

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 160**

51 Int. Cl.:

C07D 489/08 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 1/10 (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 06771163 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 1913001**

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

30 Prioridad:

25.05.2005 US 684616 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:

**DOSHAN, HAROLD D. y
PEREZ, JULIO**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 429 160 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

(R)-N-metilnaltrexona, procesos para su síntesis y su uso farmacéutico.

5 CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con la síntesis estereoselectiva de (R)-N-metilnaltrexona (R-MNTX) y los intermediarios de esta, y la síntesis estereoselectiva de tales intermediarios.

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 técnica sugiere que estereoisómeros aislados de un compuesto a veces pueden tener propiedades físicas y funcionales opuestas, aunque es impredecible si esto sucede en alguna 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 de antagonistas narcóticos cuaternarios y sus aminas terciarias precursoras, levalorfano, nalorfina, y naloxona, para observar de qué modo afectaba la configuración alrededor del nitrógeno quiral a 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 ³H-naltrexona de las membranas de cerebro de ratas, y actuó como un antagonista de la morfina en el íleon 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 íleon 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 ¹H y ¹³C (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 levalorfano 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 A2 de Cantrell y col. describen un protocolo para la síntesis de MNTX. Ambos describen una síntesis

de MNTX por cuaternización de un alcaloide morfina 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(os) 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 col., *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.

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}C de sales cuaternarias de naloxona y oximorfona.

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 opioideas.

La S-MNTX en forma pura, y un método de hacer la S-MNTX puro no se han descrito en la literatura. Los investigadores habrían sido incapaces de caracterizar y distinguir definitivamente el(los) estereoisómero(s) obtenido por la síntesis de Goldberg y col. o Cantrell y col. en ausencia de S-MNTX pura como un estándar.

SUMARIO DE LA INVENCION

La S-MNTX se ha producido ahora con alta pureza lo que permite la caracterización de su tiempo de retención relativo en cromatografía contra el de R-MNTX. Se ha encontrado que la S-MNTX pura tiene actividad diferente de la actividad de MNTX informada en la literatura. Esto pone de relieve la necesidad de métodos de fabricación y purificación de R-MNTX de alta pureza.

La presente invención proporciona intermediarios de R-MNTX, métodos para la fabricación de los mismos, y nuevos métodos para hacer R-MNTX prácticamente puro.

La invención proporciona rutas sintéticas para la síntesis estereoselectiva de R-MNTX, R-MNTX prácticamente pura y cristales de R-MNTX prácticamente pura.

El método de la invención proporciona MNTX en la configuración R con respecto al nitrógeno presente mayor que 99.5%. En otras modalidades la MNTX en la configuración R con respecto al nitrógeno está presente mayor que aproximadamente 99.6 %, o aproximadamente 99.7 %, o aproximadamente 99.8 %, o aproximadamente 99.9 %, o aproximadamente 99.95 %, o aún con mayor preferencia mayor que 99.95%. En una modalidad, no hay S-MNTX detectable por medio del uso de los procedimientos cromatográficos descritos en la presente descripción. Preferentemente, el método proporciona MNTX de la invención que está libre de S-MNTX detectable por HPLC. En una modalidad no hay S-MNTX detectable por HPLC a un límite de detección de 0.02% y un límite de cuantificación de 0.05%. En aún otra modalidad el método de la invención proporciona MNTX donde 99.85% de la MNTX está en la configuración R con respecto al nitrógeno y contiene S-MNTX detectable por HPLC a un límite de detección de 0.02% y un límite de cuantificación de 0.05%.

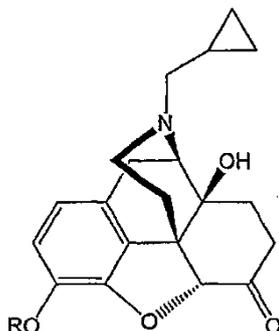
De acuerdo con un aspecto de la invención, el método proporciona MNTX, en donde al menos 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.85%, 99.9%, y aun 99.95% de la MNTX está en la configuración R con respecto al nitrógeno, que se puede usar en una composición que adicionalmente comprende uno o más de un agente amortiguador, un agente quelante, un agente conservante, un agente crioprotector, un agente lubricante, un conservante, un antioxidante, o un agente de unión.

La R-MNTX es una sal. Por lo tanto, habrá un contraión, que para la presente solicitud incluye el zwitterión. Típicamente, el contraión es un haluro, sulfato, fosfato, nitrato, o una especie orgánica cargada aniónica. Los haluros incluyen bromuro, yoduro, cloruro, y fluoruro. En ciertas modalidades importantes el haluro es un yoduro y en otras modalidades importantes el haluro es bromuro. En ciertas modalidades, la especie aniónica orgánica cargada 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.

Las composiciones anteriores que comprenden MNTX en la configuración R con respecto al nitrógeno en algunas

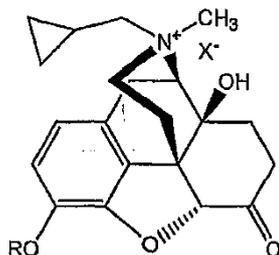
modalidades importantes es un cristal, una solución, o una sal de bromuro de MNTX. En otras modalidades, las composiciones anteriores son preparaciones farmacéuticas, preferentemente en cantidades eficaces y con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 De acuerdo con un aspecto de la invención, el método de la invención proporciona un cristal de MNTX que es al menos aproximadamente 99.5%, o aproximadamente 99.6% o aproximadamente 99.7%, o es aproximadamente 99.8%, o aproximadamente 99.9%, o con la máxima preferencia mayor que 99.95% de la MNTX en configuración R con respecto a al nitrógeno.
- 10 De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un método para la síntesis estereoselectiva de un compuesto de la fórmula:



- 15 en donde R es isobutirilo.

De acuerdo con un aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula:



- 20 en donde R es isobutirilo. El compuesto en una modalidad está aislado. Por aislado se entiende que el compuesto es al menos 50% puro. El compuesto puede obtenerse a niveles de pureza incluso superiores, tal como 60%, 70%, 80%, 90%, o incluso mayor que 95% de pureza. En otras modalidades el compuesto está en configuración R con respecto al nitrógeno, la forma R está presente mayor que 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o incluso 99.5% contra la forma S.
- 25

- De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método para la síntesis estereoselectiva de R-MNTX. Este método implica la adición de un grupo isobutirilo a la naltrexona para producir la naltrexona protegida 3-O; la metilación de la naltrexona protegida 3-O para producir la sal de R-MNTX protegida 3-O; y la eliminación de grupo isobutirilo para producir R-MNTX. En algunas modalidades de la invención el grupo isobutirilo se puede añadir en presencia de cada uno o ambos: un solvente orgánico y/o una amina terciaria que no sea naltrexona, en algunas modalidades de la invención la naltrexona se metila por la reacción de la naltrexona protegida 3-O con yoduro de metilo para producir la sal de yoduro de R-MNTX protegida 3-O. La naltrexona protegida 3-O se protege por un grupo protector de hidroxilo, isobutirilo. En una modalidad preferida de la invención, la sal de yoduro de R-MNTX protegida 3-O se trata 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 pasa a través de una columna de resina de intercambio aniónico (forma de bromuro) para producir bromuro de R-MNTX. En cualquiera de los aspectos anteriores de la invención la amina terciaria que no es MNTX puede ser trietilamina. En cualquiera de los aspectos anteriores de la invención el solvente orgánico puede ser tetrahidrofurano. En los aspectos anteriores de la invención el grupo protector hidroxilo es isobutirilo.
- 30
- 35
- 40

- El método de la invención puede comprender adicionalmente el aislamiento y la purificación de R-MNTX, que comprende pasar la R-MNTX cruda a través de una columna de cromatografía y recoger la R-MNTX que eluye al tiempo de retención de R-MNTX. Este proceso puede ser además del método descrito anteriormente, después de la etapa de desprotección y/o la etapa de la columna de resina de intercambio aniónico.
- 45

Se proporciona la R-MNTX de la invención que se puede usar en un método para analizar la R-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 R-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. Se describen en este documento tiempos de retención relativos de R y S.

La S-MNTX pura se puede obtener de acuerdo con el procedimiento siguiente: la sal de S-MNTX se puede sintetizar mediante la combinación de iodometilciclopropano u otro derivado del ciclopropilmetilo con oximorfona en un solvente aprótico dipolar. El derivado del ciclopropilmetilo contiene un grupo saliente, preferentemente un haluro, tal como yodo o sulfonato. El solvente aprótico dipolar puede ser: N-metilpirrolidona (NMP), dimetilformamida, metilfosforamida, acetona, 1,4-dioxano, acetonitrilo, o combinaciones de los mismos. La S-MNTX sintetizada se puede purificar por cromatografía, recristalización, múltiples recristalizaciones, o una combinación de las mismas. La reacción se puede llevar a cabo bajo condiciones atmosféricas través de un amplio espectro de temperatura, por ejemplo, a 70 °C, o bajo una temperatura de reacción controlada entre 65 °C a 75 °C. Los contraiones se pueden sustituir, opcionalmente, por yoduro mediante la transferencia de la sal de yodo de S-MNTX a un segundo solvente, tal como acetato de isopropilo o dioxano e intercambio de yoduro por un contraión distinto de yoduro. Los ejemplos de contraiones son bromuro, cloruro, fluoruro, nitrato, sulfonato, o carboxilato. El sulfonato puede ser mesilato, besilato, tosilato o triflato. El carboxilato puede ser formato, acetato, citrato y fumarato. La reacción en el segundo solvente puede realizarse a temperatura ambiente.

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. El límite de cuantificación es la cantidad más baja de S-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 S-MNTX en una muestra que se puede detectar pero no necesariamente se cuantifica como un valor exacto.

La HPLC anterior además se puede usar para determinar la cantidad relativa de S-MNTX y R-MNTX y los intermediarios de la síntesis de los mismos mediante la determinación del área bajo las curvas respectivas R y S en el cromatograma producido. De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método para el aislamiento y purificación de R-MNTX y la sal intermedia de R-MNTX protegida 3-O, que comprende la recristalización de la R-MNTX cruda o intermediarios de las mismas a partir de un solvente o una mezcla de solventes. Este proceso puede ser además del método descrito anteriormente, después de la etapa de desprotección y/o la etapa de la columna de resina de intercambio aniónico.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método para la síntesis estereoselectiva de la sal de R-MNTX protegida 3-O que comprende la metilación de una naltrexona protegida 3-O con un agente de metilación para producir la sal de R-MNTX protegida 3-O. El grupo protector de hidroxilo de la naltrexona protegida 3-O es isobutililo. La R-MNTX protegida 3-O es una sal con un anión que puede ser, por ejemplo, un haluro, sulfato, fosfato, nitrato o una especie aniónica orgánica cargada. El haluro es bromuro, yoduro, cloruro, o fluoruro. La especie aniónica orgánica cargada puede ser, por ejemplo, un sulfonato o carboxilato. Los sulfonatos ilustrativos son mesilato, besilato, tosilato, o triflato. Los carboxilatos ilustrativos son formato, acetato, citrato, o fumarato. El método puede implicar además el intercambio del anión con un anión diferente. El agente de metilación puede ser un grupo

metilo susceptible al ataque nucleofílico y un grupo saliente. Los agentes de metilación ilustrativos se seleccionan del grupo que consiste de haluro de metilo, sulfato de dimetilo, nitrato de metilo y sulfonato de metilo. Los haluros de metilo son yoduro de metilo, bromuro de metilo, cloruro de metilo y fluoruro de metilo. Los sulfonatos de metilo incluyen mesilato de metilo, besilato de metilo, tosilato de metilo, y triflato de metilo. En una modalidad, la metilación se realiza en un intervalo de temperatura de aproximadamente $>70^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente 100°C , o de 80°C a aproximadamente 90°C , o preferentemente a aproximadamente 88°C . La reacción de metilación se realiza durante aproximadamente 1 hora a 24 horas, o aproximadamente 5 horas a 16 horas y en una modalidad durante aproximadamente 10 horas. El método adicionalmente puede implicar la purificación de la sal de R-MNTX protegida 3-O por medio del uso de al menos una técnica de purificación, tal como la cromatografía o recristalización. La cromatografía puede ser cromatografía de fase inversa o cromatografía de fase regular. En algunas modalidades, la cromatografía de fase regular puede usar alúmina o gel de sílice. La naltrexona protegida 3-O se puede purificar antes de la metilación.

