los productos típicos incluyen Endragit L, por ejemplo L 100-55, comercializado por Rohm GmbH, Darmstadt, Alemania. Los ftalatos de acetato de celulosa típicos tienen un contenido de acetilo de 17-26% y un contenido de ftalato de 30-40% con una viscosidad de ca. 45-90 cP. Los trimelitatos de acetato de celulosa típicos tienen un contenido de acetilo de 17-26%, un contenido de trimelitilo de 25-35% con una viscosidad de ca. 15-20 cS. Un ejemplo de un trimelitato de acetato de celulosa es el producto comercializado CAT (Eastman Kodak Company, Estados Unidos). Los ftalatos de hidroxipropilmetilcelulosa típicamente tienen un peso molecular de 20,000 a 130,000 daltons, un contenido de hidroxipropilo de 5 a 10%, un contenido de metoxi de 18 a 24% y un contenido de ftalilo de 21 a 35%. Un ejemplo de un ftalato de acetato de celulosa es el producto comercializado CAP (Eastman Kodak, Rochester N.Y., Estados Unidos). Ejemplos de ftalatos de hidroxipropilmetilcelulosa son los productos comercializados que tienen un contenido de hidroxipropilo de 6-10%, un contenido de metoxi de 20-24%, un contenido de ftalilo de 21-27%, un peso molecular de aproximadamente 84,000 daltons, que se venden bajo la marca registrada HP50 y están disponibles a partir de Shin-Etsu Chemical Co. Ltd., Tokyo, Japón, y tienen un contenido de hidroxipropilo, un contenido de metoxilo, y un contenido de ftalilo de 5-9%, 18-22% y 27-35%, respectivamente, y un peso molecular de 78,000 daltons, conocidos bajo la marca registrada HP55 y disponibles a partir del mismo proveedor.

Los agentes terapéuticos se pueden proporcionar en cápsulas, recubiertas o no. El material de la cápsula puede ser duro o blando, y como se apreciará por aquellos con experiencia en la materia, típicamente comprende un compuesto insaboro, de fácil administración y soluble en agua tal como gelatina, almidón o un material celulósico. Las cápsulas están preferentemente selladas, tal como con bandas de gelatina o similares. Ver, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Décimo novena edición (Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1995), la cual describe los materiales y métodos para preparar productos farmacéuticos encapsulados.

Un producto que contiene agente(s) terapéutico(s) de la invención se puede configurar como un supositorio. Los agente(s) terapéutico(s) de la invención se pueden colocar en cualquier lugar dentro o encima del supositorio para afectar favorablemente la liberación relativa del agente(s) terapéutico. La naturaleza de la liberación puede ser de orden cero, primer orden, o sigmoidal según se desee.

Los supositorios son formas de dosificación sólidas de medicinas destinadas para la administración a través del recto. Los supositorios tiene una composición que se derrite, ablanda, o disuelve en la cavidad del cuerpo (alrededor de 98.6 °F) y así liberan el medicamento contenido en ellos. Las bases de los supositorios deben ser estables, no irritantes, químicamente inertes, y fisiológicamente inertes. Muchos supositorios disponibles comercialmente contienen materiales de base oleosas o grasas, tales como manteca de cacao, aceite de nuez de coco, aceite de almendra de palma, y aceite de palma, los cuales frecuentemente se derriten o deforman a temperatura ambiente y necesitan almacenamiento fresco y otras limitaciones de almacenamiento. La patente de los Estados Unidos Núm. 4,837,214 otorgada a Tanaka y col. describe una base de supositorio que comprende de 80 a 99 por ciento en peso de una grasa tipo láurico que tiene un valor de hidroxilo de 20 o menor y contiene glicéridos de ácidos grasos que tienen 8 a 18 átomos de carbono combinados con 1 a 20 por ciento en peso de diglicéridos de ácidos grasos (de los cuales el ácido erúico es un ejemplo). La vida en estante de estos tipos de supositorios es limitada debido a la degradación. Otras bases de supositorios contienen alcoholes, surfactantes, y

similares que elevan la temperatura de derretido pero pueden además llevar a una pobre absorción de la medicina y efectos colaterales debidos a la irritación de las membranas de la mucosa local (ver por ejemplo, Patente de los Estados Unidos Núm. 6,099,853 otorgada a Hartelendy y col., Patente de los Estados Unidos Núm. 4,999,342 otorgada a Ahmad y otros., y Patente de los Estados Unidos Núm. 4,765,978 otorgada a Abidi y col.).

La base usada en la composición farmacéutica de supositorio de esta invención incluye, generalmente, aceites y grasas que comprenden triglicéridos como componentes principales tales como manteca de cacao, grasa de palma, aceite de almendra de palma, aceite de nuez de coco, aceite de nuez de coco fraccionado, lardo y WITEPSOL®, ceras tales como lanolina y lanolina reducida; hidrocarburos tales como VASELINE®, escualeno, escualano y parafina líquida; ácidos grasos de cadena media a larga tal como ácido caprílico, ácido láurico, ácido esteárico y ácido oléico; alcoholes superiores tales como alcohol laurílico, cetanol y alcohol estearílico; ésteres de ácido graso tales como estearato de butilo y dilauril malonato; ésteres de ácido carboxílico de cadena media a larga de glicerina tales como trioleína y triestearina; ésteres de ácido carboxílico de glicerina-sustituidos tales como acetoacetato de glicerina; y polietilenglicoles y sus derivados tales como macrogol y cetomacrogol. Ellos se pueden usar ya sea individualmente o en combinación de dos o más. Si se desea, la composición de esta invención puede además incluir un agente de superficie-activo, un agente colorante, etc., que se usan ordinariamente en los supositorios.

La composición farmacéutica de esta invención se puede preparar al mezclar uniformemente cantidades predeterminadas del ingrediente activo, el auxiliar para la absorción y opcionalmente la base, etc. en un agitador o un molino triturador, si se requiere a una temperatura elevada. La composición resultante, puede formarse dentro de un supositorio en la unidad de dosificación formada, por ejemplo, al fundir la mezcla en un molde, o al conformarla dentro de una cápsula de gelatina por medio del uso de una máquina rellenaadora de cápsulas.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención además pueden administrarse como un aerosol nasal, gota nasal, suspensión, gel, ungüento, crema o polvo. La administración de una composición puede además incluir el uso de un tampón nasal o una esponja nasal que contiene una composición de la presente invención.

El sistema de suministro nasal que se puede usar con la presente invención puede tomar varias formas que incluyen preparaciones acuosas, preparaciones no acuosas y combinaciones de las mismas. Las preparaciones acuosas incluyen, por ejemplo, geles acuosos, suspensiones acuosas, dispersiones liposomales acuosas, emulsiones acuosas, microemulsiones acuosas y combinaciones de las mismas. Las preparaciones no acuosas incluyen, por ejemplo, geles no acuosos, suspensiones no acuosas, dispersiones liposomales no acuosas, emulsiones no acuosas, microemulsiones no acuosas y combinaciones de las mismas. Las diversas formas de sistemas de suministro nasal pueden incluir un amortiguador para mantener el pH, un agente espesante farmacéuticamente aceptable y un humectante. El pH del amortiguador se puede seleccionar para optimizar la absorción del agente(s) terapéutico a través de la mucosa nasal.

Con respecto a las formulaciones nasales no-acuosas, las formas adecuadas de agentes amortiguadores se pueden seleccionar de forma tal que cuando la formulación se suministra dentro de la cavidad nasal de un mamífero, los intervalos de pH seleccionados se alcanzan en ella a partir del contacto con, por ejemplo, una mucosa nasal. En la presente invención, el pH de las composiciones debe mantenerse de aproximadamente 2.0 a aproximadamente 6.0. Se prefiere que el pH de las composiciones sea uno que no cause una irritación significativa de la mucosa nasal de un receptor después de la administración.

La viscosidad de las composiciones de la presente invención se puede mantener a un nivel deseado por medio del uso de un agente espesante farmacéuticamente aceptable. Los agentes espesantes que se pueden usar de acuerdo con la presente invención incluyen metilo celulosa, goma xantana, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carbómero, alcohol polivinílico, alginatos, acacia, chitosanos y combinaciones de los mismos. La concentración del agente espesante dependerá del agente seleccionado y la viscosidad deseada. Tales agentes pueden además usarse en una formulación en polvo que se discutió anteriormente.

Las composiciones de la presente invención pueden además incluir un humectante para reducir o prevenir el secado de la membrana mucosa y prevenir la irritación de la misma. Los humectantes adecuados que se pueden usar en la presente invención incluyen sorbitol, aceite mineral, aceites vegetales y glicerina; agentes calmantes, acondicionadores de membrana; edulcorantes; y combinaciones de los mismos. La concentración del humectante en las presentes composiciones variará en dependencia del agente seleccionado.

Uno o más agentes terapéuticos se pueden incorporar al sistema de suministro nasal o cualquier otro sistema de suministro descrito en la presente descripción.

Una composición formulada para la administración tópica puede ser líquida o semi-sólida (que incluyen, por ejemplo, un gel, loción, emulsión, crema, ungüento, atomizador o aerosol) o se puede proporcionar en combinación con un portador "finito", por ejemplo, un material que no se extiende que retiene su forma, que incluye, por ejemplo, un parche, bioadhesivo, apósito o vendaje. Puede ser acuoso o no-acuoso; se puede formular como una solución, emulsión, dispersión, una suspensión o cualquier otra mezcla.

Modos importantes de administración incluyen la aplicación tópica a la piel, ojos o mucosa. Así, los vehículos típicos son aquellos adecuados para la aplicación farmacéutica o cosmética a las superficies del cuerpo. Las composiciones proporcionadas en la presente descripción se pueden aplicar tópicamente o localmente a varias áreas en el cuerpo de un paciente. Como se señaló anteriormente, las aplicaciones tópicas se refieren a aplicaciones al tejido de una superficie del cuerpo accesible, tal como, por ejemplo, la piel (el tegumento externo o cubierta) y la mucosa (superficies que producen, secretan y/o contienen mucus). Superficies mucosales ilustrativas incluyen la superficie mucosa de los ojos, boca (tales como los labios, lengua, encías, cachetes, sublingual y cielo de la boca), laringe, esófago, bronquios, pasajes nasales, vagina y recto/ano; en algunas modalidades, preferentemente la boca, laringe, esófago, vagina y recto/ano; en otras modalidades, preferentemente los ojos, laringe, esófago, bronquios, pasajes nasales, y vagina y recto/ano. Como se señaló anteriormente, aplicación local en la presente descripción, se refiere a la aplicación a un área interna discreta del cuerpo, tal como, por ejemplo, una articulación, área de tejido blando (tal como músculo, tendón, ligamentos, intraocular u otras áreas corporales internas), u otra área interna del cuerpo. Así, como se usa en la presente descripción, la aplicación local se refiere a aplicaciones a áreas discretas del cuerpo.

Con respecto a la administración tópica y/o local de las presentes composiciones, la eficacia deseada puede involucrar, por ejemplo, penetración de agente(s) terapéutico(s) de la invención dentro de la piel y/o tejidos para alcanzar sustancialmente un lugar hiperalérgico para proporcionar alivio del dolor deseable anti-hiperalérgico. La eficacia de las presentes composiciones puede ser aproximadamente la misma que la alcanzada, por ejemplo, con analgésicos opiáceos centrales. Pero, como se discute en detalles en la presente descripción, la eficacia alcanzada con agente(s) terapéutico(s) de la invención se obtiene preferentemente sin efectos no deseados que se asocian típicamente con opiáceos centrales que incluyen, por ejemplo, depresión respiratoria, sedación, y adicción, ya que se cree que los agente(s) terapéutico(s) de la invención no cruzan la barrera de sangre del cerebro.

Además en ciertas modalidades preferidas, que incluyen modalidades que involucran vehículos acuosos, las composiciones pueden además contener un glicol, que es, un compuesto que contiene dos o más grupos hidroxilo. Un glicol que se prefiere particularmente para usar en las composiciones es el propilenglicol. En estas modalidades preferidas, el glicol se incluye preferentemente en las composiciones en una concentración de desde mayor que 0 a aproximadamente 5 % en peso, basado en el peso total de la composición. Con mayor preferencia, las composiciones contienen de aproximadamente 0.1 a menos de aproximadamente 5 % en peso de un glicol, teniendo aún mayor preferencia de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2 % en peso. Aún con mayor preferencia, las composiciones contienen aproximadamente 1 % en peso de un glicol.

