

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 870**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 47/12** (2006.01)  
**A61K 47/18** (2006.01)  
**A61K 9/19** (2006.01)  
**A61K 31/047** (2006.01)  
**A61K 31/195** (2006.01)  
**A61K 31/485** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2004 E 04759349 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014 EP 1615646**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas que contienen metilnaltrexona**

30 Prioridad:

**08.04.2003 US 461611 P**

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

**02.02.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SANGHVI, SUKETU, P. y  
BOYD, THOMAS, A.**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 527 870 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**

Formulaciones farmacéuticas que contienen metilnaltrexona

Campo de la invención

5 Esta invención se relaciona con preparaciones farmacéuticas de metilnaltrexona, formulaciones de metilnaltrexona, kits de metilnaltrexona y métodos para producir los mismos.

Antecedentes de la invención

10 Los derivados de antagonistas opioides de aminos cuaternarias han demostrado tener utilidad en un cierto número de contextos. Se consideran de acción periférica solamente, y por lo tanto, encuentran utilidad particular en la reducción de los efectos colaterales de opioides sin reducir el efecto analgésico de los opioides. Tales efectos laterales incluyen náuseas, emesis, disforia, pruritis, retención urinaria, hipomotilidad intestinal, constipación, hipomotilidad gástrica, evacuación gástrica retardada y supresión inmune. La utilidad de estos antagonistas de opioides de acción periférica no está limitada a la reducción de los efectos colaterales que surgen del tratamiento con analgésicos opioides. En vez de esto, estos derivados también tienen utilidad en circunstancias en donde los opioides endógenos solos (o en conjunción con tratamiento con opioides exógenos) producen condiciones indeseables tales como íleo y otras condiciones tales incluyendo, pero no limitándose a, las mencionadas anteriormente.

15 La metilnaltrexona es un derivado de antagonistas de opioides de amina cuaternaria, descubierto a mediados de la década del 70. La metilnaltrexona y algunos de sus usos están descritos en la Patentes de los Estados Unidos 4,176,186, 4,719,215, 4,861,781, 5,102,887, 5,972,954 y 6,274,591. Formulaciones estables de metilnaltrexona, sin embargo, no han existido hasta el presente. Se asumió aparentemente que la metilnaltrexona tenía una estructura que era inherentemente estable. La estabilidad de una composición farmacéutica en solución, sin embargo, no es necesariamente predecible bien sea con el tiempo cuando se almacena a temperatura ambiente o cuando se somete a autoclave.

20 La naloxona es una antagonista de opioides que actúa tanto central como periféricamente. Difiere estructuralmente de la metilnaltrexona y se esperaba que tenga una estabilidad diferente en solución. Una formulación supuestamente estable de naloxona está descrita en la Patente de los Estados Unidos No. 5, 866,154.

25 De manera sorprendente, se ha descubierto que la metilnaltrexona es inusualmente inestable. Además se ha descubierto que la metilnaltrexona tiene ciertos productos de degradación diferentes de los de la naloxona. También se ha descubierto que se requieren parámetros y condiciones críticos para formulaciones estables de metilnaltrexona.

Resumen de la invención

30 La invención provee una composición o preparación de acuerdo con la reivindicación 1 que es una solución de metilnaltrexona o una sal de la misma, en donde la preparación después de someterla a autoclave tiene una concentración de productos de degradación de metilnaltrexona que no excede 2% de la metilnaltrexona o de la sal de la misma en la preparación. Preferiblemente, la concentración de tales productos de degradación no excede 1.5%, 1%, 0.5%, 0.25% o incluso 0.125% de la metilnaltrexona o de la sal de la misma en la preparación. La composición o preparación contiene un agente quelante de acuerdo con la reivindicación 1 y puede contener uno de, cualquier combinación de, o todos de un agente regulador, un antioxidante, un agente crioprotector, un agente de isotonicidad y un opioide. El agente quelante preferido es un edetato de sodio o un derivado del mismo. El edetato de sodio está preferiblemente en una concentración que varía entre 0.001 y 100 mg/ml, más preferiblemente 0.05 a 25.0 mg/ml, e incluso más preferiblemente, 0.1 a 2.5 mg/ml. Un agente regulador preferido es un regulador de citrato. El regulador de citrato típicamente está en una concentración que varía de 0.001 a 100.0 mM, preferiblemente de 0.1 a 10 mM, y más preferiblemente de 0.1 a 5.0 mM. Un agente crioprotector preferido es manitol.

35 La composición o preparación tiene preferiblemente un pH que no excede de 4.25. Más preferiblemente, el pH varía de 2.0 a 4.0, 3.0 a 4.0, y lo más preferiblemente, de 3.0 a 3.5.