La R-MNTX preparada por el método de la invención se puede usar en una composición farmacéutica que comprende la R-MNTX libre de S-MNTX detectable por los procedimientos de cromatografía descritos en la presente descripción, y un portador farmacéuticamente aceptable. En una modalidad la composición farmacéutica es una dosificación unitaria o la dosificación de múltiples unidades, empacada. En aún otra modalidad, la dosificación unitaria empacada es una solución. La composición farmacéutica en una modalidad es una solución. En otra modalidad es una forma de dosificación sólida de recubierta entérica. En aún otra modalidad es una formulación de liberación sostenida. La R-MNTX preparada por un método de la invención se puede usar en una preparación farmacéutica que contiene la R-MNTX en una formulación liofilizada, se prepara mediante la combinación de un agente crioprotector, tal como manitol, con la formulación de R-MNTX. La preparación liofilizada además puede contener uno cualquiera de, cualquier combinación de, o la totalidad de un agente amortiguador, un antioxidante, un agente de isotonicidad y un opioide. En alguna modalidad la composición farmacéutica mencionada anteriormente puede comprender adicionalmente un agente farmacéutico que no es un antagonista opioide. En una modalidad de la invención, la composición farmacéutica antes mencionada puede comprender un agente farmacéutico que es un opioide. En aún otra modalidad, la composición farmacéutica puede comprender adicionalmente al menos un opioide, y al menos un agente farmacéutico que no es un opioide o un antagonista opioide. En una modalidad preferida el agente farmacéutico que no es un opioide o un antagonista opioide es un agente antiviral, un agente anti-infeccioso, un agente anticáncer, un agente antiespasmódico, un agente anti-muscarínico, un agente anti-inflamatorio esteroide o no esteroide, un agente pro-motilidad, un agonista 5HT_1 , un antagonista 5HT_3 , un antagonista 5HT_4 , un agonista 5HT_4 , un agente secuestrante de sales biliares, un agente formador de masa, un agonista adrenérgico alfa 2, un aceite mineral, un antidepresivo, un medicamento a base de hierbas, un medicamento contra la diarrea, un laxante, un ablandador de las deposiciones, una fibra o un agente estimulante hematopoyético.

Las composiciones farmacéuticas se pueden proporcionar en kits. Los kits son un empaque que contiene un recipiente sellado que comprende las preparaciones farmacéuticas de la presente invención e instrucciones de uso. Los kits contienen R-MNTX que está libre de S-MNTX detectable por HPLC. El kit en una modalidad contiene 40mg/ml de R-MNTX. El kit en otra modalidad contiene 30mg/ml de R-MNTX. El kit puede incluir adicionalmente un opioide o agonista opioide, o puede incluir al menos un agente farmacéutico que no sea un opioide o un antagonista opioide. En una modalidad, el kit es un empaque que contiene un recipiente sellado que comprende la preparación farmacéutica que es o la sal de R-MNTX protegida 3-O e instrucciones para el uso. El kit en una modalidad contiene 40mg/ml de la sal de R-MNTX protegida 3-O. El kit en otra modalidad contiene 30mg/ml la sal de R-MNTX protegida 3-O. El kit puede incluir adicionalmente un opioide o agonista opioide, o puede incluir al menos un agente farmacéutico que no sea un opioide o un antagonista opioide.

La R-MTX preparada por un método de la invención se puede usar en los métodos para garantizar la fabricación de R-MNTX (que es un antagonista opioide) que está libre de S-MNTX (que es un agonista opioide). Los métodos permiten por primera vez la garantía de que una preparación farmacéutica de R-MNTX que está destinada para la actividad antagonista no está contaminada con un compuesto que se opone a la actividad de R-MNTX. Esto es particularmente deseable cuando la R-MNTX se administra para oponerse a los efectos secundarios de la terapia con opioides, ya que los opioides parecen actuar sinérgicamente con la S-MNTX para oponerse a la actividad de la R-MNTX. En este método de la invención se proporciona un método para preparar R-MNTX. El método implica:

- (a) obtener una primera composición que contiene R-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 S-MNTX como un estándar, y (d) determinar la presencia o ausencia de S-MNTX en la muestra. En una modalidad importante, tanto R-MNTX y S-MNTX se usan 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 S-MNTX está ausente de la muestra según se determina por HPLC. Se debe entender, sin embargo, que la primera composición purificada en algunos aspectos de la invención no está necesariamente libre de S-MNTX detectable. La presencia de tal S-MNTX, por ejemplo, pudiera indicar que etapas posteriores de purificación deben

realizarse si se desea R-MNTX más pura. Los métodos adicionalmente implican el empaque de la primera composición purificada que está libre de S-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 S-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 R- y S-MNTX se puede obtener por los métodos descritos en la presente descripción.

La purificación se puede llevar a cabo hasta que la S-MNTX sea menos que 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.15%, 0.1%, 0.05%, incluso está ausente de la primera composición purificada tal como se determina por HPLC con un límite de detección de 0.02 y un límite de cuantificación de 0.05%.

En una modalidad el método proporciona marcas distintivas en o con la primera composición purificada empacada, que indican un nivel de S-MNTX en la primera composición purificada empacada.

La R-MNTX preparada por un método de la invención se puede usar en un empaque que contiene una composición que comprende R-MNTX y marcas distintivas en o contenidas dentro del empaque que indican un nivel de S-MNTX en la composición. En una modalidad el nivel de S-MNTX es menor que 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.15%, 0.1%, 0.05%, o está ausente de la muestra. En aún otra modalidad, el empaque adicionalmente contiene, mezclado junto con la R-MNTX, uno o más de un agente amortiguador, un agente quelante, un agente conservante, un agente crioprotector, un agente lubricante, un conservante, un antioxidante, o un agente de unión.

La R-MNTX preparada por un método de la invención se puede usar en un método de preparación de un producto farmacéutico, mediante la selección de una composición de R-MNTX, ya que contiene S-MNTX a un nivel que es menor que 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.15%, 0.1%, 0.05% de, o está ausente de la composición, y la formulación de la composición en una dosificación unitaria o de múltiples unidades para la administración a un paciente. La R-MNTX preparada por un método de la invención se puede usar para proporcionar el producto empacado.

El empaque contiene una composición que comprende R-MNTX, en donde la composición está libre de S-MNTX detectable por HPLC, y las marcas distintivas sobre o contenidas dentro del empaque que indican que la composición está libre de S-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 S-MNTX, o puede indicar lo mismo indirectamente, al declarar por ejemplo que la composición es pura o R-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 R-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.

La R-MNTX preparada por un método de la invención se puede usar en un método para tratar o prevenir los efectos secundarios inducidos por los opioides que comprende administrar a un paciente la R-MNTX libre de S-MNTX detectable por los procedimientos de cromatografía descritos en la presente descripción o la composición intermedia de la sal de R-MNTX protegida 3-O de cualquiera de los aspectos anteriores de la invención en una cantidad eficaz para tratar el efecto secundario inducido por opioides. En una modalidad de la invención al paciente se le administran crónicamente los opioides. En otra modalidad al paciente se le administra en forma aguda los opioides. El efecto secundario inducido por el opioide preferentemente se selecciona del grupo que consiste de estreñimiento, supresión inmune, inhibición de la motilidad gastrointestinal, inhibición del vaciado gástrico, náuseas, emesis, evacuación incompleta, hinchazón, distensión abdominal, aumento de reflujo gastroesofágico, hipotensión, bradicardia, disfunción gastrointestinal, prurito, disforia, y retención urinaria. En una modalidad preferida el efecto secundario inducido por el opioide es estreñimiento. En otra modalidad preferida el efecto secundario inducido por el opioide es la inhibición de la motilidad gastrointestinal, inhibición del vaciado gástrico. En aún otra modalidad preferida el efecto secundario inducido por el opioide es náuseas o emesis. En aún otra modalidad preferida el efecto secundario inducido por el opioide es prurito. En aún otra modalidad preferida el efecto secundario inducido por el opioide es disforia. En aún otra modalidad preferida el efecto secundario inducido por el opioide es retención urinaria.

La R-MNTX preparada por un método de la invención se puede usar en un método para tratar un paciente que recibe un opioide para el dolor resultante de la cirugía que comprende administrar al paciente una composición de R-MNTX libre de S-MNTX detectable por los procedimientos de cromatografía descritos en la presente descripción o la sal intermedia de R-MNTX protegida 3-O en una cantidad eficaz para promover la motilidad gastrointestinal, el vaciamiento gástrico o el alivio del estreñimiento.

La R-MNTX preparada por un método de la invención se puede usar en un método para inducir laxación en un paciente con necesidad de efecto laxante, que comprende administrar al paciente una composición de R-MNTX libre de S-MNTX detectable por los procedimientos de cromatografía descritos en la presente descripción o la sal intermedia de R-MNTX protegida 3-0 en una cantidad eficaz.

La R-MNTX preparada por un método de la invención se puede usar en un método para la prevención y/o tratamiento de la afectación en un paciente con necesidad de tal prevención / tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición de R-MNTX libre de S-MNTX detectable por los procedimientos de cromatografía descritos en la presente descripción o la sal intermedia de R-MNTX protegida 3-0 en una cantidad eficaz.

La R-MNTX preparada por un método de la invención se puede usar en un método para la prevención y/o tratamiento de la disfunción del intestino postoperatorio después de la cirugía, particularmente cirugía abdominal en un paciente con necesidad de tal prevención / tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición de R-MNTX libre de S-MNTX detectable por los procedimientos de cromatografía descritos en la presente descripción o la sal intermedia de R-MNTX protegida 3-0 en una cantidad eficaz.

La R-MNTX preparada por un método de la invención se puede usar en, un método para el tratamiento o prevención de la disfunción gastrointestinal inducida por los opioides endógenos que comprende administrar al paciente una composición de R-MNTX libre de S-MNTX detectable por los procedimientos de cromatografía descritos en la presente descripción o la sal intermedia de R-MNTX protegida 3-0 en una cantidad eficaz para tratar la disfunción gastrointestinal inducida por los opioides endógenos. La disfunción gastrointestinal se puede seleccionar de un grupo que consiste de inhibición de la motilidad gastrointestinal, estreñimiento e íleo. En algunas modalidades de la invención, el íleo se selecciona del grupo que comprende: íleo postoperatorio, íleo post-parto, íleo paralítico.