Para la administración interna local, tal como la administración intra-articular, las composiciones se formulan preferentemente como una solución o suspensión en un medio con base acuosa, tal como solución salina amortiguada isotónicamente o se combinan con un soporte biocompatible o bioadhesivo destinado para la administración interna.

Las lociones, las cuales, por ejemplo, pueden estar en forma de suspensión, dispersión o emulsión, contienen una concentración efectiva de uno o más compuestos. La concentración efectiva es preferentemente para suministrar una cantidad efectiva, típicamente a una concentración de entre aproximadamente 0.1-50% [en peso] o más de uno o más de los compuestos proporcionados en la presente descripción. Las lociones además contienen [en peso] desde 1% a 50% de un emoliente y el agua de balance, un amortiguador adecuado, y otros agentes como se describe anteriormente. Se puede usar cualquiera de los emolientes conocidos para aquellos expertos en la materia como adecuado para la aplicación a la piel humana. Estos incluyen, pero sin limitarse a, los siguientes: (a) aceites y ceras hidrocarburos, que incluyen aceite mineral, vaselina, parafina, cerasina, ozocerita, cera microcristalina, polietileno, y perhidroescualeno. b) Aceites de silicona, que incluyen dimetilpolisiloxanos, metilfenilpolisiloxanos, copolímeros de silicona-glicol solubles en agua y solubles en alcohol. (c) Grasas y aceites triglicéridos, que incluyen los derivados de fuentes vegetales, animal y marinas. Los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, aceite de ricino, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de hígado de bacalao, aceite de almendras, aceite de aguacate, aceite de palma, aceite de sésamo, y aceite de soja. (d) Ésteres de acetoglicérido, tales como monoglicéridos acetilados. (e) Glicéridos etoxilados, tal como monestearato de glicerilo etoxilado. (f) Alquil ésteres de ácidos grasos que tienen 10 a 20 átomos de carbono. Los metil, isopropil y butil ésteres de ácidos grasos son útiles en la presente. Los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, laurato de hexilo, laurato de isohexilo, palmitato de isohexilo, palmitato de isopropilo, miristato de isopropilo, oleato de decilo, oleato de isodecilo, estearato de hexadecilo, estearato de decilo, isoestearato de isopropilo, adipato de diisopropilo, adipato de diisohexilo, adipato de dihexildecilo, sebacato de diisopropilo, lactato de laurilo, lactato de miristilo, y lactato de cetilo. (g) Los alquencil ésteres de ácidos grasos que tienen 10 a 20 átomos de carbono. Ejemplos de los mismos incluyen, pero sin limitarse a, oleilo miristato, oleilo estearato, y oleilo oleato. (h) Ácidos grasos que tienen 9 a 22 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, ácido pelargónico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, isoesteárico, hidroxiesteárico, oleico, linoléico, ricinoleico, araquidónico, behénico, erúxico. (i) Alcoholes grasos que tienen 10 a 22 átomos de carbono, tales como, pero sin limitarse a, alcoholes de laurilo, miristilo, cetil, hexadecil, estearilo, isoestearilo, hidroxiestearilo, oleilo, ricinoleilo, behenilo, erucilo, y 2-octilo dodecilo. (j) Ésteres de alcoholes grasos, que incluyen, pero sin limitarse a alcoholes grasos etoxilados de 10 a 20 átomos de carbono, tales como,

pero sin limitarse a, los alcoholes de laurilo, cetil, estearilo, isoestearilo, oleílo, y colesterol que tienen unidos de 1 a 50 grupos de óxido de etileno o 1 a 50 grupos de óxido de propileno o mezclas de los mismos. (k) Éter-ésteres, tales como ésteres de ácidos grasos de alcoholes grasos etoxilados. (1) Lanolina y derivados, que incluyen, incluso, pero sin limitarse a, lanolina, aceite de lanolina, cera de lanolina, alcoholes de lanolina, ácidos grasos de lanolina, isopropil lanolato, lanolina etoxilada, alcoholes de lanolina etoxilada, colesterol etoxilado, alcoholes de lanolina propoxilados, lanolina acetilada, alcoholes de lanolina acetilada, alcoholes de lanolina linoleato, alcoholes de lanolina ricinoleato, acetato de alcoholes de lanolina ricinoleato, acetato de alcoholes-ésteres etoxilados, hidrogenólisis de lanolina, lanolina hidrogenada etoxilada, sorbitol lanolina etoxilada, y bases de absorción de lanolina líquida y semisólida. (m) alcoholes polihídricos y derivados de poliéter, que incluyen, pero sin limitarse a, propilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol [M.W. 2000-4000], glicoles de polioxietileno polioxipropileno, glicoles de polioxipropileno polioxietileno, glicerina, glicerina etoxilada, glicerina propoxilada, sorbitol, sorbitol etoxilado, hidroxipropilo sorbitol, polietilenglicol [M.W. 200-6000], glicoles de metoxi polietileno 350, 550, 750, 2000, 5000, poli(óxido de etileno) homopolímeros [M.W. 100,000-5,000,000], polialquilenglicoles y derivados, hexilenglicol (2-metil-2,4-pentanodiol), 1,3-butilenglicol, 1,2,6,-hexanotriol, etohexadiol USP (2-etil-1,3-hexanodiol), C.sub.15 - C.sub.18 glicol vecinal y polioxipropileno derivados de trimetilolpropano. (n) ésteres de alcohol polihídrico, que incluyen pero sin limitarse a, mono- y di-ésteres de ácido graso de etilenglicol, mono- y di-ésteres de ácido graso de dietilenglicol, polietilenglicol [M.W. 200-6000], mono- y di-ésteres de ácido graso, mono- y di-ésteres de ácido graso de propilenglicol, polipropilenglicol 2000 monooleato, polipropilenglicol 2000 monoestearato, monoestearato de propilenglicol etoxilado, mono- y di-ésteres de ácido graso de glicerilo, poli-ésteres de ácido graso de poliglicerina, monoestearato de glicerilo etoxilado, 1,3-butilenglicol monoestearato, diestearato de 1,3-butilenglicol, éster de ácido graso de polioxietileno poliol, éster de ácido graso de sorbitán, y éster de ácido graso de polioxietileno sorbitán. (o) Ésteres de cera, que incluyen pero sin limitarse a, cera de abejas, cera espermaceti, miristilo miristato, y estearato de estearilo y derivados de cera de abejas, que incluyen, pero sin limitarse a, cera de abejas de polioxietileno sorbitol, que son productos de reacción de la cera de abejas con sorbitol etoxilado de contenido variable de óxido de etileno que forma una mezcla de éter-ésteres. (p) Ceras vegetales, que incluyen, pero sin limitarse a, cera de carnauba y candelilla. (q) fosfolípidos, tales como lecitina y derivados. (r) Esteroles, que incluyen, pero sin limitarse a, colesterol y ésteres de ácido graso de colesterol. (s) Amidas, tales como amidas de ácido graso, amidas de ácido graso etoxiladas, y alcanolamidas de ácido graso sólidas.

Las lociones contienen preferentemente además [en peso] de 1% a 10%, con mayor preferencia de 2% a 5%, de un emulsionante. Los emulsionantes pueden ser no iónicos, aniónicos o catiónicos. Los ejemplos de emulsionantes no iónicos satisfactorios incluyen, pero sin limitarse a, alcoholes grasos con 10 a 20 átomos de carbono, alcoholes grasos con 10 a 20 átomos de carbono condensados con 2 a 20 moles de óxido de etileno u óxido de propileno, alquil fenoles con 6 a 12 átomos de carbono en la cadena alquilo condensado con 2 a 20 moles de óxido de etileno, mono- y di-ésteres de ácido graso de óxido de etileno, mono- y di-ésteres de ácido graso de etilenglicol donde la porción de ácido graso contiene de 10 a 20 átomos de carbono, dietilenglicol, polietileno glicoles de peso molecular 200 a 6000, propileno glicoles de peso molecular 200 a 3000, glicerina, sorbitol, sorbitán, polioxietileno sorbitol, polioxietileno sorbitán y ésteres de cera hidrófilos. Los emulsificantes aniónicos adecuados incluyen, pero sin limitarse a, los jabones de ácidos grasos, por ejemplo, jabones de sodio, potasio y trietanolamina, donde la porción de ácido graso contiene de 10 a 20 átomos de carbono. Otros emulsionantes aniónicos adecuados incluyen, pero sin limitarse a, metales alcalinos, alquil sulfatos de amonio o amonio sustituido, alquil arilsulfonatos, y alquil etoxi éter sulfonatos que tienen 10 a 30 átomos de carbono en la porción alquilo. Los sulfonatos de alquil etoxi éter contienen de 1 a 50 unidades de óxido de etileno. Entre los emulsificadores catiónicos satisfactorios están los compuestos de amonio cuaternario, morfolinio y piridinio. Ciertos emolientes descritos en párrafos precedentes además tienen propiedades emulsificantes. Cuando se formula una loción que contiene tal emoliente, no se necesita un emulsificador adicional, aunque se puede incluir en la composición.

El balance de la loción es agua o un alcohol de C<sub>2</sub> o C<sub>3</sub>, o una mezcla de agua y alcohol. Las lociones se formulan simplemente al mezclar todos los componentes juntos. Preferentemente el compuesto, tal como la loperamida, se disuelve, suspende o de cualquier otra forma se dispersa uniformemente en la mezcla.

Se pueden incluir otros componentes convencionales de tales lociones. Uno de tales aditivos es un agente espesante a un nivel de 1% a 10% en peso de la composición. Los ejemplos de agentes espesantes adecuados incluyen, pero sin limitarse a: polímeros de carboxipolimetileno reticulado, etil celulosa, polietileno glicoles, goma de tragacanto, goma karaya, gomas xantano y bentonita, hidroxietilo celulosa, e hidroxipropilcelulosa.

Las cremas pueden formularse para contener una concentración eficaz para suministrar una cantidad eficaz del(de los) agente(s) terapéutico(s) de la invención al tejido tratado, típicamente entre aproximadamente 0.1 %, preferentemente a más de 1% hasta y mayor que 50%, preferentemente entre aproximadamente 3% y 50%, con mayor preferencia entre aproximadamente 5% y 15% agente(s) terapéutico(s) de la invención. Las cremas contienen además de 5% a 50%, preferentemente de 10% a 25%, de un emoliente y el resto es agua u otro portador no tóxico adecuado, tal como un tampón isotónico. Los emolientes, como los descritos anteriormente para las lociones, pueden usarse además en las composiciones de crema. La crema puede contener además un emulsionante adecuado, como se describió anteriormente. El emulsionante se incluye en la composición a un nivel desde 3% a 50%, preferentemente de 5% a 20%.

Estas composiciones que se formulan como soluciones o suspensiones se pueden aplicar a la piel, o, se pueden formular como un aerosol o espuma y aplicarse a la piel como un aerosol. Las composiciones de aerosol típicamente contienen [en peso] de 25% a 80%, preferentemente de 30% a 50%, de un propulsor adecuado. Los ejemplos de estos propulsores son los hidrocarburos clorados, fluorados y clorofluorados de bajo peso molecular. El óxido nítrico, dióxido de carbono, butano, y propano, se usan además como gases propulsores. Estos propulsores se usan como se entiende en la materia en una cantidad y bajo una presión adecuada para expeler el contenido del recipiente.

Soluciones y suspensiones preparadas adecuadamente pueden además aplicarse tópicamente a los ojos y mucosa. Las soluciones, particularmente las destinadas a uso oftálmico, se pueden formular como soluciones isotónicas 0.01%-10%, pH aproximadamente 5-7, con sales adecuadas, y preferentemente contienen uno o más de los compuestos de la presente a una concentración de aproximadamente 0.1%, preferentemente mayor que 1%, hasta 50% o más. Las soluciones oftálmicas son conocidas [ver, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos núm. 5,116,868, que describe composiciones típicas de soluciones de irrigación oftálmicas y soluciones para aplicación tópica]. Tales soluciones, que tienen un pH ajustado a aproximadamente 7.4, contienen, por ejemplo, 90-100 mM cloruro sódico, 4-6 mM fosfato de potasio dibásico, 4-6 mM fosfato de sodio dibásico, 8-12 mM citrato sódico, 0.5-1.5 mM cloruro magnésico, 1.5-2.5 mM cloruro cálcico, 15-25 mM acetato sódico, 10-20 mM D.L.-sodio,  $\beta$ -hidroxibutirato y 5-5.5 mM glucosa.