La R-MNTX preparada por un método de la invención se puede usar en un método para la prevención o tratamiento del estreñimiento idiopático que comprende administrar al paciente una composición de R-MNTX libre de S-MNTX detectable por los procedimientos de cromatografía descritos en la presente descripción o la sal intermedia de R-MNTX protegida 3-0 en una cantidad eficaz para prevenir o tratar el estreñimiento idiopático.

La R-MNTX preparada por un método de la invención se puede usar en, un método para el tratamiento del síndrome del intestino irritable que comprende administrar al paciente una composición de R-MNTX libre de S-MNTX detectable por los procedimientos de cromatografía descritos en la presente descripción o la sal intermedia de R-MNTX protegida 3-0 en una cantidad eficaz para mejorar al menos un síntoma del síndrome del intestino irritable. En algunas modalidades de la invención la composición de R-MNTX o la composición de la sal de R-MNTX protegida 3-0 adicionalmente comprenden al menos un agente terapéutico para el síndrome del intestino irritable. El agente terapéutico para el síndrome del intestino irritable se puede seleccionar de los grupos que consisten en agentes antiespasmódicos, anti-muscarínicos, anti-inflamatorios, agentes pro-motilidad, agonistas 5HT₁, antagonistas 5HT₃, antagonistas 5HT₄, agonistas 5HT₄, agentes secuestrantes de sales biliares, agentes formadores de masa, agonistas adrenérgicos alfa₂, aceite mineral, antidepresivos, medicamentos a base de hierbas, medicamento contra la diarrea y combinaciones de los mismos.

La R-MNTX preparada por el método de la invención se puede necesitar en, métodos para la administración parenteral de R-MNTX que incluyen pero sin limitarse a administración intravenosa, intramuscular y subcutánea. La R-MNTX puede estar en preparaciones farmacéuticas adecuadas para su uso en jeringas precargadas, inyectores de pluma precargados, cartuchos para el uso en inyectores de pluma, jeringas u otros inyectores médicos reusables, inyectores secos de líquidos, sistemas tipo pluma sin aguja, syrettes, autoinyectores, u otros dispositivos de inyección controlada por el paciente.

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

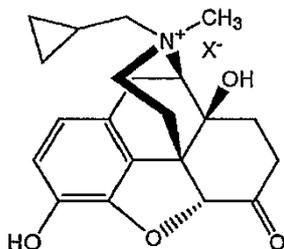
BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 proporciona la estructura química de sales de bromuro de R-MNTX y S-MNTX
 La Figura 2 es un cromatograma que muestra la separación de las formas de R y S de MNTX en una mezcla de S- y R-MNTX.
 La Figura 3 es un cromatograma de R-MNTX con la adición de aproximadamente 0.1 % del isómero S-MNTX.
 La Figura 4 es un cromatograma de R-MNTX con la adición de aproximadamente 1.0% del isómero S-MNTX.
 La Figura 5 es un cromatograma de R-MNTX con la adición de aproximadamente 3.0% del isómero S-MNTX.
 La Figura 6 muestra un esquema de reacción para la síntesis de R-MNTX por medio del uso de un grupo protector hidroxilo preferido.
 La Figura 7 muestra un esquema de reacción alternativo para la síntesis de R-MNTX por medio del uso de un grupo protector hidroxilo preferido.
 La Figura 8 muestra un kit de acuerdo con la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

5 La invención proporciona rutas sintéticas para la síntesis estereoselectiva de R-MNTX, [morfinano, 17R, 17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi-3,14-dihidroxi-17-metil-6-oxo-, sal, (5 α)-(9Cl)].

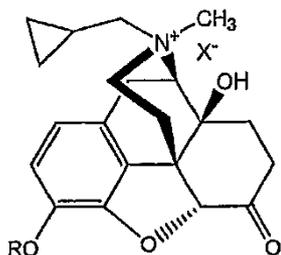
La R-MNTX tiene la estructura en la fórmula:



10 en donde X⁻ es un contraión. El contraión puede ser cualquier contraión, que incluye un zwitterión. 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 una combinación 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. El sulfonato puede ser mesilato, besilato, tosilato, o triflato. El carboxilato puede ser formato, acetato, citrato, o fumarato.

15 La invención adicionalmente proporciona un intermediario de R-MNTX, la sal de R-MNTX protegida 3-O-aislada de la fórmula:

20



25 en donde R es isobutirilo, la sal de R-MNTX protegida 3-O-prácticamente pura, cristales de la sal de R-MNTX protegida 3-O prácticamente pura, métodos para su uso. La invención proporciona adicionalmente rutas sintéticas para la síntesis estereoselectiva de la sal de R-MNTX protegida 3-O de la invención.

30 "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 la selección en ellos. "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 grupo alquilo es un grupo alquilo C₁-C₅, es decir, un grupo alquilo ramificado o lineal que tiene de 1 a aproximadamente 5 carbonos. En ciertas modalidades preferidas, el grupo alquilo es un grupo alquilo C₁-C₃, es decir, un grupo alquilo ramificado o lineal que tiene 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.

35 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.

40 "Agente de metilación" significa una especie reactiva, que tiene propiedades electrofílicas, que es capaz de introducir un "grupo metilo" en el átomo de nitrógeno de la naltrexona, para formar un enlace covalente con el mismo. Agentes de metilación ilustrativos se pueden representar por la fórmula CH₃Z, en donde "Z" es un grupo saliente que, a partir de su salida, permite que CH₃ forme un enlace covalente con el átomo de nitrógeno de la naltrexona, que forma la MNTX. Los agentes de metilación generalmente, y los grupos salientes generalmente, son bien conocidos por las personas de habilidad ordinaria en la materia y se describen extensamente tanto en la literatura de patentes y en los

libros de texto de química. Los grupos Z adecuados incluyen, pero sin limitarse a, fluoro, cloro, bromo, yodo, -OSO₂CF₃, CH₃OSO₂O-, -OSO₂CH₃, -OSO₂C₆H₄-p-CH₃, -OSO₂C₆H₄-p-Br.

5 "Alquenilo", en general, se refiere a un grupo alquilo que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono en la cadena, y todas las combinaciones y subcombinaciones de la selección en ellos. En ciertas modalidades preferidas, el grupo alquenilo es un grupo alquilo C₂-C₁₀, es decir, un grupo alquenilo ramificado o lineal que tiene de 2 a aproximadamente 10 carbonos. En otras modalidades preferidas, el grupo alquenilo es un grupo alquenilo C₂-C₆, es decir, un grupo alquenilo ramificado o lineal que tiene de 2 a aproximadamente 6 carbonos. En aún otras modalidades preferidas, el grupo alquenilo es un grupo alquenilo C₃-C₁₀, es decir, un grupo alquenilo ramificado o lineal que tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 carbonos. En aún otras modalidades preferidas, el grupo alquenilo es un grupo alquenilo C₂-C₅, es decir, un grupo alquenilo ramificado o lineal que tiene de 2 a aproximadamente 5 carbonos. Los grupos alquenilo ilustrativos incluyen, por ejemplo, grupos vinilo, propenilo, butenilo, pentenil, hexenilo, heptenilo, octenil, nonenilo y decenilo.

15 "Alquileo", generalmente, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático bivalente lineal o ramificado que tiene de 1 a aproximadamente 6 átomos carbono, y todas las combinaciones y subcombinaciones de la selección dentro de ellos. El grupo alquileo puede ser ramificado, lineal o cíclico. Los grupo alquileo ilustrativos incluyen, por ejemplo, metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂-CH₂-) y propileno (-CH₂)₃-. Puede haber opcionalmente insertada a lo largo del grupo alquileo uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente de nitrógeno es alquilo como se describió previamente. Los grupos alquileo preferidos tienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 carbonos.

20 "Alquenileno", en general, se refiere a un grupo alquileo que contiene al menos un doble enlace carbono - carbono. Los grupos alquenileno ilustrativos incluyen, por ejemplo, etenileno (-CH=CH-) y propenileno (-CH=CHCH₂-). Los grupos alquenileno preferidos tienen de 2 a aproximadamente 4 carbonos.

30 "Cicloalquilo", generalmente, se refiere a cualquier anillo monocíclico o bicíclico estable que tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 carbonos, y todas las combinaciones y subcombinaciones de la selección dentro de ellos. En modalidades preferidas, el grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C₃-C₈, es decir, un grupo cicloalquilo que tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 carbonos, con grupos cicloalquilo C₃-C₆, es decir, grupos cicloalquilo que tienen de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 carbonos que son los más preferidos. El grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes del grupo cicloalquilo. Los sustituyentes de los grupos cicloalquilo preferidos incluyen alquilo, preferentemente alquilo C₁-C₃, alcoxi, preferentemente alcoxi C₁-C₃ o halo. Los grupos cicloalquilo ilustrativos incluyen, por ejemplo, los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

40 "Alquilo sustituido con cicloalquilo", generalmente, se refiere a un grupo alquilo lineal, preferentemente un grupo alquilo inferior, sustituido en un carbono terminal con un grupo cicloalquilo, preferentemente un grupo cicloalquilo C₃-C₈. Los grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo típicos incluyen ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, ciclopentiletilo, ciclopentilpropilo, ciclopropilmetilo y similares.

45 "Cicloalquenilo", generalmente, se refiere a un grupo cicloalquilo oleoso insaturado que tiene de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 carbonos, y todas las combinaciones y subcombinaciones de la selección dentro de ellos. En modalidades preferidas, el grupo cicloalquenilo es un grupo cicloalquenilo C₅-C₈, es decir, un grupo cicloalquenilo que tiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 8 carbonos.

"Alcoxi", generalmente, se refiere a un grupo O-alquilo donde alquilo es como se ha descrito previamente. Los grupos alcoxi ilustrativos incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y heptoxi.

50 "Alcoxi-alquilo", generalmente, se refiere a un grupo alquilo-O-alquilo donde el alquilo es como se ha descrito previamente.

55 "Acilo", generalmente, significa un grupo -CO-alquilo en donde el alquilo es como se ha descrito previamente. Los grupos acilo preferidos comprenden grupos alquilo inferior, tales como alquilo de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 carbonos. Los grupos acilo ilustrativos incluyen acetilo, propanoilo, 2-metilpropanoilo, y butanoilo.

60 "Arilo", generalmente, se refiere a un radical carbocíclico aromático que contiene 6, 10 o 14 carbonos. El grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos o más sustituyentes. Los sustituyentes del grupo arilo preferidos incluyen los grupos alquilo, preferentemente grupos alquilo C₁-C₅. Grupos arilo ilustrativos incluyen fenilo y naftilo.

65 "Alquilo sustituido con arilo", generalmente, se refiere a un grupo alquilo lineal, preferentemente un grupo alquilo inferior, sustituido en un carbono con un grupo arilo opcionalmente sustituido, preferentemente un anillo de fenilo opcionalmente sustituido. Los grupos alquilo sustituidos con arilo ilustrativos incluyen, por ejemplo, fenilmetilo, feniletilo y 3-(4-metilfenilo)propilo.

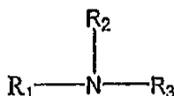
"Heterocíclico", generalmente, se refiere a un radical sistema de anillos monocíclico o multicíclico que contiene de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 miembros, y todas las combinaciones y subcombinaciones de la selección dentro de ellos, en donde uno o más de los miembros es un elemento distinto de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. El grupo heterocíclico puede ser aromático o no aromático. Los grupos heterocíclicos ilustrativos incluyen, por ejemplo, los grupos isoxazol, pirrol y piperidina.