Las composiciones en gel pueden formularse por la mezcla simple de un agente espesante adecuado a la solución previamente descrita o composiciones en suspensión. Los ejemplos de agentes espesantes adecuados se describieron previamente con respecto a las lociones.

Las composiciones gelificadas contienen una cantidad eficaz de agente(s) terapéutico(s) de la invención, típicamente a una concentración de entre aproximadamente 0.1-50% en peso o más de uno o más de los compuestos proporcionados en la presente descripción; de 5% a 75%, preferentemente de 10% a 50%, de un solvente orgánico como se describió previamente; de 0.5% a 20%, preferentemente de 1% a 10% del agente espesante; el balance es agua u otro portador acuoso o no acuoso, tal como, por ejemplo, un líquido orgánico, o una mezcla de portadores.

Las formulaciones se pueden construir y arreglar para crear niveles en plasma de estado estacionario. Las concentraciones de estado estacionario en plasma se pueden medir por medio del uso de técnicas de HPLC, como se conocen por aquellos expertos en la materia. El estado estacionario se alcanza cuando la velocidad de disponibilidad del fármaco es igual a la velocidad de eliminación del fármaco de la circulación. En escenarios terapéuticos típicos, el agente(s) terapéutico(s) de la invención se administrará a los pacientes ya sea en un régimen de dosificación periódica o con un régimen de infusión constante. La concentración del fármaco en el plasma tenderá a elevarse inmediatamente después del inicio de la administración y tenderá a caer en el tiempo según el fármaco se elimina de la circulación por medio de la distribución en células y tejidos, por el metabolismo o por excreción. El estado estacionario se obtendrá cuando la concentración promedio del fármaco permanezca constante en el tiempo. En el caso de la dosificación intermitente, el patrón del ciclo de concentración del fármaco se repite idénticamente en cada intervalo entre dosis con la concentración promedio que permanece constante. En el caso de la infusión constante, la concentración promedio del fármaco permanecerá constante con muy poca oscilación. El alcanzar el estado estacionario se determina por medio de la medición de la concentración del fármaco en plasma durante al menos un ciclo de dosificación de forma que uno puede verificar que el ciclo se repite idénticamente de dosis a dosis. Típicamente, en un régimen de dosificación intermitente, el mantenimiento del estado estacionario se puede verificar por la determinación de las concentraciones del fármaco en los puntos más bajos consecutivos de un ciclo, justo antes de la administración de otra dosis. En un régimen de infusión constante donde la oscilación en las concentraciones es baja, el estado estacionario se puede verificar por dos mediciones consecutivas del fármaco.

La Figura. 7 muestra un kit de acuerdo con la invención. El kit 10 incluye una vial 12 que contiene las tabletas opioides. El kit 10 además incluye un frasco 14 que contiene tabletas de S-MNTX que comprenden precipitados, algunas de las cuales están recubiertas entéricamente con material sensible al pH y algunas de las cuales se construyen y arreglan para liberar el S-MNTX inmediatamente en el estómago. El kit además incluye instrucciones 20 para administrar las tabletas a un sujeto que tiene diarrea o que tiene síntomas de diarrea. Las instrucciones incluyen marcas distintivas, por ejemplo escritura, que indica que el S-MNTX es puro S-MNTX libre de R-MNTX.

En algunos aspectos de la invención, el kit 10 puede incluir opcionalmente o alternativamente un frasco de preparación farmacéutica 16 y un frasco de diluyente de la preparación farmacéutica 18. El frasco que contiene el diluyente para la preparación farmacéutica es opcional. El frasco del diluyente contiene un diluyente tal como solución salina fisiológica para diluir lo que podría ser una solución concentrada o polvo liofilizado de S-MNTX. Las instrucciones pueden incluir instrucciones para mezclar una cantidad particular del diluyente con una cantidad particular de la preparación farmacéutica concentrada, por las cuales se prepara una formulación final para inyección o infusión. Las instrucciones 20 pueden incluir instrucciones para tratar un paciente con una cantidad eficaz de S-

MNTX. Además se entenderá que los recipientes que contienen las preparaciones, ya sea el recipiente una botella, un frasco con un tabique, una ampollita con un tabique, una bolsa de infusión, y similares, pueden contener marcas distintivas adicionales tales como marcas convencionales que cambian de color cuando las preparaciones se autoclavean o esterilizan de cualquier otra forma.

Esta invención no se limita en su aplicación a los detalles de construcción y el arreglo de componentes que se exponen en la siguiente descripción o se ilustran en los dibujos. La invención es capaz de otras modalidades y de ser practicada o de ser llevada a cabo en varias formas. Además, la fraseología y terminología usada en la presente descripción es para el propósito de la descripción y no debe verse como limitante. El uso de "que incluyen," "que comprende," o "que tiene," "que contiene", "que involucra", y variaciones de los mismos en la presente descripción, abarca los puntos enumerados después de eso así como temas adicionales.

### **Ejemplos**

Se probaron un número de diferentes vías sintéticas y protocolos para encontrar un método eficiente para la producción y purificación de S-MNTX. Una descripción de algunos de esos métodos se proporciona más abajo. Además se proporcionan los procedimientos para producir reactivos, intermediarios y materia prima.

#### **Ejemplo I**

**Desprotección de Oxidodona a Oximorfona.** La oximorfona se sintetizó a partir de oxidodona. La desprotección de oxidodona a oximorfona se realizó por medio del uso de condiciones previamente descritas en la literatura. (Iijima, I.; Minamikawa, J.; Jacobson, A. E.; Brossi, A.; Rice, K. C. J. Med. Chem, 1978, 21(4), 398.) Los rendimientos estaban en el intervalo de 58-64% con la purificación que consistió en la filtración a través de un tapón suave de gel de sílice para eliminar el materia inicial. La oximorfona purificada se usó para las reacciones de alquilación. Rendimientos de oximorfona de hasta 95% se obtuvieron sin purificación. Las purezas por HPLC de este material crudo fueron típicamente de aproximadamente 94%.

**Preparación de (Yodometil)ciclopropano.** El (Yodometil)ciclopropano se preparó a partir de (bromometil)ciclopropano a través de una reacción de Finkelstein. Los rendimientos típicos estaban en el intervalo de 68-70% y las purezas típicas fueron 89-95% (AUC) por GC, con el bromuro inicial como la única impureza mayoritaria.

**Alquilación directa de oximorfona.** La alquilación directa de oximorfona con yoduro de ciclopropilmetilo como el agente alquilante probó dar rendimientos productivos de S-MNTX. La vía se ilustra en la Figura 2. La alquilación directa de oximorfona se observó que procedió a casi 50% de conversión según se observó por HPLC (AUC), y se investigó más aun.

La oximorfona se combinó con yoduro de ciclopropilmetilo en NMP (10 vol) y se calentó a 70 °C. Los resultados se resumen más abajo en la Tabla 1. La descomposición del agente alquilante no consumió completamente el reactivo durante el tiempo de reacción y así no limitó a la reacción de proceder hasta su completamiento. Adicionalmente, la relación de oximorfona a S-MNTX mostró que la reacción procedió a casi 1:1 sin tener en cuenta el número de equivalentes de agente alquilante.

**Tabla 1: Investigación del efecto de los equivalentes de agente alquilante usados.**

Entrada	Yoduro de alquilo (Equiv)	composición de la reacción después de 16 horas a 70 °C (HPLC, AUC)		
		% Oximorfona	% S-MNTX	% Yoduro de alquilo
1	8	33	30	16
2	12	29	27	25
3	16	27	23	35
4	20	23	20	42
5	24	22	18	44

**Procedimiento de elaboración.** A partir de que se encontró que la presencia de NMP en el producto crudo prevenía la retención, se requirió un método para eliminarlo. Una mezcla de acetato de isopropilo y dioxano formó un sólido con apariencia de lana, ligeramente coloreado que eventualmente se convirtió en aceite. El uso de acetato de isopropilo y la mezcla de acetato de isopropilo/dioxano se compararon para determinar cuál fue más efectivo para eliminar el NMP. En cada caso, el producto y la materia prima se precipitaron a partir de la mezcla y el NMP permaneció en solución. El análisis del sobrenadante líquido y el material precipitado por HPLC no mostró diferencias significativas entre los dos.

**Purificación.** Una vez removido el NMP del producto, el residuo se sometió a cromatografía repetitiva secuencial de fase reversa por medio del uso de sistemas de cromatografía Biotage Flash, equipado con cartuchos C 18. La cromatografía inicial se llevó a cabo por medio del uso de 50% metanol acuoso que contenía 0.2% HBr como un modificador. El sistema de solvente se redujo incrementalmente en el contenido de metanol hasta que se estableció el 5% metanol acuoso. La cromatografía se repitió hasta que se aisló el S-MNTX a una pureza de 89% (AUC). El contraíón no se detectó por MS, pero se esperaba que hubiera una mezcla de yoduro y bromuro.

Con la elaboración y purificación definidos, la química se amplió y se sometieron 28 g de oxiconona•HCl al proceso. La primera etapa, demetilación, se llevó a cabo en una reacción por medio del uso del procedimiento descrito en la literatura y proporcionó 17 g de oximorfona, después de la recristalización a partir de etanol caliente (10 volúmenes). La segunda etapa se llevó a cabo en cinco reacciones iguales más pequeñas debido a limitaciones del equipo resultantes del tamaño y modo de calentamiento de los tubos de presión. Aunque se analizaron separadamente, las mezclas se combinaron para la elaboración y purificación después de que el análisis indicó una composición similar. La trituración del acetato de isopropilo procedió como se esperaba y el residuo precipitado se disolvió en 20% metanol acuoso que contenía 0.2% HBr y se purificó por cromatografía en un Biotage Flash 40s, equipado con un cartucho C18 y eluyó con 5% metanol acuoso que contenía 0.2% HBr. Las fracciones se analizaron por HPLC y las fracciones de composición similar se combinaron, separadas en purezas de <80%, 80-90%, y <90% (AUC). Las fracciones combinadas se concentraron y recromatografiaron en un Biotage Flash 75L, equipado con un cartucho C18. Este procedimiento cromatográfico se repitió para mejorar la pureza. Eventualmente se descubrió que el modificador HBr no era necesario y se eliminó del eluyente. Después de seis purificaciones cromatográficas, se aislaron casi 11 g de S-MNTX yoduro a aproximadamente 80% de pureza (AUC).

Se hizo evidente durante la concentración de las fracciones que ocurría alguna forma de descomposición y resultaba en un oscurecimiento significativo del producto. La descomposición se atribuyó al contraíón yoduro y, así, el material se pasó a través de una columna de intercambio aniónico para intercambiar el yoduro por bromuro. Una vez que se colectó el eluyente que contenía el producto, la concentración no pareció resultar en el oscurecimiento familiar y proporcionó un aceite amarillo. La cromatografía continuó, con la separación de las corrientes de producto por niveles de pureza (AUC por HPLC). Una vez que la mayor parte del material se mejoró a aproximadamente 90% de pureza, se llevó a cabo una cromatografía adicional por medio del uso de 2.5% metanol acuoso como el eluyente y eventualmente se mejoró la pureza de algún material a >95% (AUC).

Todas las corrientes de producto se combinaron y liofilizaron para proporcionar polvos de flujo libre, 741 mg de S-MNTX se aislaron a 95% de pureza, 2.5 g de S-MNTX se aislaron a 90% de pureza, y 1.0 g de S-MNTX se aisló a 79% de pureza (AUC). Las fracciones de oximorfona recuperadas se recogieron y recristalizaron a partir de etanol para proporcionar 2.4 g (>99% de pureza, AUC).

**Preparación de los reactivos.** En una serie de experimentos dirigidos a producir S-MNTX, se obtuvieron o hicieron las materias primas y reactivos como se describe más abajo. Se proporcionan además los datos de los equipos e instrumentación.

Todas las reacciones no acuosas se llevaron a cabo bajo nitrógeno seco. A menos que se señale de cualquier otra forma, los reactivos se adquirieron a partir de fuentes comerciales y se usaron como se recibieron. El espectro de resonancia magnética nuclear de protones se obtuvo en un espectrómetro Bruker Avance 300 a 300 MHz con el uso de tetrametilsilano como una referencia interna. El espectro de resonancia magnética nuclear de carbón se obtuvo en un espectrómetro Bruker Avance 300 a 75 MHz con el uso del pico de solvente como referencia. El espectro infrarrojo se obtuvo en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Spectrum 1000. El espectro de masa se obtuvo en un espectrómetro de masa Finnigan.