"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 anhidro 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.

"Aminas terciarias" tiene su significado ordinario, común. Generalmente, las aminas terciarias útiles en la invención tienen la fórmula general:



en donde R_1 , R_2 , y R_3 son idénticos o una combinación de diferentes grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, grupos alqueno, grupos alqueno, grupos alqueno, grupos cicloalquilo, grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo, grupos cicloalqueno, grupos alcoxi, grupos alcoxi-alquilo, grupos acilo, grupos arilo, grupos alquilo sustituido con arilo, y grupos heterocíclicos. Las aminas terciarias útiles ilustrativas de acuerdo con la invención son aquellas donde R_{1-3} es un grupo alquilo de la fórmula (C_nH_{2n+1}) , $n=1-4$, o grupo aralquilo de la fórmula $(C_6H_5(CH_2)_n)$, $[n=1-2]$. Las aminas terciarias útiles ilustrativas de acuerdo con la invención además son aminas terciarias cicloalquilo (por ejemplo, N-metilmorfolina, N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina), piridina y Proton Sponge® (N,N,N',N'-tetrametil-1,8-naftaleno).

Como se comprenderá fácilmente, los grupos funcionales presentes pueden contener grupos protectores durante el curso de la síntesis. Los grupos protectores se conocen per se como grupos funcionales químicos que se pueden adjuntar selectivamente a y eliminar de funcionalidades, tales como grupos hidroxilo y grupos carboxilo. Estos grupos están presentes en un compuesto químico para hacer dicha funcionalidad inerte a las condiciones de reacción química a la que está expuesto el compuesto.

Los grupos protectores se pueden adjuntar selectivamente a una funcionalidad. Estos grupos hacen esta funcionalidad inerte a las condiciones de reacción química a la que el compuesto puede estar expuesto. Después de que el grupo protector ha servido a su propósito se puede eliminar de forma selectiva de la funcionalidad sin alterar la estructura molecular. Los grupos protectores se pueden adjuntar selectivamente a y eliminar de la funcionalidad en condiciones suaves, con un alto rendimiento.

El grupo protector empleado en la invención es isobutirilo, debido a su mayor estabilidad que resulta en un mayor rendimiento y pureza. Estos grupos protectores proporcionan rendimientos de naltrexona protegida 3-O mayor que 70, preferentemente mayor que 75%. En una modalidad, el rendimiento de naltrexona protegida 3-O es aproximadamente 80% o mayor.

La presente invención proporciona un método para la síntesis estereoselectiva de R-MNTX que comprende;

- (a) metilar una naltrexona protegida 3-O con un agente de metilación para producir la sal de RMNTX protegida 3-O; y
- (b) hidrólisis para eliminar el grupo protector de hidroxilo-3 para producir R-MNTX, en donde el grupo protector hidroxilo de la sal de R-MNTX protegida 3-O incluye isobutirilo.

A diferencia del método descrito por Goldberg y col., que enseña la temperatura ambiente durante tres semanas o 70°C durante siete días para la reacción de metilación para producir N-MNTX, las condiciones de metilación estereoselectiva de la presente invención se realizan a una temperatura por encima 70°C, con mayor preferencia por encima de 80°C. En una modalidad, la reacción se lleva a cabo a aproximadamente 88°C. En base a los principios estándar de reacciones químicas que implican estereoisómeros, uno esperaría que a temperaturas más altas la

reacción procediera con control cinético que resultaría en una mezcla de R-MNTX y S-MNTX con altos porcentajes de ambos estereoisómeros. Fue sorprendente que a temperaturas elevadas el método de la presente invención proporcionara predominantemente la R-MNTX en lugar de una mezcla con un porcentaje más alto de S-MNTX.

5 La reacción de metilación de la presente invención se deja que proceda a partir de 1 hora a aproximadamente 24 horas, preferentemente aproximadamente 5 horas a aproximadamente 16 horas, con mayor preferencia aproximadamente 8 a 12 horas, con la máxima preferencia aproximadamente 10 horas. Este tiempo de reacción ofrece una ventaja importante a escala industrial superior a las tres semanas a temperatura ambiente o siete días a 70 ° C que enseñaron Goldberg y col..

10 En una modalidad preferida, la reacción de metilación se realiza a aproximadamente 88° C durante 10 horas. Estos parámetros de reacción son altamente deseables para el desarrollo de un proceso susceptible de extrapolación a escala industrial.

15 La R-MNTX preparada por un método de la presente invención se puede usar para formular preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas, 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, necesaria para retrasar la aparición de, reducir 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 asociados con los mismos. En el caso de estreñimiento, una cantidad eficaz, por ejemplo, es la cantidad que alivia un síntoma de estreñimiento, que induce una evacuación, que aumenta la frecuencia de las evacuaciones, o que disminuye el tiempo de tránsito oral-cecal. La definición conocida y convencional de estreñimiento es (i) menos de una evacuación en los tres días anteriores o (ii) menos de tres evacuaciones en la semana anterior (ver por ejemplo, la patente de Estados Unidos 6,559,158). En otras palabras, un paciente no tiene estreñimiento (es decir, tiene "evacuaciones regulares" como se usa en la presente descripción) si el paciente tiene al menos una evacuación cada tres días y al menos tres evacuaciones por semana. Por consiguiente, al menos una evacuación cada dos días se considerará evacuaciones regulares. Del mismo modo, al menos una evacuación por día es una evacuación regular. por lo tanto, cantidades eficaces pueden ser las cantidades necesarias para establecer o mantener las evacuaciones regulares.

25 En ciertos casos, la cantidad es suficiente para inducir una evacuación dentro de 12 horas de la administración de la R-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 de laxante inmediato en los usuarios crónicos de opioides. La administración subcutánea puede resultar en una evacuación dentro de las 12 horas de administración, preferentemente dentro de las 4 horas de administración. Cuando se administran a un sujeto, las cantidades eficaces dependerán, por supuesto, de la afección particular que se trata; la gravedad de la afección; los parámetros individuales del paciente que incluyen edad, condición física, tamaño y peso; tratamiento concurrente y, especialmente, el tratamiento concurrente con opioides en donde los opioides se administran crónicamente; la frecuencia de 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.

40 Los pacientes susceptibles de esta terapia incluyen, pero sin limitarse a enfermos terminales, pacientes con enfermedad médica avanzada, pacientes con cáncer, pacientes de SIDA, pacientes en el post-operatorio, pacientes con dolor crónico, pacientes con neuropatías, pacientes con artritis reumatoide, pacientes con osteoartritis, pacientes con dolor de espalda crónico, pacientes con lesión de la médula espinal, pacientes con dolor abdominal crónico, pacientes con dolor crónico de páncreas, pacientes con dolor pélvico/perineal, pacientes con fibromialgia, pacientes con síndrome de fatiga crónica, pacientes infectados con HCV, pacientes con el síndrome del intestino irritable, pacientes con migraña o dolores de cabeza tensionales, pacientes con anemia de células falciformes, pacientes en hemodiálisis, y similares.

55 Los pacientes susceptibles de esta terapia incluyen además, pero sin limitarse a los pacientes que padecen disfunciones provocadas por los opioides endógenos, especialmente en las situaciones post-operatorias. En ciertas modalidades, la R-MNTX está presente en una cantidad suficiente para acelerar el alta del hospital después de la cirugía, que incluye cirugías abdominales tal como la resección rectal, colectomía, estómago, esófago, duodeno, apendicectomía, histerectomía, o cirugía no-abdominal tal como las ortopédicas, lesiones traumáticas, torácica o la cirugía de trasplante. Este tratamiento puede ser eficaz para reducir la duración del tiempo en el hospital, o para acortar el tiempo de una orden escrita de alta del hospital después de la operación, por reducción del tiempo de los sonidos intestinales después de la cirugía, o el primer flato, el primer efecto laxante o el consumo de la dieta sólida después de la cirugía. La R-MNTX se puede continuar proporcionando después que el paciente ha dejado de recibir medicamentos opioides para el dolor después de la operación.

60

Ciertos pacientes particularmente susceptibles de tratamiento son los pacientes que tienen los síntomas de estreñimiento y/o inmovilidad intestinal y que no han podido obtener alivio o dejaron de obtener alivio o un grado consistente de alivio de sus síntomas por medio del uso de un laxante o un ablandador de heces, ya sea solo o en conjunto, o que son de cualquier otra forma resistentes a los laxantes y/o ablandadores de heces. Estos pacientes se dice que son refractarios a los laxantes y/o ablandadores de heces convencionales. El estreñimiento y/o la inmovilidad gastrointestinal se puede inducir 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, estrés, ansiedad, y similares. Estas afecciones que inducen estreñimiento y/o inmovilidad gastrointestinal pueden ser afecciones agudas o afecciones crónicas.

Los sujetos se pueden tratar con una combinación de R-MNTX, y un laxante y/o un ablandador de heces (y opcionalmente, un opioide). En estas circunstancias, la R-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 R-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 en la presente descripción, la invención contempla preparaciones farmacéuticas, donde la R-MNTX se administra en una formulación que incluye la R-MNTX y uno ambos de un laxante y un ablandador de heces (y, opcionalmente, un opioide). Estas formulaciones pueden ser parenteral u oral, tal como las descritas en el documento de Estados Unidos núm. de serie 10/821,809. Se incluyen formulaciones sólidas, semisólidas, líquidas, de liberación controlada, liofilizadas y otras.

La cantidad administrada de R-MNTX puede ser suficiente para inducir efecto laxante. Este tiene aplicación particular cuando el sujeto es un usuario crónico de opioides. El uso crónico de opioides como se usa en la presente descripción incluye el tratamiento con opioides diariamente durante una semana o más, o el uso de opioides intermitente durante al menos dos semanas. Previamente se determinó que los pacientes que reciben opioides crónicamente se vuelven tolerantes a los opioides y necesitan dosis cada vez mayores. Así, un paciente que recibe dosis orales de opioides crónicamente recibiría típicamente entre 40 y 100 mg por día de una dosis de opioide equivalente a la morfina. De igual manera, se determinó sorprendentemente que tales sujetos se vuelven más sensibles a los efectos de la MNTX y que sorprendentemente dosis bajas indujeron efectos secundarios. Así, para inducir un efecto laxante inmediato, se requiere en el orden de sólo aproximadamente 0.15 mg/kg de MNTX intravenosa. Para la administración oral, una dosis suficiente se cree que es menor que 3 mg/kg del no recubierto y aun menor cuando la R-MNTX está recubierta entérica.

Los pacientes que usan opioides crónicamente incluyen los pacientes con cáncer en etapa tardía, pacientes de edad avanzada con cambios artrósicos, pacientes de mantenimiento con metadona, pacientes con dolor neuropático y con dolor de espalda crónico. El tratamiento de estos pacientes es importante desde el punto de vista de la calidad de vida, así como para reducir las complicaciones derivadas del estreñimiento crónico, tales como hemorroides, supresión del apetito, ruptura mucosa, sepsis, riesgo de cáncer de colon, e infarto de miocardio.