La cromatografía en capa fina (TLC) se llevó a cabo por medio del uso de placas de gel de sílice de 2.5 × 10 cm Analtech GF (25 micrones de grosor). La visualización de las placas de TLC se llevó a cabo por medio del uso de UV y una tinción con permanganato de potasio. El análisis de HPLC se llevó a cabo en un HPLC Varian ProStar controlado por el software Varian Star por medio del uso del método siguiente:

#### Método HPLC I:

##### [0224]

Columna:	Luna C18(2), 150 × 4.6 mm, 5 μ
Régimen de flujo:	1 ml/min
Detección:	UV @ 230 nm

Programa gradiente:

Tiempo (min)	%A	%B
0:00	95	5
8:00	65	35
12:00	35	65
15:00	0	100
16:00	95	5
18:00	95	5

Fase móvil A = 0.1 % TFA acuoso  
Fase móvil B = 0.1 % TFA Metanólico

#### Método HPLC II:

5 Condiciones y parámetros cromatográficos: Descripción de la columna analítica: Temperatura de la columna Phenomenex Inertsil ODS-3 150 x 4.6 mm, 5 µm: 50.0 °C Velocidad de flujo: 1.5 ml/min Volumen de inyección : 20 µL Longitud de onda de detección: 280 nm Fase móvil: A = Agua : MeOH : TFA (95:5:0.1%; v/v/v) B = Agua : MeOH: TFA (35:65:0.1%; v/v/v) Tiempo de Análisis: 50 min

10 Límite de cuantificación: 0.05%  
Límite de detección: 0.02%

#### Perfil del gradiente:

Tiempo (min)	%A	%B	Curva
0:00	100	0	Inicial
45	50	50	Lineal
48	100	0	Lineal
55	100	0	Retención

Fase móvil S (Agua : MeOH : TFA :: 95 : 5 : 0.1%, v/v/v)  
Fase móvil B (agua : MeOH : TFA :: 35 : 65 : 0.1%, v/v/v)  
MeOH = metanol TFA = ácido trifluoracético

15 La síntesis y purificación de S-MNTX se monitorearon por medio del uso del protocolo de HPLC anterior. El S-MNTX se distingue del R-MNTX por medio del uso de las condiciones de HPLC descritas. Se puede hacer R-MNTX auténtico para usar como un estándar por medio del uso del protocolo descrito en la presente descripción. En una

20 corrida típica de HPLC, S-MNTX eluye aproximadamente 0.5 minutos antes de que eluye R-MNTX. El tiempo de retención de S-MNTX es aproximadamente 9.3 minutos; el tiempo de retención de R-MNTX es aproximadamente 9.8 minutos.

25 **[0228]** El análisis de cromatografía gaseosa (GC) se llevó a cabo en un GC HP 5890 serie II controlado por el software HP 3365 ChemStation por medio del uso del siguiente método: Método GC: Columna: J&W Scientific DB-1, 30 m x 0.53 mm, 3 µ

30 Temp Inicial: 40 °C  
Tiempo Inicial: 10.00 min  
Velocidad: 20 °C/min  
Temp Final: 250 °C  
Temp Final: 2.00 min  
Temp del Inyector : 250 °C  
35 Detector: ionización de llama

**Reacción de alquilación típica.** El sustrato se cargó a un frasco de 250-ml Parr junto con 10 volúmenes de agente alquilante. Si se usó dimetilo formamida (DMF) o NMP como un cosolvente, se añadieron 2.5 volúmenes. El frasco se colocó en un agitador Parr (cerrado el tanque de hidrógeno) y se calentó a la temperatura de reacción con

agitación bajo presión. Las reacciones que se vieron típicamente durante la reacción fueron de 10-15 psi. La reacción se muestreó periódicamente y se analizó por MS y HPLC para determinar la extensión de la reacción y la naturaleza del producto. Al final de la reacción, la mezcla se transfirió a un frasco de fondo redondo con metanol y se eliminaron los volátiles. El residuo entonces se cromatografió en gel de sílice y eluyó con 90:10:0.1 cloruro de metileno/metanol/hidróxido amónico.

**Preparación de la columna de intercambio iónico.** La resina AG 1-X8 (Bio-Rad, de calidad analítica, malla 100-200, forma cloruro) se empacó en una columna de cristal (50 mm × 200 mm) y se lavó con 1 N HBr (1 l, preparado con agua deionizada (DI)). La columna se lavó con agua DI (aproximadamente 10 l) hasta que el eluyente alcanzó un pH de 6-7.

**Preparación de S-MNTX.** Se combinaron dentro de cinco tubos de presión de 25-ml con cierre de rosca oximorfona (3.6 g, 11.9 mmol), yoduro de ciclopropilmetilo (17.39 g, 95.6 mmol), y N-metilo pirrolidona (3.6 ml). Los tubos se sellaron con tapas de rosca de teflón y se colocaron en un bloque de reactor de 6-pozos, precalentado a 70 °C. Después de 24 h, las reacciones fueron visiblemente bifásicas, y el análisis de HPLC, que muestreó ambas fases sólida y líquida, mostró que la reacción procedió hasta aproximadamente 50% de conversión. Se discontinuó el calentamiento y las cinco muestras de reacción se transfirieron a un frasco de fondo redondo de 1-L, por medio del uso de metanol para transferir las mezclas y enjuagar los tubos. Se eliminó el metanol bajo presión reducida y la solución NMP resultante se trató con acetato de isopropilo (900 ml), lo cual resultó en ambos precipitados sólido y líquido. El aceite se agitó con una espátula para proporcionar un sólido pegajoso. El líquido sobrenadante se decantó del sólido en un filtro de papel acanalado. El sólido recogido en el papel de filtro se combinó con el sólido original, por medio del uso de metanol para auxiliar la recuperación. La solución resultante se concentró a un aceite oscuro viscoso. El aceite se disolvió en 20% metanol acuoso que contenía 0.2% HBr (20 ml) y se purificó por cromatografía en un Biotage Flash 75L equipado con un cartucho C18. Las fracciones se analizaron por HPLC en una columna Luna C18(2) (4 × 20 mm) y las fracciones producto se combinaron y concentraron. El producto resultante "purificado" se disolvió en agua DI (aproximadamente 20 ml) y la cromatografía se repitió, con la repetición del proceso hasta que la pureza se mejorara a aproximadamente 70% (AUC). El producto aproximadamente 70% puro (aproximadamente 18 g) se disolvió en agua DI (20 ml) y se pasó a través de una columna de resina de intercambio aniónico AG 1-X8 y se convirtió a la forma bromuro (ver procedimiento adicional) (5 × 25 cm). La columna se eluyó con agua DI hasta que no se detectó MNTX en la corriente eluida. La solución acuosa se concentró y el residuo se disolvió en agua DI (10 ml), que se purificó por cromatografía más aun por medio del uso del sistema Biotage Flash 75L equipado con un cartucho C18 y eluyó con 5% metanol acuoso. Las fracciones se analizaron por HPLC con una columna Luna C18(2) (4.6 × 150 mm) y la corriente de producto se dividió en cuatro corrientes basadas en la pureza (AUC); >90%, 50-90% con impurezas rápidas, 50-90% con impurezas lentas, y <50%. El material menos puro se recicló a través de la cromatografía para mejorar la pureza, que finalmente resultó en 3.0 g de S-MNTX que fue 90% puro (AUC). Las fracciones menos puras se purificaron por cromatografía para proporcionar aproximadamente 1 g de material 90% puro, que se combinó con 1.0 g del material 90% puro previamente aislado y purificado por cromatografía en un Biotage Flash 75L equipado con un cartucho C18 y eluido con 2.5% metanol acuoso. La cromatografía se repitió para mejorar la pureza hasta que se alcanzó >95% (AUC). Al concluir, la corriente de producto se liofilizó a partir del agua para proporcionar 741 mg de S-MNTX a 95.6% de pureza (AUC); 2.54 g de S-MNTX a 90% de pureza (AUC); y 1.08 g de S-MNTX a 79% de pureza (AUC).

La Figura 3 proporciona un espectro de NMR de protones del S-MNTX que se produjo por este método. La Figura 4 Proporciona un espectro infrarrojo del producto S-MNTX. La Figura 5 Proporciona un cromatograma HPLC del producto S-MNTX. La Figura 6 Proporciona un espectrograma de masa del producto S-MNTX. Estos datos analíticos identifican el estereoisómero "S" de MNTX a una pureza mayor que 95%.

## Ejemplo II

### Optimización de la síntesis y purificación de S-MNTX

**Preparación de la columna de intercambio iónico.** La resina AG 1-X8 (Bio-Rad, de calidad analítica, malla 100-200, forma cloruro, 50 en peso equiv) se empacó en una columna de cristal y se lavó con HBr 1 N (aproximadamente 100 vol, preparado con agua DI). La columna se lavó con agua DI hasta que el eluyente alcanzó un pH de 6-7.

**Preparación de S-MNTX.** Un frasco 250-ml, encamisado, de tres cuellos se cargó con oximorfona (5.0 g, 16.6 mmol), NMP (5 ml) y alambre de cobre (1.2 g, cortado en piezas de 3-4 mm). El frasco se envolvió en papel de aluminio y se conectó a un calentador/enfriador pre-equilibrado fijado a 70 °C. El yoduro ciclopropilmetilo (24.16 g, 132.7 mmol) se añadió a la mezcla y la reacción se agitó por 20 h. El análisis de una alícuota de reacción por HPLC reveló una relación 1:1 de 2:3. La mezcla de reacción se transfirió a un frasco Erlenmeyer que contenía IPAc (250 ml) que se agitó vigorosamente con un agitador mecánico por encima. Después de que el material oleoso solidificó, el sólido se filtró y se transfirió de vuelta a dentro del frasco; el filtrado se analizó por HPLC y se descartó. Los residuos sólidos combinados se disolvieron en metanol acuoso y se filtraron a través de una columna de resina de intercambio iónico (Bio-Rad AG 1-X8, 50 en peso equiv, convertidos a la forma bromuro). La columna se eluyó con

agua DI y se enjuagó hasta que no se detectara ningún material activo a la UV (254 nm). La solución acuosa resultante se concentró y el residuo se disolvió en IPA (5 vol) con una mínima cantidad de metanol para alcanzar solución. El solvente se despojó para remover los rastros de agua y el sólido resultante se disolvió en metanol caliente (3 vol a aproximadamente 50 °C). Se añadió una mezcla a temperatura ambiente de cloruro de metileno/alcohol isopropílico (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/IPA) (6 vol/1 vol) y la solución resultante se dejó bajo condiciones ambiente hasta que comenzó la cristalización. La mezcla se mantuvo después en un congelador a -20 °C por 2 días. El sólido se recogió por filtración y proporcionó 2.8 g de una mezcla casi 1:1 de **2** y **S-MNTX**. El sólido se recrystalizó a partir de metanol caliente (MeOH) (3 vol a aproximadamente 50 °C) por la adición de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/IPA (6 vol/1 vol), y se dejó que la mezcla se enfriara. El sólido aislado (2.1 g, 29% basado en el peso) se encontró que era 94.1% pura (AUC) por análisis HPLC.

**Purification de S-MNTX.** Los lotes de S-MNTX de pureza >94% (AUC) se combinaron y se sometieron al procedimiento de recrystalización de disolver en metanol caliente (3 vol a aproximadamente 50 °C) y después añadir una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/IPA (6 vol/1 vol). La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido se recogió por filtración. Cuatro repeticiones se requirieron para mejorar la pureza de S-MNTX de 94% a >99% y la recuperación de masa total fue de 60%. En total, se purificaron 8.80 g de S-MNTX a 99.8%(AUC) según se determinó por análisis de HPLC. El NMR <sup>1</sup>H, NMR <sup>13</sup>C, y espectro de MS fueron consistentes con la estructura asignada. Karl Fischer Análisis (KF): 4.7% agua; Anal. Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>BrNO<sub>4</sub>: C, 57.80; H, 6.01; N, 3.21; Br, 18.31. Encontrado: C, 54.58; H, 6.10; N, 2.82; Br, 16.37.

### Ejemplo III

#### Unión al receptor opiáceo de (S)-N-metilnaltrexona

Se realizan ensayos de unión de radioligandos para determinar la especificidad de unión de S-N-metilnaltrexona por los receptores opiáceos μ-, κ-, y δ- por medio del uso de métodos adaptados a partir de la literatura científica (Simonin, F y otros 1994, Mol. Pharmacol 46:1015-1021; Maguire, P. y otros 1992, Eur. J. Pharmacol. 213:219-225; Simonin, F. y otros PNAS Estados Unidos 92(15):1431-1437; Wang, JB 1994,. FEBS Lett 338:217-222).