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, levorfanol, acetato de levometadilol, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-glucoronida, nalbufina, nalorfina, opio, oxycodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propoxifeno, remifentanil, sufentanil, tilidina, trimebutina, y tramadol. El opioide además se puede mezclar con la R-MNTX y proporcionar en cualquiera de las formas descritas anteriormente en relación con la R-MNTX.

Generalmente, las dosis orales de R-MNTX serán de aproximadamente 0.25 a aproximadamente 19.0 mg/kg de peso corporal por día. Generalmente, la administración parenteral, que incluye administración intravenosa y subcutánea, será de aproximadamente 0.01 a 1.0 mg/kg peso corporal dependiendo de si la administración es como un bolo o se extiende en el tiempo tal como con un goteo I.V. Generalmente, la dosis i.v. para la disfunción intestinal postoperatoria (POBD) es 0.3mg/kg. Se espera que las dosis que esté en el intervalo de aproximadamente 0.01 a 0.45 mg/kg peso corporal dará 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 antagonista opioide en una formulación recubierta entérica fuera 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. En algunos casos se prefieren los niveles plasmáticos máximo por debajo de 100 ng/ml. "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, 5 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 10 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 15 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.

20 Cuando se administran, las preparaciones farmacéuticas 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 25 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-toluensulfónico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, fórmico, succínico, naftaleno-2-sulfónico, pamoico, 3-hidroxi-2-naftaleno carboxílico, y benceno sulfónico.

30 Se debe entender que cuando se hace referencia a MNTX, R- y S-MNTX, y el agente terapéutico(s), 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.

35 Las preparaciones farmacéuticas 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 40 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.

45 Las formulaciones acuosas pueden incluir un agente quelante, un agente amortiguador, 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."

50 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.

55 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.

60 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.

5 Los conservantes que se pueden usar con las 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.

10 La R-MNTX se puede preparar en composiciones liofilizadas, preferentemente en presencia de un agente crioprotector tal como manitol, o lactosa, sacarosa, polietilenglicol, y polivinilpirrolidonas. Se prefieren los agentes crioprotectores que dan como resultado un pH de reconstitución de 6.0 o menos. La composición puede contener un agente crioprotector, tal como manitol o lactosa, que es preferentemente neutro o ácido en agua.

15 Las formulaciones orales, parenterales y supositorios de agentes se conocen bien y están disponibles comercialmente. El agente terapéutico(s) 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.

20 Un producto que contiene el(los) agente(s) terapéutico(s) y, opcionalmente, uno o más de otros agentes activos se puede(n) 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(los) agente(s) terapéutico(s) antes, después o simultáneamente con el otro agente (y/o el opioide). La dosificación oral se puede configurar para que el(los) agente(s) terapéutico(s) 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 (los) agente(s) terapéutico(s) 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 del (los) agente(s) terapéutico(s). Por ejemplo, el(los) agente(s) terapéutico(s) puede(n) ser un núcleo con recubrimiento entérico o gránulos contenidos dentro de una píldora o cápsula que libera el otro agente primero y libera el(los) agente(s) terapéutico(s) sólo después de que el(los) agente(s) terapéutico(s) pase(n) a través del estómago y en el intestino. El(los) agente(s) terapéutico(s) además puede(n) ser en un material de liberación sostenida, mediante el cual el(los) agente(s) terapéutico(s) se libera(n) en todo el tracto gastrointestinal y el otro agente se libera en el mismo o un programa diferente. El mismo objetivo para la liberación del(los) agente(s) terapéutico(s) se puede lograr con liberación inmediata del (los) agente(s) terapéutico(s) combinado con el(los) agente(s) terapéutico(s) con recubrimiento entérico. En estos casos, el otro agente se podría liberar inmediatamente en el estómago, por todo el tracto gastrointestinal o sólo en el intestino.

40 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).

50 En el caso de que se prefiere liberar el(los) agente(s) terapéutico(s) primero, el(los) agente(s) terapéutico(s) podría(n) 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 (los) agente(s) terapéutico(s), 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.

60 El(Los) agente(s) terapéutico(s) además se puede(n) mezclar completamente en una formulación de liberación controlada, mediante la cual se libera antes, después o simultáneamente con otro agente. El(Los) agente(s) terapéutico(s) puede(n) estar libre, es decir, solubilizado dentro del material de la formulación. El(Los) agente(s) terapéutico(s) además puede(n) 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(los) agente(s) terapéutico(s) basado en la temperatura, pH o similares. Los gránulos además se pueden configurar con el fin de retrasar la liberación del (los) agente(s) terapéutico(s), lo que permite al otro agente un período de tiempo para actuar antes de que el(los) agente(s) terapéutico(s) ejerza(n) sus efectos. El(Los) agente terapéutico(s) de los gránulos además se puede configurar para liberar el agente terapéutico(s) en prácticamente

65

cualquier patrón de liberación sostenida, que incluye patrones que exhiben cinéticas de liberación de primer orden o cinéticas 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.

5 El(los) agente(s) terapéutico(s) además puede(n) estar contenido(s) 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(los) agente(s) terapéutico(s) puede(n) 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.

10 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.

15 El(los) agente(s) terapéutico(s) se puede(n) 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 (los) agente(s) terapéutico(s) 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.

30 Tanto los materiales poliméricos no biodegradables como los 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. Estos incluyen ácidos polihialurónicos, caseína, gelatina, glutina, polianhidridos, ácido poliacrílico, alginato, quitosana, poli(metil metacrilatos), poli(etil metacrilatos), poli(butilmetacrilato), 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).

40 El(los) agente terapéutico(s) puede(n) estar contenido(s) 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.

55 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).

60 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 KH_2PO_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 col., Science, Vol. 233: 1081 (1986)) y el grupo de la Universidad de Utah (J. Kopecek, y col., 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 col., 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) se incluye también.

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 .

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

5 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, el recubrimiento entérico preferido es ACRYL-EZE™ (copolímero de ácido metacrílico tipo C; Colorcon, West Point, PA).

15 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 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.

25 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.

35 El recubrimiento se puede aplicar a partículas del (de los) agente(s) terapéutico(s), tabletas del (los) agente(s) terapéutico(s), cápsulas que contienen el (los) agente(s) terapéutico(s) 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 col. (Nueva York: Marcel Dekker, Inc., 1989), y en Ansel y col., 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 tópico en el tracto intestinal.

45 En otra modalidad, se proporcionan formas de dosificación del fármaco que comprenden un dispositivo recubierto entéricamente, osmóticamente activado que aloja una formulación. 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 "bompeará" 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. 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. 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 las formas de dosificación del fármaco que comprenden un dispositivo con recubrimiento entérico de alojamiento de una formulación de liberación sostenida. En esta modalidad, el producto que contiene el fármaco descrito 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 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 osmótico activado después se puede recubrir entéricamente como se describe previamente. Para los dispositivos activados osmóticamente que contienen un portador sólido en lugar de un portador líquido o semisólido, la cápsula interior es opcional; es decir, la membrana semipermeable se puede formar directamente alrededor de la composición del 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 y 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 el(los) agente(s) terapéutico(s) se puede(n) configurar como un supositorio El(Los) agente(s) terapéutico(s) se puede(n) colocar en cualquier lugar dentro o encima del supositorio para afectar favorablemente la liberación relativa del (los) agente(s) terapéutico(s). 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 col., y patente de los Estados Unidos Núm. 4,765,978 otorgada a Abidi y col.).

La base usada en la composición farmacéutica de supositorio 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 oleico; 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 tristearina; 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 puede además incluir un agente de superficie-activo, un agente colorante, etc., que se usan ordinariamente en los supositorios.

La composición farmacéutica 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 dosificación unitaria 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 rellena de cápsulas.

Las composiciones 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.

El sistema de suministro nasal 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 logra en ella a partir del contacto con, por ejemplo, una mucosa nasal. 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.

5 La viscosidad de las composiciones se puede mantener a un nivel deseado por medio del uso de un agente espesante farmacéuticamente aceptable. Los agentes espesantes que se pueden usar incluyen metilo celulosa, goma xantana, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carbómero, alcohol polivinílico, alginatos, acacia, quitosanos 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.

10 Las composiciones 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 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.

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

20 Una composición formulada para la administración tópica puede ser líquida semisólida (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.

25 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 (superficie que produce, secreta y/o contiene moco). 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.

30 Con respecto a la administración tópica y/o local de las composiciones, la eficacia deseada puede involucrar, por ejemplo, penetración del (los) agente(s) terapéutico(s) dentro de la piel y/o tejidos para alcanzar sustancialmente un lugar hiperalgésico para proporcionar alivio del dolor deseable anti-hiperalgésico. La eficacia de las composiciones puede ser aproximadamente la misma que la lograda, por ejemplo, con analgésicos opiáceos centrales. Pero, como se discute en detalles en la presente descripción, la eficacia lograda con el (los) agente(s) terapéutico(s) 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 el (los) agente(s) terapéutico(s) no cruzan la barrera de sangre del cerebro.

35 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.

40 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.

45 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 col. 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, ceresina, 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 alquienil ésteres de ácidos grasos que tienen 10 a 20 átomos de carbono. Ejemplos de los mismos incluyen, pero sin limitarse a, oleílo miristato, oleílo estearato, y oleílo 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, erúcido. (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, oleílo, 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. (l) 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 trimetilpropano. (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 polioli, 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, propilenglicoles 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

- 5 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.
- 10 El balance de la loción es agua o un alcohol de C₂ o C₃, 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.
- 15 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.
- 20 Las cremas pueden formularse para contener una concentración eficaz para suministrar una cantidad eficaz del (los) agente(s) terapéutico(s) al tejido tratado, típicamente entre aproximadamente 0.1 %, preferentemente mayor que 1% hasta y mayor que 50%, preferentemente entre aproximadamente 3% y 50%, con mayor preferencia entre aproximadamente 5% y 15% del (los) agente(s) terapéutico(s). 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 ha descrito anteriormente. El emulsionante se incluye en la composición a un nivel desde 3% a 50%, preferentemente de 5% a 20%.
- 25 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 nitroso, 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.
- 30 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, β.-hidroxibutirato y 5-5.5 mM glucosa.
- 35 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.
- 40 Las composiciones gelificadas contienen una cantidad eficaz del (los) agente(s) terapéutico(s), 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 ha descrito previamente; de 0.5% a 20%, preferentemente de 1% a 10% del agente espesante; el balance es agua u otros portadores acuosos o no acuosos, tal como, por ejemplo, un líquido orgánico, o una mezcla de portadores.
- 45 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 logra cuando la velocidad de disponibilidad del fármaco es igual a la velocidad de eliminación del fármaco de la circulación. En escenarios terapéuticos típicos, el (los) agente(s) terapéutico(s) se administrará(n) 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
- 50
- 55
- 60
- 65

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 8 muestra un kit. El kit 10 incluye un frasco 12 que contiene una tableta de opioide. El kit 10 además incluye un frasco 14 que contiene tabletas de R-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 la R-MNTX inmediatamente en el estómago. El kit además incluye las instrucciones 20 para la administración de las tabletas a un sujeto que esté estreñido o que tenga síntomas de estreñimiento o inmovilidad gastrointestinal. Las instrucciones incluyen marcas distintivas, por ejemplo escritura, que indica que la S-MNTX es S-MNTX pura libre de R-MNTX.