Se mostró que S-MNTX se unió a los receptores humanos recombinantes opioides mu con una Ki= 0.198 μM; se unió a los receptores humanos recombinantes opioides kappa con Ki=1.76 μM, y no se unió a los receptores humanos recombinantes opioides delta.

### Ejemplo IV

#### Farmacología in vitro de S-MNTX: Bioensayo del receptor μ (mu, MOP)

**Condiciones Experimentales. Segmentos** de ileon terminal de conejillo de indias se suspendieron en baños de órganos de 20-ml llenos con una solución de sal fisiológica oxigenada (95 % O<sub>2</sub> y 5 % CO<sub>2</sub>) y pre-calentada (37°C) de la siguiente composición (en mM): NaCl 118.0, KCl 4.7, MgSO<sub>4</sub> 1.2, CaCl<sub>2</sub> 2.5, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2, NaHCO<sub>3</sub> 25.0 y glucosa 11.0 (pH 7.4). Las condiciones experimentales adicionales fueron como se describe en Hutchinson y otros. (1975) Brit. J. Pharmacol., 55 : 541-546.

Indometacina (1 μM), nor-binaltorfimina (0.01 μM), metisergida (1 μM), ondansetrón (10 μM) y GR113808 (0.1 μM) estuvieron además presentes a lo largo del experimento para prevenir la liberación de prostanoïdes y bloquear los receptores k-opioides, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub> y 5-HT<sub>4</sub>, respectivamente. Los tejidos se conectaron para forzar a los transductores para registros de la tensión isométrica. Ellos se estiraron hasta una tensión en reposo de 1 g después se dejaron equilibrar por 60 min tiempo durante el cual se lavaron repetidamente y la tensión se reajustó. Después de eso, se estimularon eléctricamente con pulsos de mínima intensidad para desencadenar contracciones máximas y duración de 1 ms, suministradas a 0.1 Hz por un estimulador de corriente constante. Los experimentos se llevaron a cabo por medio del uso de un sistema de órgano aislados semi-automático que posee ocho baños de órganos, con adquisición de datos multicanal.

#### Protocolos experimentales

**Prueba para actividad agonista.** Los tejidos se expusieron a una concentración submáxima del agonista de referencia DAMGO (0.1 μM) para verificar la respuesta y obtener una respuesta control. A continuación de lavados extensivos y recuperación de las contracciones espasmódicas, los tejidos se expusieron a concentraciones crecientes de S-MNTX o el mismo agonista. Las diferentes concentraciones se añadieron acumulativamente y cada una se dejó en contacto con el tejido hasta que se obtuvo una respuesta estable o por un máximo de 15 min. Si se obtenía una respuesta tipo agonista (inhibición de las contracciones espasmódicas), se probaba el antagonista de referencia naloxona (0.1 μM) contra la concentración más alta de S-MNTX para confirmar el involucramiento de los receptores μ en esta respuesta.

**Prueba para actividad antagonista.** Los tejidos se expusieron a una concentración submáxima del agonista de

referencia DAMGO (0.1  $\mu$ M) para obtener una respuesta control. Después de la estabilización de la respuesta inducida por DAMGO, se añadieron concentraciones crecientes de S-MNTX o el antagonista de referencia naloxona acumulativamente. Cada concentración se dejó en contacto con el tejido hasta que se obtuvo una respuesta estable o por un máximo de 15 min. Si ocurría, una inhibición de la respuesta inducida por DAMGO por S-MNTX indicaba una actividad antagonista en los receptores  $\mu$ .

**Análisis y expresión de resultados.** Los parámetros medidos fueron el cambio máximo en la amplitud de las contracciones espasmódicas evocadas eléctricamente inducidas por cada concentración de compuesto. Los resultados se expresan como un por ciento de la respuesta control a DAMGO (valores promedio). El valor de EC<sub>50</sub> (concentración que produce la mitad de la respuesta máxima) o el valor de IC<sub>50</sub> (concentración que causa la mitad de la inhibición máxima de la respuesta a DAMGO) se determinaron por análisis de regresión lineal de las curvas de concentración-respuesta.

**Resultados.** El efecto de S-MNTX investigado de 1.0E-08 M a 1.0E-04 M para actividades agonistas y antagonistas en los receptores  $\mu$ -opioides en el bioensayo de íleon de conejillo de indias se presentan en la Tabla IV.1 donde además se informan aquellos de los compuestos de referencia. Los valores de EC<sub>50</sub> e IC<sub>50</sub> determinados para S-MNTX se indican en la Tabla IV.2.

En el íleo del conejillo de indias campo-estimulado, el agonista de receptor  $\mu$  DAMGO indujo una disminución dependiente de la concentración en la amplitud de las contracciones espasmódicas que se revirtió por el antagonista naloxona en una manera dependiente de la concentración.

En los tejidos no tratados, S-MNTX además causó una disminución dependiente de la concentración y sensitiva a la naloxona en la amplitud de las contracciones espasmódicas. En los tejidos previamente deprimidos con DAMGO, S-MNTX no produjo ninguna recuperación en la amplitud de las contracciones espasmódicas sino causó aun más disminución.

Estos resultados indican que S-MNTX se comporta como un agonista a los receptores  $\mu$ -opioides, en este tejido.

**Tabla IV.1**

<b>Efectos de S-MNTX evaluado por actividades agonista y antagonista a los receptores <math>\mu</math>-opioides en el íleon de conejillo de indias</b>											
<b><u>Evaluación de la actividad agonista</u></b>											
Compuestos	Respuesta control a DAMGO (1.0E-07M)	Respuestas a concentraciones crecientes de los compuestos (M)								+ naloxona (1.0E-07 M)	
		1.0E-08	3.0E-08	1.0E-07	3.0E-07	1.0E-06	3.0E-06	1.0E-05	3.0E-05	1.0E-04	-1.0E04 M
<b>S-MNTX</b>	100	0	0	5	16	35	59	92	109	109	17
		1.0E-09			1.0E-08		1.0E-07			1.0E-07	
DAMGO	100	12			49		99			3	
<b><u>Evaluación de la actividad antagonista</u></b>											
Compuestos	Respuesta control a DAMGO (1.0E-07 M)	Respuestas a DAMGO (1.0E-07 M) en presencia de concentraciones crecientes de los compuestos (M)									
		1.0E-08	3.0E-08	1.0E-07	3.0E-07	1.0E-06	3.0E-06	1.0E-05	3.0E-05	1.0E-04	
<b>S-MNTX</b>	100	100	100	100	100	100	102	105	109	110	
		5.0E-09			2.0E-08			1.0E-07			
naloxona	100	83			43			- 7			

Los resultados se expresan como un por ciento de la respuesta control a DAMGO (disminución en la amplitud de las contracciones espasmódicas) (valores promedio; n=2)

Tabla IV. 2

Valores EC <sub>50</sub> e IC <sub>50</sub> determinados para S-MNTX en el receptor $\mu$ -opioides en el íleon de conejillo de indias		
Compuesto	Actividad agonista	Actividad antagonista
	valor EC <sub>50</sub>	Valor IC <sub>50</sub>
<b>S-MNTX</b>	-2.0E06 M	Sin actividad antagonista

## Ejemplo V

5

## Efecto de S-N-Metilnaltrexona sobre el tránsito intestinal en ratas.

10

El efecto de S-N-metilnaltrexona (pureza- 99.81% S-N-metilnaltrexona; 0.19% oximorfona; R-MNTX no detectable), tan bien como una auténtica fuente de R-MNTX (pureza 99.9%), en la inhibición inducida por la morfina del tránsito intestinal en ratas se determinó por medio del uso de métodos descritos en A. F. Green, *Br. J. Pharmacol.* 14: 26-34, 1959; L. B. Witkin, C. F. y otros *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 133: 400-408, 1961; D. E. Gmerek, y col. *J. Pharmacol. Exptl. Ther.* 236: 8-13, 1986; y O. Yamamoto y col. *Neurogastroenterol. Motil.* 10: 523-532, 1998.

15

S-MNTX o R-MNTX se administraron subcutáneamente a ratas (Cri:CD®(SD)BR; 5-8 semanas de edad; 180-250 gms en peso) a concentraciones de 1.0, 3.0, o 10.0 mg/kg. Un grupo control de ratas recibió 2 ml/kg de 0.9% solución salina (n=10). Después de 15 minutos, las ratas se inyectaron subcutáneamente con solución salina (1ml/kg) o morfina (3 mg/kg). Una suspensión de 10% de carbón activado en 0.25% metilcelulosa se administró oralmente a 10 ml/kg a las ratas 20 minutos ( $\pm 2$  minutos) después de la dosis subcutánea de morfina o solución salina. Las ratas se sometieron a eutanasia 25 minutos ( $\pm 3$  minutos) después de recibir el carbón y se retiraron los intestinos y se estiraron ligeramente en papel húmedo junto a una regla. Se midió el intestino delgado desde el esfínter pilórico hasta el ciego y la distancia recorrida por el carbón como una fracción de la longitud se evaluó para cada rata.

20

Se determinaron los efectos estadísticamente significativos por ANOVA con la prueba de comparación múltiple Tukey HSD. Las diferencias con valores  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativas.

25

Los valores de la movilidad del carbón se expresaron como un por ciento de efecto y se calcularon de la siguiente forma: La distancia individual recorrida por el carbón en centímetros se dividió por la longitud total del intestino en centímetros (esfínter pilórico al ciego) para cada rata. Se calcularon los valores promedio para cada grupo, y el por ciento de efecto se calculó por medio del uso de la siguiente fórmula:

30

$$\% \text{ Efecto} = \frac{(\text{valor prom. para controles}) - (\text{valor prom. para tratados})}{\text{valor prom. para controles}} \times 100$$

## Resultados

35

Los resultados del estudio del tránsito GI se muestran en la Tabla 1. La morfina, que se conoce afecta ambos receptores opioides centrales y periféricos, disminuye la motilidad como se reporta en la literatura. R-MNTX, un antagonista del receptor opioide mu periféricamente selectivo, no tuvo efecto en el tránsito GI cuando se administró solo. R-MNTX administrado antes de la morfina revierte el efecto de enlentecimiento GI de la morfina como se esperaría de un antagonista opioide. La actividad antagonista de R-MNTX sobre la morfina fue dependiente de la dosis, con una reversión parcial a 1 mg/kg y reversión a 3 o 10 mg/kg al grado que el tránsito GI regresó a valores que no eran estadísticamente diferentes de los valores control. En contraste a la actividad antagonista de R-MNTX, S-MNTX tuvo actividad agonista cuando se usó solo, es decir resulta una motilidad GI disminuida como se refleja en una disminución estadísticamente significativa del tránsito GI. La actividad agonista de S-MNTX en disminuir la motilidad GI fue inclusive más pronunciada por medio del uso de S-MNTX y morfina en combinación. La combinación de S-MNTX + morfina tuvo un dramático efecto agonista sinérgico en disminuir la motilidad GI a niveles no observados por medio del uso de cada compuesto solo. La actividad agonista de S-MNTX se manifestó como un enlentecimiento del tránsito GI cuando se administró él solo y además por un incremento en el efecto inhibitorio de la morfina cuando los dos agentes se usaron en combinación.

40

45

Tabla 1

Efecto de S-MNTX en la motilidad GI		
Tratamiento	Motilidad promedio	por ciento de disminución
solución salina + solución salina	0.606	-
solución salina + Morfina	0.407*	33%
R-MNTX 10mg/kg + solución salina	0.572	6%
R-MNTX 1mg/kg + Morfina	0.463 *	24%
R-MNTX 3mg/kg + Morfina	0.558	8%
R-MNTX 10mg/kg+ Morfina	0.557	8%
S-MNTX 10mg/kg + solución salina	0.476*	21%
S-MNTX 1mg/kg + Morfina	0.281 *	54%
S-MNTX 3mg/kg + Morfina	0.258*	57%
S-MNTX 10mg/kg + Morfina	0.122*	80%
Vía – sc Dosis de morfina = 3 mg/kg Motilidad promedio - relación de longitud del tránsito de carbón/longitud total del intestino *Cambio estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ) cuando se compara con el grupo de vehículo		

## Ejemplo VI

5

## Prueba de actividad anti-diarreica.

(a) Prueba de aceite de ricino en Ratas [ver, por ejemplo, Niemegeers y otros (1972) *Arzneim Forsch* 22:516-518; Patentes de Estados Unidos núms. 4,867,979; 4,990,521; 4,824,853]

10

Las ratas se dejan en ayunas durante la noche. Cada animal se trata intravenosamente con la dosis deseada del compuesto a probar. Una hora después de esto los animales reciben 1 ml de aceite de ricino oralmente. Cada animal se mantiene en una jaula individual y aproximadamente 2 horas después del tratamiento con aceite de ricino, cada animal se evalúa por la presencia o ausencia de diarrea. Los valores de la ED<sub>50</sub> se determinan como aquella dosis en mg/kg de peso corporal a la cual no se presenta diarrea en el 50% de los animales probados.