El kit 10 puede incluir de manera óptima o, alternativamente, un frasco de la preparación farmacéutica 16, y un frasco de los solventes de la preparación farmacéutica 18. El frasco que contiene los diluyentes para la preparación farmacéutica es opcional. El frasco de los diluyentes contiene un diluyente tal como una solución salina fisiológica para diluir lo que podría ser una solución concentrada o polvo liofilizado de R-MNTX. Las instrucciones pueden incluir instrucciones para mezclar una cantidad particular de los diluyentes 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 R -MNTX. Además se entenderá que los recipientes que contienen las preparaciones, ya sea el recipiente una botella, un frasco con un tabique, una ampolleta 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 ponen en autoclave o se 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 ellos así como elementos adicionales.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Análisis de HPLC de R- y S-MNTX

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:

Columna: Luna C18(2), 150 x 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
TFA = ácido trifluoacético

Método HPLC II:

5 Condiciones y parámetros cromatográficos: Descripción de la columna analítica: Phenomenex Inertsil ODS-3 150 x 4.6 mm, 5 µm; Temperatura de la columna: 50.0 °C; Régimen de flujo: 1.5 ml/min; Volumen de inyección: 20 µl; Longitud de onda de detección:

10 280 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
Límite de cuantificación: 0.05%
Límite de detección: 0.02%

15 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 |

20 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

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

30 Como se ilustra en la Figura 2, las formas S y R de MNTX se pueden distinguir claramente en un cromatograma de HPLC. La Figura 3 es un cromatograma de HPLC de una mezcla de 0.1% en peso de la forma S auténtica añadida a 99.5% en peso de la forma R auténtica; La Figura 4 es un cromatograma de 1.0% en peso de la forma S auténtica añadida a 99.0% en peso de la forma R auténtica. La Figura 5 es un cromatograma de 3.0% en peso de la forma S auténtica añadida a 98.0% en peso de la forma R auténtica. Esto ha permitido a los solicitantes idear y probar por primera vez protocolos estereoselectivos para la síntesis y purificación que rinden R-MNTX de alta pureza a partir de la naltrexona protegida 3-O.

Ejemplo 2

Síntesis estereoselectiva de R-MNTX

El esquema de síntesis para el Ejemplo 2 se muestra en la Figura 6.

45 **General.** Todas las reacciones anhidras se llevaron a cabo en cristalería secada al horno (130 °C) bajo una atmósfera de nitrógeno seco (N₂). Todos los reactivos y solventes comerciales se usaron sin ninguna purificación adicional. Los espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) se obtuvieron por medio del uso de un espectrómetro de 300 MHz Varian Gemini o Varian Mercury. Los espectros de masa se determinaron en un Finnigan LCQ. La pureza HPLC se determinó por medio del uso de un automuestreador Waters 717 y el detector de matriz de fotodiodos Waters 996.

55 **3-O-Isobutiril-Naltrexona (2).** A una solución del compuesto (1) (1.62 g, 4.75 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (THF) (120 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (NEt₃) (1.4 ml, 10 mmol). Después que la reacción se agitó durante 15 min. a 0 °C, el cloruro de isobutirilo (1.05 ml, 10 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, después a temperatura ambiente durante 18 h antes de inactivarla con bicarbonato de sodio saturado (NaHCO₃) (ac.) (70 ml) y 30 ml de H₂O. La reacción se extrajo con cloruro de metileno (CH₂Cl₂) (2 x 200 ml). Los extractos se combinaron, se lavaron con salina (130 ml), se secaron sobre sulfato de sodio (Na₂SO₄) (50g), se

filtraron y se concentraron a vacío. El material crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (tamaño de la columna 40X450 mm, el gel de sílice se cargó 40X190mm) (9.8:0.2 → 9.6:0.4 → 9.4:0.6 CH₂C₁₂/MeOH) para dar el compuesto (2) (1.5 g 76.8%) como un sólido blanco.

5 ¹H NMR (300M Hz, CDCl₃) δ 6.82 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.21 (d, J=6.0 Hz, 1H), 3.12-2.96 (m, 2H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.71 (dd, J=4.5 Hz, 1H), 2.62 (dd, J=6.2 Hz, 1H), 2.48-2.28 (m, 4H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.34 (d, J=0.8 Hz, 3H, CH₃-isobutirilo), 1.31 (d, J=0.8 Hz, 3H, CH₃-isobutirilo), 0.90-0.83 (m, 1H, CH-ciclopropil), 0.60-0.54 (m, 2H, CH₂-ciclopropil), 0.18-0.13 (m, 2H, CH₂-ciclopropil).
10 ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 207.6 (CO), 174.7 (COO/Pr)147.8, 132.8, 130.1, 130.0, 122.8, 119.2, 90.5, 70.0, 61.9, 59.2, 50.6, 43.4, 36.1, 33.8, 31.2, 30.7, 22.9, 19.0, 18.9, 9.4, 4.0, 3.8. MS[M+H]⁺ : 412.

Sal de yoduro de 3-O-Isobutirilo-N-Metilnaltrexona (3). El compuesto (2) (689 mg, 1.67 mmol) se transfirió mediante espátula en un recipiente de presión de vidrio. El recipiente se purgó suavemente con nitrógeno en el distribuidor durante 5 minutos y luego se evacuó en alto vacío. Cuando el vacío fue constante, la parte inferior del recipiente se sumergió en nitrógeno líquido. El yoduro de metilo (973 mg, 6.85 mmol) se distribuyó en un frasco separado en el distribuidor en una atmósfera de nitrógeno y se congelaron en nitrógeno líquido. El recipiente de yoduro de metilo congelado se evacuó a alto vacío. La cámara principal del distribuidor se aisló de la bomba de alto vacío. El yoduro de metilo se dejó calentar a temperatura ambiente y sublimar a través de la cámara principal en el nitrógeno líquido enfriado la 3-O-Isobutirilo-Naltrexona. Cuando la sublimación se completó, el nitrógeno se dejó filtrar lentamente en el recipiente de presión de vidrio. El recipiente se selló firmemente, se retiró del distribuidor y se calentó en un baño de aceite a 88-90 ° C durante 17 horas. El recipiente se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de permitir que el nitrógeno fluyera en el recipiente. El recipiente se evacuó después bajo alto vacío para eliminar los residuos de yoduro de metilo sin reaccionar para dar un sólido de color blanco. Una muestra del sólido se retiró para análisis de ¹H-NMR. Este mostró una buena conversión al producto. La cromatografía de capa fina (TLC) del producto [diclorometano / metanol 9:1 (v/v), sílice de fase normal, detección UV] mostró una traza de material de partida (2) (R_f = 0.8) y una región difusa (R_f = 0-0.4). El sólido se disolvió en diclorometano/metanol(4:1, volumen mínimo) y se aplicó a una columna de gel de sílice (gel de sílice ultrapura, 22 g en diclorometano, dimensiones del lecho:

30 200mm x 20mm di). La columna se eluyó como sigue:
Diclorometano / metanol 98:2 (300 ml)
Diclorometano / metanol 97:3 (300 ml)
Diclorometano / metanol 94:6 (200 ml)
Diclorometano / metanol 92:8 (400 ml)

35 Las fracciones se analizaron por TLC [diclorometano/metanol 9:1 (v/v), sílice de fase normal, detección UV]. Las fracciones que contenían exclusivamente el componente principal (R_f = 0.4) se combinaron, se enjuagaron con metanol, y se concentraron para producir 867 mg de un sólido blanco. Esto representó un 91% de rendimiento basado en 3-O-Isobutirilo-Naltrexona. La ¹H NMR es consistente.

40 **Sal bromuro/yoduro de N-Metilnaltrexona (4).** El compuesto (3) (862 mg, 1.56 mmol) se disolvió en metanol (13 ml). A esta mezcla se le añadió agua estéril (11.5 ml) seguido por 48% de ácido bromhídrico acuoso (1.5 ml). La mezcla resultante se agitó bajo nitrógeno y se calentó en un baño de aceite a 64-65°C durante 6.5 h. El análisis por TLC de una muestra (dispersa en metanol) de la mezcla de reacción no mostró material de partida (3) restante (R_f = 0.4) y la conversión a material en R_f = 0-0.15. La mezcla se concentró en el evaporador rotatorio con el baño a 22-25°C hasta que quedó aproximadamente 1 ml del líquido aceitoso. Se añadió acetonitrilo (10 ml) y la mezcla se volvió a concentrar. Esto se repitió tres veces adicionales, por medio del uso de 10 ml de acetonitrilo, para dar una espuma nítida de color jengibre (590 mg, rendimiento bruto 86%).

50 **Preparación de la columna de resina de intercambio aniónico.** Se compactaron 30 g de la resina AG 1-X8 en una columna (20 mm di) de cromatografía líquida de media presión (MPLC) por medio del uso de 100 ml de agua para crear una suspensión acuosa de la resina. El lecho de resina se lavó con ácido bromhídrico acuoso (200 ml) y después con agua estéril hasta que el pH del eluato acuoso fue pH 6-7. Se requirió aproximadamente de 1.5 l de agua.

55 Bromuro de **N- Metilnaltrexona (5).** La espuma (4) (597 mg) se dispersó en agua (6 ml) / metanol (2 ml). Un poco de aceite oscuro permanecido sin disolver. El líquido sobrenadante claro se decantó y se aplicó a la columna de resina de intercambio aniónico preparada. El residuo se lavó dos veces con metanol (0.2 ml) / agua (3 ml). Los licores sobrenadantes se aplicaron a la columna. La columna se eluyó con 4.2 l de agua estéril y se recogieron fracciones de ~ 20 ml. La presencia de la sal de N-Metilnaltrexona se detectó por cromatografía en líquido/espectrometría de masa (LC/MS). La mayoría de la N-Metilnaltrexona estaba ubicada en los 1.5 l iniciales del eluato, del cual los primeros 600 ml contenían el material más puro por TLC (4:1 diclorometano / metanol, sílice de fase normal). Los primeros 600 ml del eluato se combinaron y concentraron en el evaporador rotatorio para dar un vidrio blanquecino. El baño de agua se mantuvo a ~35°C. Se necesitó cuidado para controlar la formación de espuma del eluato mientras se evaporaba.

Purificación del bromuro de N-Metilnaltrexona (5). Recristalización a partir de metanol. El residuo se calentó en metanol (60 ml) bajo nitrógeno justo por debajo del reflujo y después se filtró a través de un vidrio sinterizado para eliminar una pequeña cantidad de material insoluble. Este filtrado se empujó hacia abajo en una corriente de nitrógeno a aproximadamente 10 ml y se enfrió bajo nitrógeno en hielo / agua. Se formó algo de precipitado blanco, pero claramente mucho sólido permaneció en solución. La mezcla después se concentró por evaporación para dar una goma ligeramente coloreada. Esta se trituró con metanol (3 ml x 2). El metanol se decantó cuidadosamente mediante una pipeta entre trituraciones. El residuo blanco se disolvió en metanol (60 ml) y se filtró a través de un vidrio sinterizado. El filtrado se concentró hasta aproximadamente 1 ml y una porción adicional de metanol (1 ml) se añadió para triturar el sólido. Los licores sobrenadantes se decantaron como antes. El sólido se secó para dar un sólido blanco, el lote A (178.0 mg). El análisis por HPLC mostró 97.31% de R-MNTX, y 2.69% de S-MNTX.

Todos los filtrados/licores sobrenadante en metanol se combinaron y se concentraron para dar un vidrio blanco. Este residuo se trituró con metanol (3 ml x 2) y los licores sobrenadantes se eliminaron cuidadosamente como antes. El residuo se disolvió en metanol (50 ml) y se filtró a través de un vidrio sinterizado. El filtrado se concentró hasta aproximadamente 1 ml de solución y una porción adicional de metanol (1 ml) se añadió para triturar el sólido. Los licores sobrenadantes se decantaron como antes y el residuo se trituró adicionalmente con metanol (2 ml). Los licores sobrenadantes se decantaron y el residuo se secó para dar un sólido blanco, el lote B (266.0 mg). El análisis por HPLC del lote B mostró 97.39% de R-MNTX, y 2.61% de S-MNTX. Los lotes A y B juntos representaron un rendimiento total de 436.8 mg (64%). La ^1H NMR es consistente. MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 356.

Como se ha demostrado en los lotes A y B, la recristalización a partir de metanol rinde el producto con alto porcentaje de R-MNTX. En una reacción llevada a cabo en las mismas condiciones con material marcado $^{14}\text{CH}_3$, se encontró que la composición de la mezcla de reacción cruda antes de la recristalización en metanol fue 94.4% de R-MNTX* y 4.7% de S-MNTX*. La recristalización a partir del metanol produjo el producto, que contenía 98.0% de R-MNTX* y 1.5% de S-MNTX*. Una segunda recristalización a partir de metanol produjo 98.3% de R-MNTX* y 1.2% de S-MNTX*.

Se debe entender que se cree que el protocolo de síntesis resultó en mayor que 94% de la forma R con sólo un pequeño porcentaje de la forma S. Por medio del esquema 1 de síntesis, el material prácticamente puro, se podría procesar adicionalmente en una columna de cromatografía, de HPLC preparativa o recristalización. En una recristalización después de intercambio iónico, la pureza de la forma R fue mayor que 98%. Una segunda recristalización produjo 98.3% de R-MNTX. Se entiende que las recristalizaciones y/o cromatografía adicionales, en cualquier parte entre una y cuatro veces (o aun seis o tantos como diez) asegura mayor que 99.95% de la forma R y elimina las trazas de la forma S, si está presente.

Ejemplo 3

Síntesis estereoselectiva de R-MNTX

El esquema de síntesis para el Ejemplo 3 se muestra en la Figura 7. En el Ejemplo 3, se siguió el método enseñado por Goldberg y col. para la protección de los grupos. El acetilo, el grupo protector preferido por Goldberg y col., en lugar de isobutirilo se usó como grupo protector. Las reacciones se llevaron a cabo como se describe en el Ejemplo 2. Se encontró sorprendentemente por medio del uso del esquema mostrado en la Figura 7 que el grupo protector acetilo tendía a caerse durante la purificación del 2 (O-acetil-naltrexona) intermedia. Esto hizo difícil obtener el intermediario 2 puro. El rendimiento del intermediario 2 con el grupo acetilo fue sólo 36.3% que dio el esquema mostrado en la Figura 7 inadecuado para extrapolación a la escala comercial. En contraste el uso del esquema sintético con isobutirilo como grupo protector (Figura 6), la 2 (3-O-isobutirilo-naltrexona) intermedia fue bastante estable durante la purificación que resultó en un rendimiento de 76.8%.

Ejemplo 4

Proceso de preparación de una formulación farmacéutica de R-MNTX

Un proceso de fabricación se puede esquematizar de la siguiente manera:

1. Añadir la cantidad necesaria de agua para inyección (~80% o volumen final) a un tanque de acero inoxidable.
2. Añadir el agente quelante al tanque y agitar hasta que se disuelva.
3. Añadir el agente amortiguador al tanque y agitar hasta que se disuelva.
4. Añadir la R-MNTX al tanque y agitar hasta que se disuelva.
5. Añadir el agente de isotonicidad al tanque y agitar hasta que se disuelva.
6. Ajustar el pH de la solución a pH 3.25.
7. Añadir agua para inyección para aumentar el volumen a la cantidad requerida.
8. Transferir el material para abastecer el recipiente de presión.

9. Filtrar estéril en un recipiente de presión de acero inoxidable estéril.
10. Llenar en botellas / frascos, purga con nitrógeno y después tapar las botellas / frascos.
11. Esterilizar los frascos llenos en autoclave.

5 Cantidad exacta de excipientes que se van a usar:

Edetato disódico = 0.75 mg/ml se añade en la etapa 2

Citrato sódico = 0.199 mg/ml se añade en la etapa 3

Ácido cítrico = 0.35 mg/ml se añade en la etapa 3

10 Cloruro sódico = 8.5 mg/ml se añade en la etapa 5

El orden de adición de los excipientes se describió anteriormente. Las etapas 2 a 5 pueden tener lugar en cualquier orden.

15 Cuando se han añadido todos los excipientes y fármacos, la etapa 6, el pH de la solución se ajusta mediante la adición de ácido. Si se usa un agente amortiguador en la solución, no se requerirá ajustar el pH.

No hay especificaciones sobre la temperatura o la agitación durante la formulación. La temperatura durante la formulación puede ser tan alta como 80 °C.

20

Ejemplo 5

Proceso de preparación preferido de una formulación farmacéutica de R-MNTX

25 Un proceso de fabricación preferido para 100 ml de la solución a 20 mg/ml de la solución de R-MNTX es el siguiente:

1. Añadir 80 ml de agua para inyección (~80% o volumen final) a un tanque de acero inoxidable.
2. Añadir 75 mg de edetato disódico, a un agente quelante, al tanque y agitar hasta que se disuelva.
3. Añadir 19.9 mg de citrato sódico y 35 mg de ácido cítrico (como agentes amortiguadores) al tanque y agitar hasta que se disuelva.
- 30 4. Añadir 2000 mg de R-MNTX al tanque y agitar hasta que se disuelva.
5. Añadir 850 mg de cloruro sódico, un agente de isotonicidad, al tanque y agitar hasta que se disuelva.
6. Ajustar el pH de la solución si es necesario.
7. Añadir agua para inyección para aumentar el volumen a 100 ml.
- 35 8. Transferir el material para abastecer el recipiente de presión.
9. Filtrar estéril por medio del uso de un filtro de 0.22 micras en un recipiente de presión de acero inoxidable estéril.
10. Llenar, purgar con nitrógeno y después tapar las botellas / frascos.
- 40 11. Esterilizar los frascos llenos en autoclave.

Ejemplo 6

Preparación de una formulación subcutánea de R-MNTX

45 Una fórmula para una formulación de bajo citrato /EDTA se enumera más abajo:

| Ingrediente | mg/ml |
|---------------------|------------|
| R-MNTX | 30 mg |
| Cloruro sódico | 4 mg |
| Acido cítrico | 0.0875 mg |
| Citrato trisódico | 0.0496 mg |
| Edetato disódico | 0.75 mg |
| Agua para inyección | csp. a 1 g |

El pH de esta solución es 3.5 y puede resistir un proceso de esterilización en autoclave.

50 **Ejemplo 7**

Proceso de preparación de una formulación farmacéutica liofilizada de R-MNTX

ES 2 429 160 T3

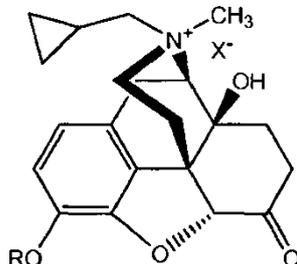
El ciclo de liofilización se usa para la preparación de la preparación liofilizada de R-MNTX. Cuarenta miligramos de R-MNTX se mezclan con 32 mg del agente crioprotector, manitol y csp. a 1ml por medio del uso de agua para inyección.

- 5 1. Cargar la cámara a temperatura ambiente (20-25°C)
2. Bajar la temp. del anaquel hasta -45 grados C a 1.0 grado C/min
3. Mantener la temp. del anaquel a -45 durante 120 minutos
4. Cuando el condensador está por debajo de -50 grados C, evacuar la cámara a 100-125 mt.
5. Aumentar la temperatura del anaquel hasta -20 grados C a 0.5 grados C/min.
- 10 6. Mantener a -20 grados C durante 16 horas
7. Aumentar la temperatura del anaquel hasta +27 grados C a 0.10 grado C/min.
8. Mantener durante un mínimo de 8 horas. Mantener la presión de la cámara a 100-125mt durante todo el ciclo.
- 15 9. Restaurar la cámara a 11.0 PSIA + o- 1.0 con nitrógeno filtrado estéril y después asentar los cierres (2" Hg), después exudar a la presión atmosférica con N₂ para descargar. El pH de la solución después de la liofilización y reconstitución es 5.0.

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

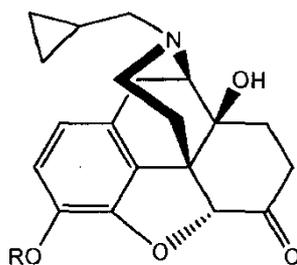
1. Un compuesto de la fórmula:



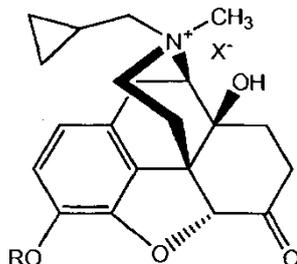
- 5 en donde R es isobutirilo y X⁻ es un contraión, en donde el compuesto está en la configuración (R) con respecto al nitrógeno.

- 10 2. Un método para la síntesis estereoselectiva de una sal de (R)-N-metilnaltrexona que comprende:

(a) metilar un compuesto de la fórmula:



- 15 en donde R es isobutirilo con un agente de metilación para producir un compuesto de la fórmula:



- 20 en donde R es isobutirilo y X⁻ es un contraión, en donde el compuesto está en la configuración (R) con respecto al nitrógeno; y,

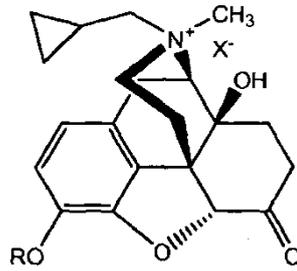
(b) eliminar R para producir la sal de (R)-N-metilnaltrexona.

- 25 3. El método de la reivindicación 2, en donde el agente de metilación comprende un grupo metilo susceptible al ataque nucleofílico, y un grupo saliente, preferentemente el agente de metilación se selecciona del grupo que consiste de haluro de metilo, sulfato de dimetilo, nitrato de metilo y sulfonato de metilo.

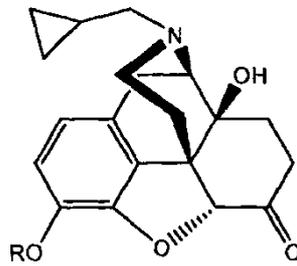
4. El método de la reivindicación 2, en donde X⁻ es un haluro.

- 30 5. El método de la reivindicación 2, en donde la etapa (b) comprende la hidrólisis con ácido bromhídrico para eliminar el grupo R para producir la sal de bromuro/yoduro de R-MNTX, y el método adicionalmente comprende pasar la sal de bromuro / yoduro de R-MNTX a través de un intercambio aniónico (la forma de bromuro) para producir la sal de bromuro de R-MNTX.

- 35 6. Un método para la síntesis estereoselectiva de un compuesto de la fórmula:



- 5 en donde R es isobutirilo y X⁻ es un contraión, en donde el compuesto está en la configuración (R) con respecto al nitrógeno, que comprende metilar un compuesto de la fórmula:



- 10 en donde R es isobutirilo.