15

Por ejemplo, ratas hembras Wistar (230-250 g peso corporal) se dejan en ayunas durante la noche y en la mañana cada animal se trata oralmente con un nivel de dosis del compuesto a probar. Una hora después de esto los animales reciben 1 ml de aceite de ricino oralmente. Cada animal se mantiene en una jaula individual. A diferentes intervalos de tiempo seleccionados (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 6 y 8 hrs) después del tratamiento con aceite de ricino, se observa la presencia o ausencia de diarrea. En más del 95% de 500 animales control, se observa diarrea severa 1 hora después del tratamiento con aceite de ricino. Por medio del uso de este criterio todo-o-nada, ocurre un efecto significativamente positivo con los compuestos probados si no se observa diarrea 1 hora después del tratamiento con aceite de ricino. Se usan un mínimo de 5 niveles de dosis por fármaco, cada nivel de dosis se da a 10 ratas en diez días diferentes. Los valores de la ED<sub>50</sub>, es decir, el nivel de dosis al cual tal efecto se observa en el 50% de los animales, para los compuestos, tal como los compuestos de fórmula (II), generalmente están en el intervalo de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 10 mg/kg.

25

(b) Prueba del aceite de ricino en ratones [Ver, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos Núm. 4,326,075]

30

Los grupos de ratones se dosifican oralmente con los compuestos de prueba y media hora más tarde se le da a todos los ratones 0.3 ml de aceite de ricino. Tres horas después de la administración del aceite de ricino todos los ratones se comprueban por diarrea y la dosis del compuesto de prueba que protege al 50% de los ratones de la diarrea es la dosis ED<sub>50</sub>.

35

(c) Prueba del aceite de ricino [Ver, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos Núm. 4,990,521]

(d) Antagonismo de la diarrea inducida por PGE<sub>2</sub> en ratones

Ratas, tales como ratas hembras Wistar u otra cepa de laboratorio, se dejan en ayunas durante la noche. Cada animal se trata oralmente con un nivel de dosis del compuesto de prueba. Una hora después de esto, se da al

animal una cantidad, típicamente 1 ml, de aceite de ricino oralmente, cada animal se mantiene en una jaula individual y 1 hora después del tratamiento con aceite de ricino, se observa la presencia o ausencia de diarrea. Los valores de ED<sub>50</sub> se determinan como aquella dosis en mg/kg peso corporal a la cual no se presenta diarrea en el 50% de los animales tratados. La actividad anti-diarreica se puede determinar al evaluar el efecto de un compuesto como un antagonista de la diarrea inducida por PGE<sub>2</sub> en ratones [ver, por ejemplo, Dajani y otros. 1975) European Jour. Pharmacol. 34:105-113; y Dajani y otros (1977) J. Pharmacol. Exp. Ther. 203:512-526; ver, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos. núm. 4,870,084]. Este método provoca diarrea fiablemente en ratones no tratados de ninguna otra forma en 15 minutos. Los animales que se pre-tratan con el agente de prueba en los cuales no se produce diarrea se consideran protegidos por el agente de prueba. Los efectos de estreñimiento del agente de prueba se miden como una respuesta "todo o nada" , y la diarrea se define como deposiciones acuosas no formadas, muy diferentes de la materia fecal normal, la cual tiene bolos bien formados, y es firme y relativamente seca.

Se usan ratones estándar de laboratorio, tales como ratones albinos de la cepa Charles River CD-1. Ellos se mantienen típicamente en jaulas de grupo. El intervalo de peso de los animales cuando se probaron está entre 20-25 g. La comida para ratas granulada está disponible libremente hasta 18 horas antes de la prueba, tiempo al cual la comida se retira. Los animales se pesan y marcan para su identificación. Se usan normalmente cinco animales en cada grupo de tratamiento con el fármaco y se comparan con los controles. Los ratones que pesan 20-25 g se alojan en jaulas de grupo, y se dejan en ayunas durante la noche antes de la prueba. El agua está disponible. Los animales se retan con PGE<sub>2</sub> [0.32 mg/kg i.p. en 5% ETOH] una hora después del tratamiento con el fármaco de prueba, e inmediatamente se colocan individualmente, por ejemplo, en cajas de acrílico transparentes. Una hoja de cartulina desechable en el fondo de la caja se comprueba para diarrea sobre la base de todo o nada al final de los 15 minutos.

## Ejemplo VII

### Actividad analgésica de S-MNTX en modelos de dolor

Los siguientes modelos de dolor son útiles para determinar la actividad analgésica de S-MNTX.

#### 1. Ensayo de contorsiones al ácido acético en ratones

Los ratones (CD-1, machos) se pesan y colocan en cuadrados individuales. El artículo de prueba o control se administran y después del tiempo de absorción adecuado, se administra la solución de ácido acético intraperitonealmente. Diez minutos después de la inyección i.p. de ácido acético, el número de contorsiones se registran por un período de 5 minutos.

Se registra el número total de contorsiones por cada ratón. El número promedio de contracciones para el control y cada grupo de artículo de prueba se comparan por medio del uso de una ANOVA seguido por una prueba de comparación múltiple relevante y se calcula el por ciento de inhibición.

#### 2. Ensayo de contorsión a la fenilquinona (PPQ)

Los ratones (CD-1, machos) se pesan y colocan en cuadrados individuales. El artículo de prueba o control se administran y después de un tiempo de absorción apropiado, la solución PPQ (0.02% solución acuosa) se administra intraperitonealmente. Cada animal se observa de cerca durante diez minutos por muestras de contorsiones.

Se registra el número total de contorsiones por cada ratón. El número promedio de contracciones para el control y cada grupo de artículo de prueba se comparan por medio del uso de una ANOVA seguido por una prueba de comparación múltiple relevante y se calcula el por ciento de inhibición.

#### 3. Ensayo Randall-Selitto en ratas

El propósito de este ensayo es determinar el efecto de los artículos de prueba sobre el umbral del dolor en ratas.

A continuación del ayuno durante la noche, las ratas se colocan en grupos de diez. Se usan veinte ratas como controles de vehículo. Las ratas después se inyectan secuencialmente con una suspensión al 20% de levadura de Brewer en la superficie plantar de la pata trasera izquierda. Dos horas más tarde las ratas se administran el artículo de prueba, el fármaco de referencia, o el control de vehículo. Una hora después de la administración de la dosis, el umbral del dolor de la pata inflamada y la no-inflamada se miden por un "medidor de analgesia" que ejerce una fuerza que aumenta a una velocidad constante a lo largo de una escala lineal.

Se calculan el umbral del grupo control y la desviación estándar para la pata inflamada y la no inflamada. Las ratas en el grupo del artículo de prueba y en el grupo de referencia se consideran protegidas si el umbral de dolor individual excede el umbral promedio del grupo control por dos desviaciones estándar del promedio.

**4. Ensayo de analgesia de placa caliente.**

Cada ratón (CD-1, machos) sirve como su propio control a lo largo del experimento. Los ratones se colocan secuencialmente en un Medidor de analgesia de placa caliente (fijado para 55°C ± 2°C). Los ratones reaccionan característicamente al estímulo de calor por:

1. Se lamen la pata delantera
2. Abanicen rápidamente la pata trasera
3. Un salto repentino fuera de la placa caliente

Cualquiera de los tres tipos de reacciones se toma como punto final del estímulo de calor. El ratón se retira de la placa caliente inmediatamente al mostrar el punto final. El tiempo de reacción se mide cuantitativamente por el número de segundos que transcurren entre colocar al ratón sobre la placa caliente y que muestre un punto final definitivo. El tiempo transcurrido se mide por un cronómetro preciso en al menos 1/5 de un segundo. Solamente se usan ratones cuyo tiempo de reacción control es de 10 segundos o menos. A los 15, 30, 60 y 120 minutos (± 1 a 5 minutos) después de la administración del artículo de prueba o control, el tiempo de reacción se obtendrá y registrará para el grupo secuencialmente.

La respuesta analgésica es un aumento en el tiempo de reacción del ratón al estímulo de calor. El por ciento de analgesia se calcula a partir de la respuesta promedio del grupo de diez ratones por nivel de dosis a un intervalo de tiempo especificado:

$$\% \text{ analgesia} = \frac{\text{tiempo de resp. prom. en segundos ( prueba artículo tratado)}}{\text{tiempo de resp. prom. en segundos ( control)}} - 1.0 \times 100$$

Después se realiza una ANOVA con una prueba de comparación múltiple apropiada.

**5. Prueba de calor irradiante en cola de rata (Coletazo)**

Evaluar la habilidad potencial de un artículo de prueba para producir una respuesta analgésica a la estimulación termal.

A continuación de una ayuna durante la noche, las ratas se pesaron y se colocaron en grupos de diez. Se administraron los artículos de prueba o control de vehículo. Se usa un medidor de analgesia de coletazo. Sesenta minutos a continuación de la administración oral (o según se recomiende por el patrocinador), la cola de cada rata se expone a un estímulo de calor de intensidad específica y se registra el tiempo requerido para provocar una respuesta (coletazo).

El por ciento de analgesia se calculará por medio del uso de la respuesta control promedio en comparación con la respuesta del artículo de prueba promedio.

**Ejemplo VIII**

**Identificación de Compuestos para uso como anti-hiperalgésicos periféricos.**

Generalmente, los métodos descritos anteriormente, son además útiles para evaluar las actividades anti-hiperalgésicas periféricas de los compuestos de prueba. Entre los métodos de máxima preferencia para evaluar la actividad anti-hiperalgésica están aquellos descritos en Niemegeers y otros. (1974) Drug Res. 24:1633-1636.

1. Evaluación de la relación [C] del valor de ED<sub>50</sub> [A] en una prueba para actividad anti-diarreica, tal como la prueba de aceite de ricino, al valor de ED<sub>50</sub>[B] en una prueba de efectos al CNS, tal como la prueba de retirada de la cola.

Los agentes que se pretende usar en estos métodos y composiciones se pueden identificar por su actividad como anti-diarreicos, y su falta de efectos en el CNS. Particularmente, los compuestos seleccionados muestran actividad anti-hiperalgésica en cualquiera de los modelos estándar discutidos anteriormente, y preferentemente, ya sea (a) la relación de estas actividades [B/A], según se mide en ensayos estándar, es sustancialmente mayor o igual a [al menos igual a, con mayor preferencia al menos 2-veces mayor] que la relación de tales actividades para el difenoxilato; o (b) la actividad del compuesto en un ensayo que mide la actividad del CNS es sustancialmente menor [al menos dos-veces, preferentemente 3-veces o más] que el difenoxilato.

**Ejemplo IX**

**Farmacología in vitro de S-MNTX: Ensayo de AMPc en células CHO humanas que expresan el receptor  $\mu$  (mu, MOP)**

5 El receptor opioide  $\mu$  está acoplado a  $G_i$ , que trabaja por la inhibición de un aumento de AMPc. Así en estos experimentos, el AMPc celular se incrementó por la adición de 10 $\mu$ M forescolina. Anterior a la adición de DAMGO, o agonistas similares, por ejemplo endomorfina-1, fentanilo, o morfina, inhibieron este aumento inducido por forescolina. La ausencia de efecto agonista, produjo un resultado equivalente a la forescolina sola. Por lo tanto, el aumento de la concentración del agonista disminuyó los niveles de AMPc

10 Los antagonistas, tales como CTOP, naloxona y ciprodin inhibieron la inhibición de AMPc. Así, el efecto antagonista completo fue equivalente a la forescolina sin ninguna adición de agonista  $\mu$ -opioide. En estos experimentos, se añadió el antagonista, después 30 $\mu$ M DAMGO, después forescolina. Por lo tanto, aumentar la concentración de antagonista aumenta el AMPc.

**Protocolo experimental**

Características del ensayo:

20 EC50 (DAMGO): 12nM  
 producción de cAMP (con forescolina & IBMX): 3.4 pmol/pocillo  
 Inhibición (10 $\mu$ M DAMGO): 90%

Materiales y métodos:

25 Fuente de la célula : células CHO/Humanas recombinantes  
 Referencia agonista: DAMGO  
 Referencia Inhibidor: CTOP (ver SAP antagonista)  
 30 Curva de referencia: DAMGO (activación celular)  
 cAMP (EIA curva control)

35 Las células crecieron a confluencia en placas de 96 pozos. Las células se lavaron y equilibraron en amortiguador fisiológico antes del análisis. 20  $\mu$ l de fármaco, 100 $\mu$ M IBMX y 10 $\mu$ M de forescolina se añadieron e incubaron por 25 minutos a temperatura ambiente y después la reacción se detuvo con la adición de 0.1 N HCl. Los niveles de AMPc extraído se determinaron mediante un ensayo de EIA competitivo por medio del uso de fosfatasa alcalina. Las condiciones experimentales adicionales fueron como las descritas en Toll L., J Pharmacol Exp Ther. (1995) 273(2): 721-7.

**Resultados**

40 Ensayo agonista: S-MNTX demostró una respuesta agonista con EC50 de 600nM. (6.0E-7M) como se muestra en la Tabla IX.1. La respuesta agonista fue completa (no parcial)

**Tabla IX.1**

log{M} conc	S-MNTX	SD	DAMGO	SD
-4.0	3	6	-1	3
-4.5	-3	1		
-5.0	4	9	2	5
-5.5	11	6		
-6.0	32	7	1	6
-6.5	66	21		
-7.0	70	17	2	6
-7.5	79	24		
-8.0	104	10	68	28
-9.0	86	5	63	10
-10.0			88	22
-11.0			105	13

Ensayo Antagonista: S-MNTX no mostró efecto antagonista, como se muestra en la Tabla X. 2.

5

**Tabla IX. 2**

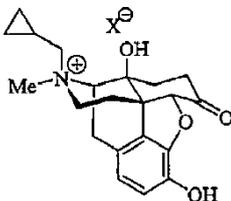
log{M} conc	S-MNTX	Intervalo	CTOP	Intervalo
-4.0	-13	5		
-4.5	-13	1		
-5.0	-9	3	91	11
-5.5	-8	7		
-6.0	-1	17	109	11
-6.5	9	1		
-7.0	5	7	48	3
-7.5	6	7		
-8.0	4	6	1	1
-9.0	0	4		
-10.0				
-11.0			-1	1

10

Habiéndose descrito de esta manera los diversos aspectos de al menos una modalidad de esta invención, se puede apreciar que varias alteraciones, modificaciones y mejoras ocurrirán fácilmente para los expertos en la materia. Tales alteraciones, modificaciones y mejoras están destinadas a ser parte de esta divulgación y se pretende que se incluyan dentro del alcance de la invención. Correspondientemente, la descripción y dibujos anteriores solo se indican a modo de ejemplo.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la configuración S con respecto al nitrógeno de la Fórmula I:



- 5
- que tiene al menos 75% pureza, en donde X es un contraión.
- 10
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el contraión es un haluro, sulfato, fosfato, nitrato, o especies orgánicas cargadas aniónicas, preferentemente el contraión es un haluro, que es opcionalmente:
- (a) bromuro; o,  
(b) yoduro.
- 15
3. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una pureza de al menos:
- (a) 90%; o,  
(b) 95%.
- 20
4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde el contraión es bromuro.
5. El compuesto de las reivindicaciones 1-4, en donde el compuesto está en forma de un cristal.
- 25
6. Una composición que comprende MNTX, en donde la MNTX presente en la composición es mayor que 75% en la configuración S con respecto al nitrógeno.
7. Una composición que comprende MNTX de la reivindicación 6, en donde la MNTX presente en la composición es mayor que :
- 30
- (a) aproximadamente 90%;  
(b) aproximadamente 95%;  
(c) aproximadamente 98%; o,  
(d) mayor que 99%
- 35
- en la configuración S con respecto al nitrógeno.
8. La composición de la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en donde la MNTX tiene un contraión que es un haluro, sulfato, fosfato, nitrato, o especies orgánicas cargadas aniónicas, preferentemente el contraión es un haluro, que es opcionalmente:
- 40
- (a) yoduro; o,  
(b) bromuro.
- 45
9. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 6, 7 u 8, en donde la composición es:
- (a) una solución; o,  
(b) un sólido.
- 50
10. Una composición de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde la composición es una composición farmacéutica que además comprende un portador farmacéuticamente aceptable.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, que además comprende un agente terapéutico distinto de la MNTX.
- 55
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en donde el agente terapéutico es:
- (a) un opioide o agonista opioide, que es opcionalmente alfentanil, anileridina, asimadolina, bremazocina, burprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), dihidrocodeína, difenoxilato, fedotozina, fentanilo, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, levalorfan, acetato de

levometadilol, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-glucuronida, nalbufina, nalorfina, opio, oxycodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propoxifeno, remifentanil, sufentanil, tilidina, trimebutina, tramadol, o cualquier combinación de estos;

(b) un opioide o agonista opioide el cual sustancialmente no tiene actividad sobre el sistema nervioso central (CNS);

(c) un no opioide, agonista opioide, o un antagonista opioide;

(d) un agente antiviral, agente antibiótico, un agente antimicótico, un agente antibacteriano, un agente antiséptico, un agente antiprotoso, un agente anti-parásitico, un agente antiinflamatorio, un agente vasoconstrictor, un agente anestésico local, un agente anti-diarreico, un agente anti-hiperalgesia, o cualquier combinación de estos;

(e) un agente anti-diarreico que es loperamida, análogos de loperamida, N-óxidos de loperamida y análogos, metabolitos y profármacos de los mismos, didenoxilato, cisaprida, antiácidos, hidróxido de aluminio, silicato aluminico de magnesio, carbonato magnésico, hidróxido magnésico, carbonato cálcico, poliacarbofilo, simeticona, hiosciamina, atropina, furazolidona, difenoxina, octeotide, lansoprazol, caolín, pectina, carbón activado, sulfaguanidina, succinilsulfatiazol, ftalilsulfatiazol, aluminato de bismuto, subcarbonato de bismuto, subcitrate de bismuto, citrate de bismuto dicitrate, bismutato tripotásico, tartrato de bismuto, subsalicilato de bismuto, subnitrate de bismuto y subgalato de bismuto, tintura de opio (paregórico), medicamentos a base de hierbas, agentes anti-diarreicos derivados de plantas o combinaciones de los mismos;

(f) un agente antiinflamatorio que es un fármaco antiinflamatorio no esterooidal (NSAID), un inhibidor del factor de necrosis tumoral, basiliximab, daclizumab, infliximab, micofenolato, mofetil, azotioprina, tacrolimus, esteroides, sulfasalazina, olsalazina, mesalamina, o cualquier combinación de estos;

(g) un agente anti-viral;

(h) un agente anti-bacterial; o,

(i) un agente anti-hiperalgesia.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en donde la composición es:

(a) entéricamente recubierta;

(b) en una formulación de liberación controlada o liberación sostenida;

(c) una solución;

(d) una formulación tópica;

(e) liofilizada; o,

(f) un supositorio.

14. Un inhalador que contiene la composición farmacéutica de la reivindicación 10.

15. Un dispositivo aerosol nasal que contiene la composición farmacéutica de la reivindicación 10.

16. Un método para sintetizar una sal de un compuesto de la reivindicación 1 que comprende combinar (yodometil) ciclopropano con oximorfona en un primer solvente para producir una sal yodada de S-MNTX.

17. El método de la reivindicación 16 que además comprende, transferir la sal yodada de S-MNTX a un segundo solvente; e intercambiar el yoduro por un contraión distinto del yoduro.

18. El método de la reivindicación 16 que además comprende, transferir la sal yodada de S-MNTX a un segundo solvente, e intercambiar el yoduro por bromuro para producir una sal de bromo de S-MNTX.

19. El método de la reivindicación 16, en donde el primer solvente comprende N-metilpirrolidona.

20. El método de la reivindicación 18, en donde el segundo solvente comprende al menos acetato de isopropilo o dioxano.

21. El método de la reivindicación 18, en donde el primer solvente es N- metilpirrolidona y el segundo solvente es acetato de isopropilo o dioxano, opcionalmente la combinación de (yodometil) ciclopropano con oximorfona en un primer solvente para producir una sal yodada de S-MNTX se lleva a cabo bajo una temperatura de reacción controlada entre 65° y 75°C, en donde el intercambio de yoduro por bromuro para producir una sal de bromo de S-MNTX se lleva a cabo a temperatura ambiente.

22. El método de la reivindicación 16, que además comprende purificar la sal de S-MNTX por cromatografía, recristalización, o una combinación de estos.

23. El método de la reivindicación 18, que además comprende purificar la sal de S-MNTX por cromatografía, recristalización, o una combinación de estos, opcionalmente la purificación es por múltiples recristalizaciones.

24. El método de la reivindicación 16 o 19, en donde el método se lleva a cabo bajo una temperatura de reacción controlada entre 65° y 75°C.
- 5 25. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una composición de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10 para usar en un método
- 10 (a) para inhibir la diarrea, en donde la composición se administra a un sujeto y preferentemente se administra además un agente anti-diarrea que no es S-MNTX, opcionalmente un opioide o un agonista opioide;
- (b) reducir un volumen de descarga de una ileostomía o colostomía en un sujeto;
- (c) reducir una velocidad de descarga de una ileostomía o colostomía en un sujeto;
- (d) para inhibir la motilidad gastrointestinal, en donde la composición se administra a un sujeto, un opioide o un agonista opioide es además opcionalmente administrado;
- 15 (e) para tratar el síndrome del intestino irritable, en donde la composición se administra en una cantidad eficaz para mejorar al menos un síntoma del síndrome del intestino irritable.
26. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una composición de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10 para usar en un método para inhibir el dolor, en donde la composición se administra a un sujeto.
- 20 27. El compuesto o composición para usar como se reivindica en la reivindicación 26, en donde un agente terapéutico que no sea S-MNTX se administra también, el cual es opcionalmente:
- 25 (a) un opioide; y/o,
- (b) un agente antiviral, un agente antibiótico, un agente antimicótico, un agente antibacteriano, un agente antiséptico, un agente antiprotoso, un agente anti-parasítico, un agente antiinflamatorio, un agente vasoconstrictor, un agente anestésico local, un agente anti-diarreico o un agente anti-hiperalgnesia.
- 30 28. El compuesto o composición para usar como se reivindica en la reivindicación 26, en donde el dolor es hiperalgnesia periférica.
- 35 29. El compuesto o composición para usar como se reivindica en la reivindicación 26, en donde la composición farmacéutica se administra:
- (a) localmente en un sitio del dolor;
- (b) intra-articularmente;
- 40 (c) sistémicamente;
- (d) tópicamente; o,
- (e) en el ojo.
30. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una composición de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, para usar en un método para inhibir la inflamación, en donde la composición se administra a un sujeto.
- 45 31. El compuesto o composición para usar como se reivindica en la reivindicación 30 en donde se administra también un agente terapéutico que no sea S-MNTX, que es opcionalmente un agente antiinflamatorio.
- 50 32. El compuesto o composición para usar como se reivindica en la reivindicación 30 para administrarse:
- (a) localmente en un sitio de la inflamación;
- (b) sistémicamente; o
- 55 (c) tópicamente.
33. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una composición de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10 para usar en un método para inhibir la producción del factor de necrosis tumoral (TNF) en un sujeto.
- 60 34. Un kit que comprende un empaque que contiene un contenedor sellado que comprende la composición farmacéutica de la reivindicación 10 e instrucciones para su uso.
- 65 35. El kit de acuerdo con la reivindicación 34, que además comprende un agente terapéutico que no sea S-MNTX, en donde el agente terapéutico es preferentemente un opioide o agonista opioide, y opcionalmente el opioide o agonista opioide:

- 5 (a) sustancialmente no tiene actividad CNS; y/o,  
(b) es un agente antiviral, agente antibiótico, un agente antimicótico, un agente antibacteriano, un agente antiséptico, un agente antiprotozo, un agente anti-parasítico, un agente antiinflamatorio, un agente vasoconstrictor, un agente anestésico local, un agente anti-diarreico, o un agente anti-hiperalgesia, o cualquier combinación de estos.
- 10 **36.** El kit de acuerdo con la reivindicación 35, en donde el agente terapéutico es un antagonista opioide periférico, que es opcionalmente:
- (a) R-MNTX; o,  
(b) una piperidina N-alkilcarboxilato, un derivado cuaternario de noroximorfona, un derivado alcaloide del opio, o un benzomorfolano cuaternario.
- 15 **37.** Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para usar en un método para regular la función gastrointestinal en donde dicho compuesto, y un antagonista opioide mu periférico, se administran a un sujeto.
- 20 **38.** Un compuesto para usar como se reivindica en la reivindicación 37 en donde el antagonista opioide mu periférico es:
- (a) R-MNTX; o  
(b) una piperidina N-alkilcarboxilato, un derivado cuaternario de noroximorfona, un derivado alcaloide del opio, o un benzomorfolano cuaternario.
- 25 **39.** Un empaque que contiene una composición que comprende S-MNTX, en donde la composición está libre de R-MNTX detectable por HPLC, y marcada en o contenida dentro del empaque indicando que la composición está libre de R-MNTX detectable, y en donde la composición es opcionalmente una composición farmacéutica.
- 30

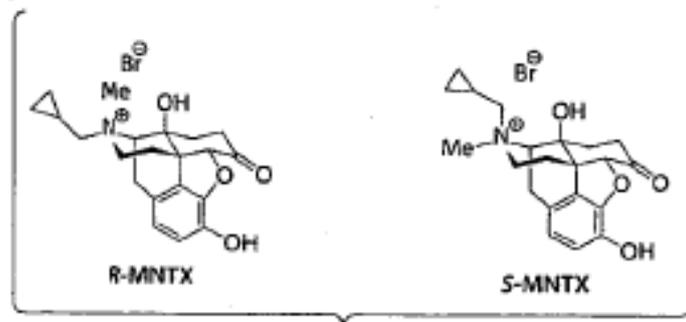


Figura 1

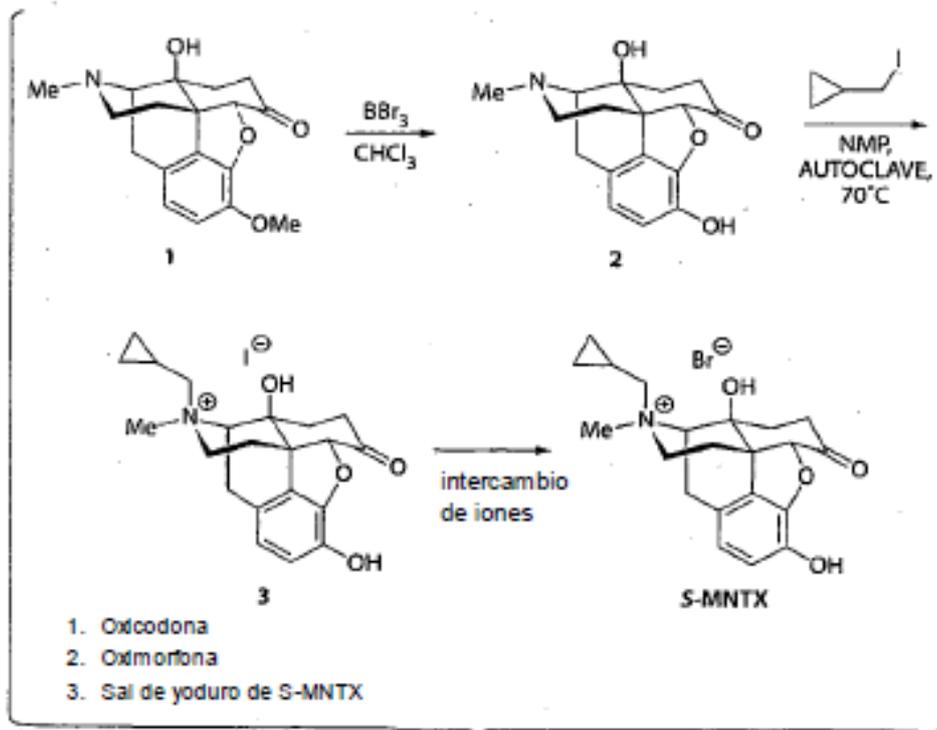


Figura 2

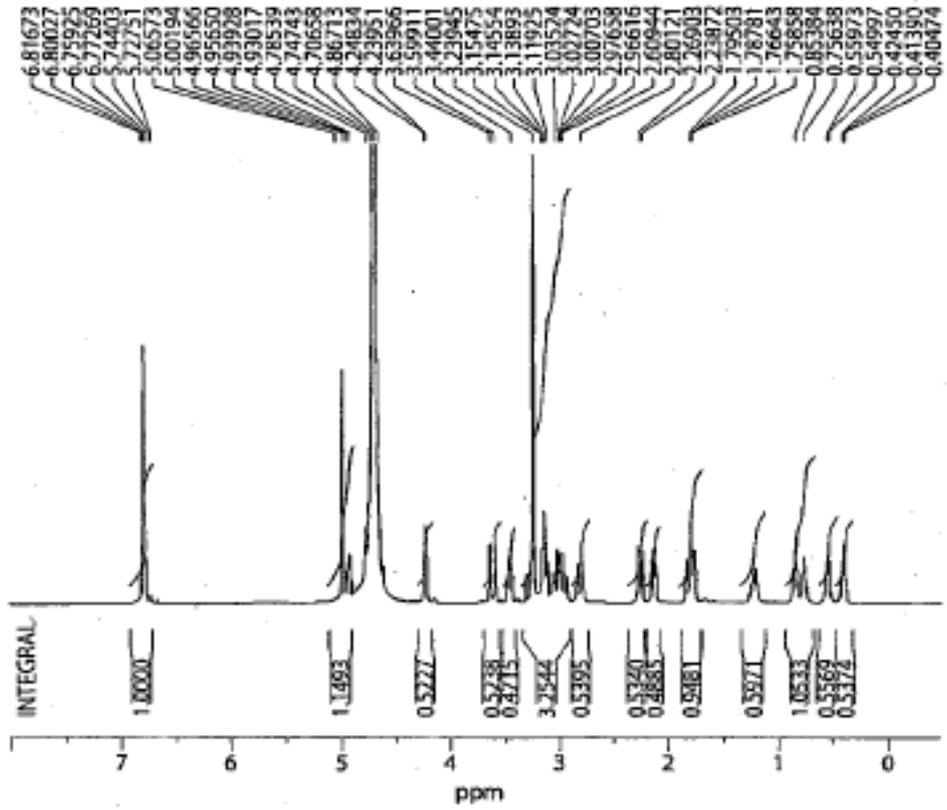
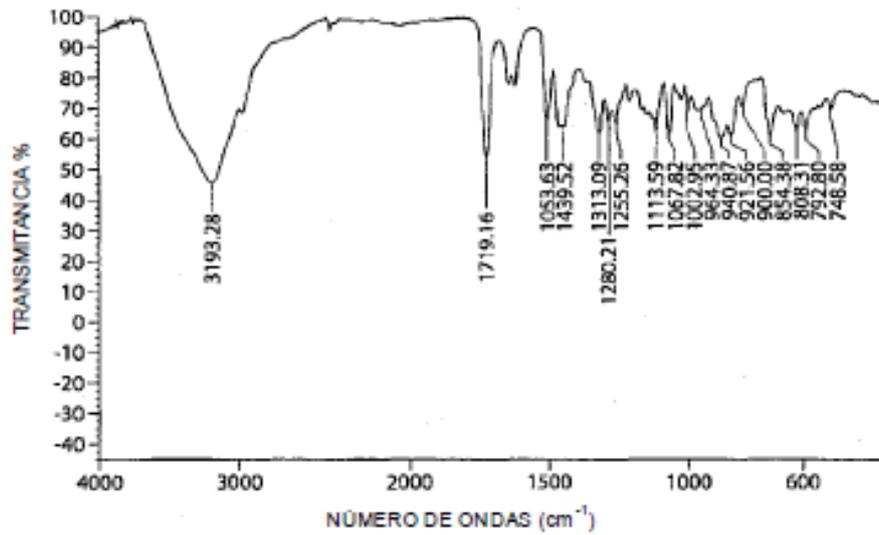


Figura 3



Detector: DTGS KBr  
 Divisor de haz: KBr  
 Fuente: IR

Número de análisis de muestras: 32  
 Número de análisis de Fondo: 32  
 Resolución: 4.000  
 Ganancia de la muestra: 4.0  
 Velocidad del espejo: 0.6329  
 Apertura: 100.00

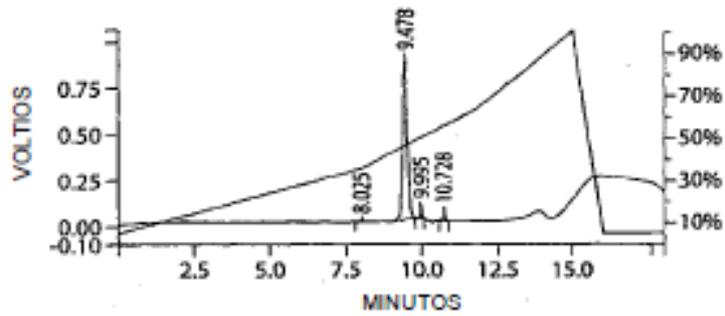
Figura 4

NOTAS DEL METODO  
 LUNA C13(2), 5a 4.6x150 mm  
 FLOW 1.0 ml/min. Monitoreada @ 230 nm  
 A - 0.1 % Aq. TFA B - 0.1% TFA IN

MÉTODO DE INYECCIÓN: 0.0 star3814\_lura\_el8(2)\_long UV  
 MEDIDA DEL PICO: AREA DEL PICO

NOTAS DE INYECCIÓN: S-MNTX

TIEMPO	N/A	% B
0:00	95	5
8:00	65	35
12:00	25	65
15:00	0	100
16:00	95	5
18:00	95	5



PICO No.	TIEMPO RET (MIN)	AREA (CUENTAS)	CODIGO SEP.	ANCHO 1/2 SEG	RESULTADO 0
1	8.025	26031	BB	6.6	0.2607
2	9.478	9551224	BB	8.3	95.6377
3	9.995	259922	BB	5.8	2.6026
4	10.728	149702	BB	5.5	1.4990
9986879					100.0000

Figura 5

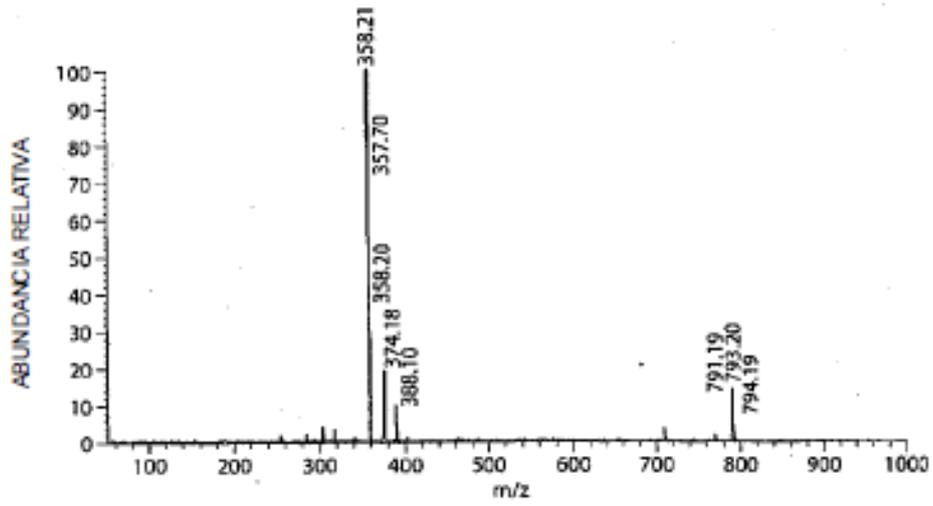


Figura 6

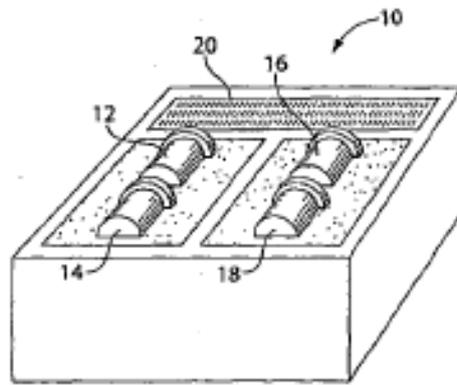


Figura 7