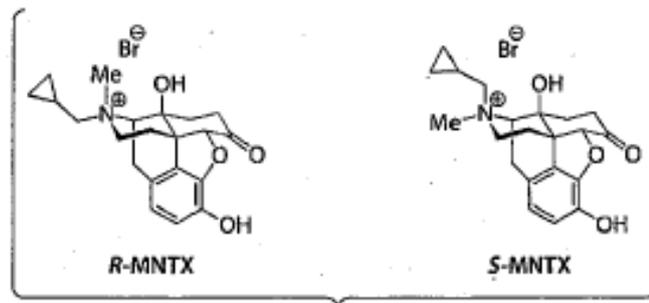


Figura 1

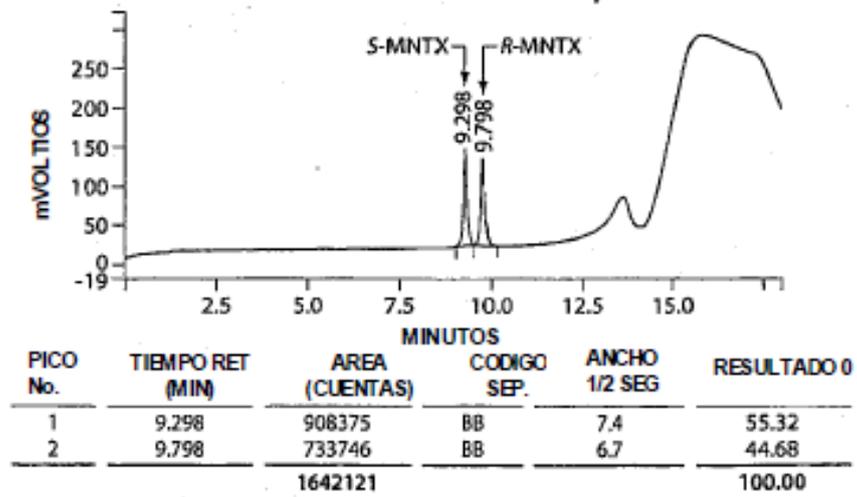


Figura 2

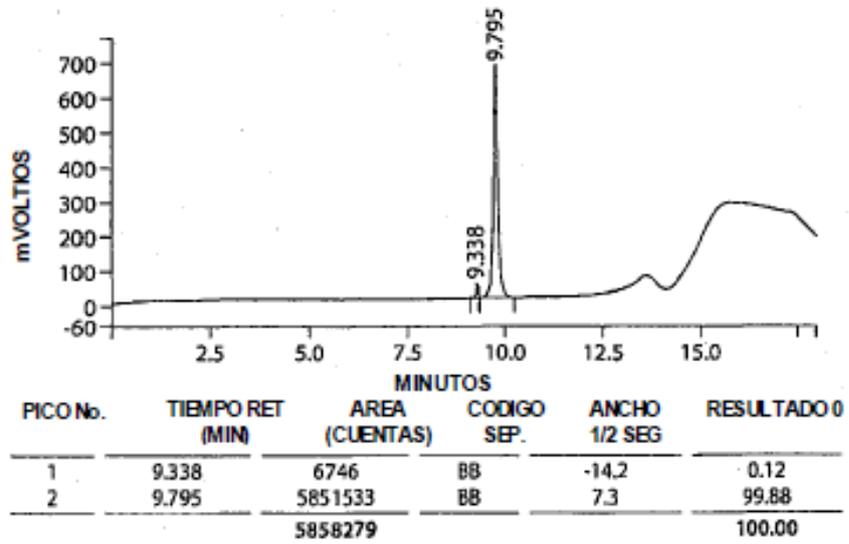


Figura 3

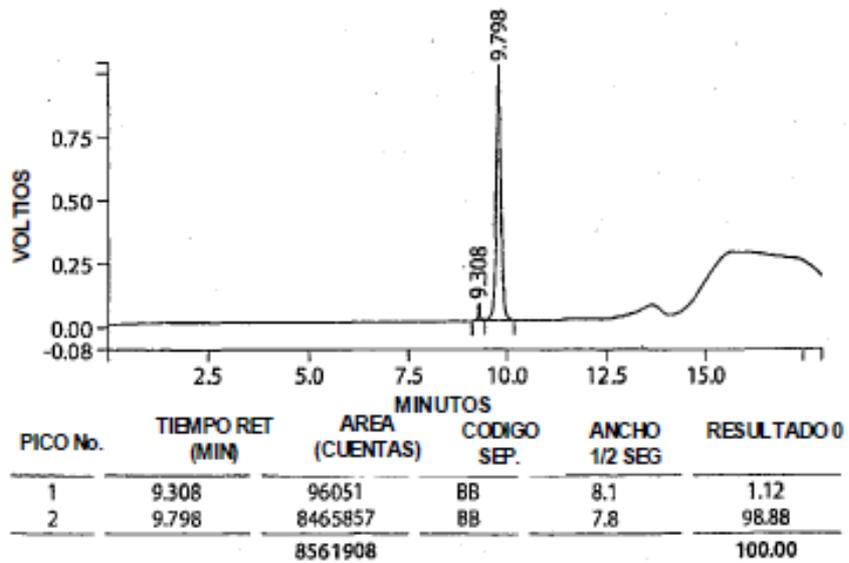


Figura 4

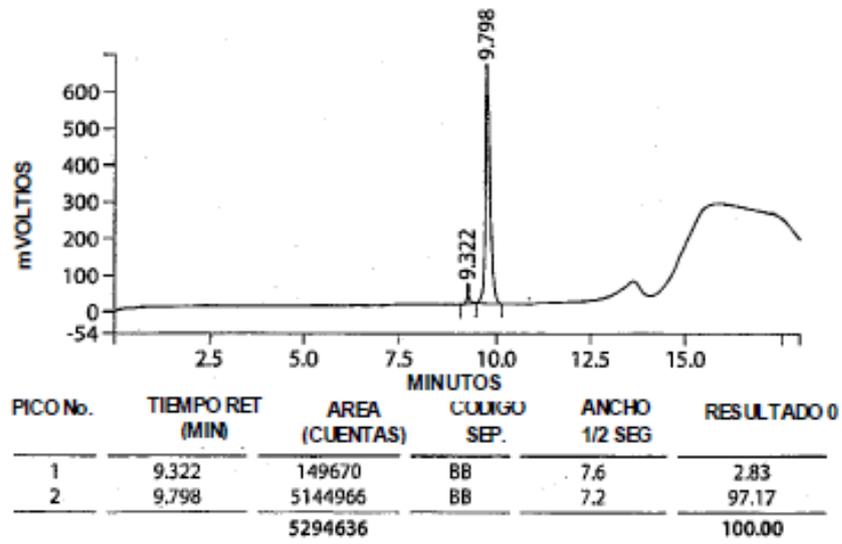


Figura 5

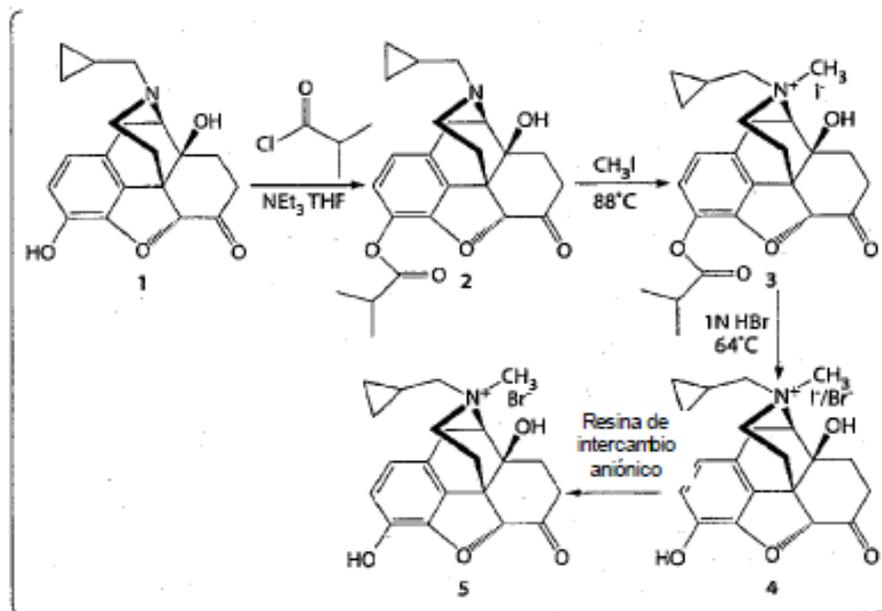


Figura 6

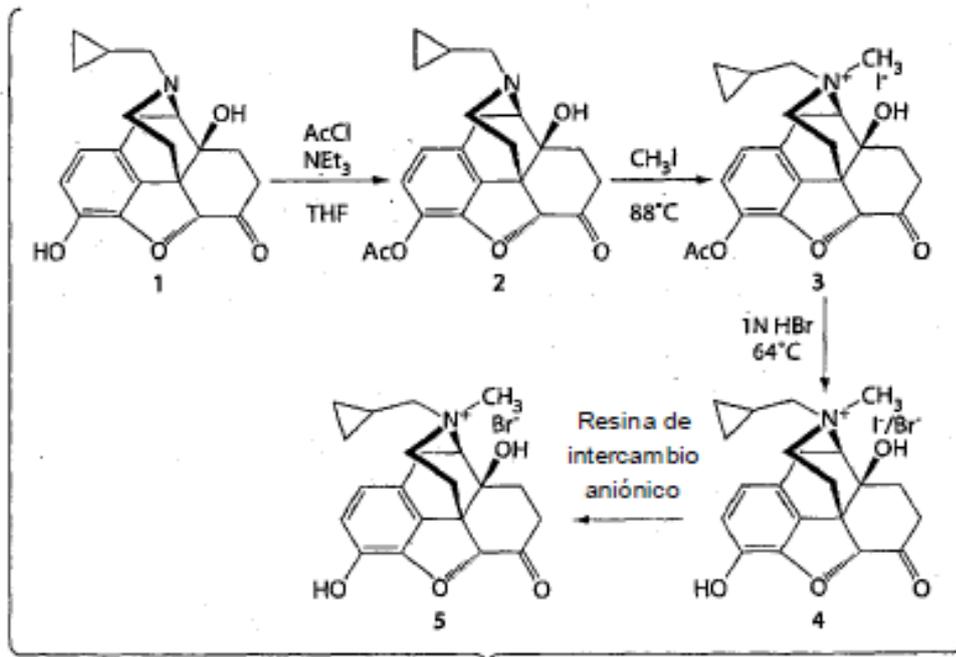


Figura 7

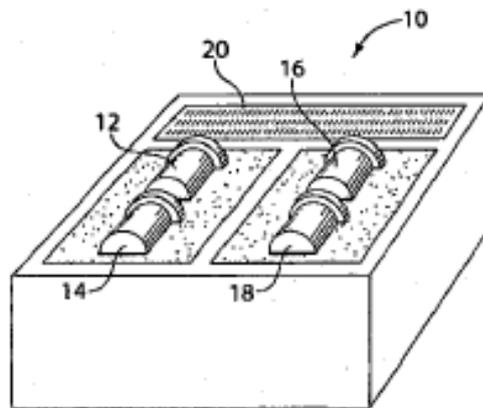


Figura 8