40 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee una composición o preparación de acuerdo con la reivindicación 1, la cual incluye una solución de metilnaltrexona o una sal de la misma, en donde la preparación después del almacenamiento a aproximadamente temperatura ambiente durante seis meses tiene una concentración de productos de degradación de la metilnaltrexona que no excede 2% de la metilnaltrexona en la preparación. La concentración de los productos de degradación de la metilnaltrexona no excede preferiblemente 1.5%. 1.0%, 0.5%, 0.25% e incluso 0.125% de la metilnaltrexona en la preparación. La composición o preparación contiene un agente quelante de acuerdo con la reivindicación 1 y puede contener uno de, una combinación de, o todos de un agente regulador, un antioxidante, un agente

crioprotector, un agente de isotonicidad y un opioide. El agente quelante y concentraciones preferidos son como se describió más arriba. El agente regulador y concentraciones preferidos son como se describió anteriormente. Preferiblemente, la composición o preparación tiene un pH que no excede de 4.25. Los pHs y rangos preferidos son como se describió anteriormente.

5 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee una composición o preparación estable de acuerdo con la reivindicación 1. La composición o preparación es una solución de metilnaltrexona o una sal de la misma en donde el pH está por debajo de 4.25. Preferiblemente, el pH está entre 2.75 y 4.25, más preferiblemente, entre 3.0 y 4.0, y lo más preferiblemente, entre 3.0 y 3.5. De acuerdo con procedimientos convencionales, el pH puede ser ajustado con un ácido. Ejemplos de ácidos útiles para este propósito incluyen ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido sulfúrico, ácido acético y ácido fosfórico. La composición o preparación estable contiene un agente quelante de acuerdo con la reivindicación 1 y también puede incluir cualquiera de, cualquier combinación de, o todos de un agente regulador, un agente de isotonicidad, un antioxidante, un agente criogénico y un opioide.

15 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee una composición o preparación estable de acuerdo con la reivindicación 1. La composición o preparación es una solución de metilnaltrexona o una sal de la misma, en donde la solución comprende adicionalmente un agente quelante en una cantidad suficiente para inhibir la degradación de la metilnaltrexona o una sal de la misma, con lo cual la cantidad es tal que la composición o preparación después de sometimiento a autoclave tiene una concentración de productos de degradación de la metilnaltrexona que no excede el 0.5%, 0.25% o incluso 0.125% de la metilnaltrexona o sal de la misma en la composición o preparación. La composición o preparación puede incluir adicionalmente cualquiera de, una combinación de, o todos de un agente regulador, un agente de isotonicidad, un antioxidante y un opioide. Agentes quelantes, agentes reguladores y pHs preferidos son como se describió más arriba.

25 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee una composición o preparación de acuerdo con la reivindicación 1. La composición o preparación es una solución de metilnaltrexona o una sal de la misma en al menos un agente inhibidor de la degradación de la metilnaltrexona. El agente es un agente quelante de acuerdo con la reivindicación 1 y puede incluir adicionalmente uno de, cualquier combinación de, o todos de un agente regulador, y un antioxidante, con la condición de que la solución tenga un pH que varíe de 2.0 a 6.0. El agente inhibidor de la degradación está presente en una cantidad suficiente para hacer que la composición o preparación sean estables, en donde la composición o preparación se procesan bajo al menos una técnica de esterilización y en donde la composición o preparación esta sustancialmente libre de productos de degradación de la metilnaltrexona. La composición o preparación puede ser estable al almacenamiento durante al menos seis meses, al menos doce meses, o al menos veinticuatro meses, a aproximadamente temperatura ambiente. Preferiblemente, la composición o preparación es estable después del autoclave. La composición o preparación puede incluir adicionalmente cualquiera o ambos de un agente de isotonicidad o un opioide. Preferiblemente, el pH de la solución está entre 2.75 y 4.25, más preferiblemente, entre 3.0 y 4.0, y lo más preferiblemente, entre 3.0 y 3.5.

En la invención, la composición o preparación es una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1.

35 En cualquiera de los aspectos anteriores de la invención, la metilnaltrexona puede estar presente en una cantidad terapéuticamente efectiva. En algunas realizaciones, la concentración de metilnaltrexona varía de 0.01 a 100 mg/ml. En otras realizaciones, la concentración de metilnaltrexona varía entre 0.1 y 100.0 mg/ml. En otras realizaciones, la metilnaltrexona varía entre 1.0 y 50.0 mg/ml.

40 En cualquiera de las realizaciones anteriores, la metilnaltrexona puede estar presente en una cantidad suficiente para tratar náusea, emesis, disforia, prurito, retención urinaria, íleo, íleo postoperatorio, íleo postparto, íleo paralítico, hipomotilidad intestinal, constipación, hipomotilidad gástrica, evacuación gástrica retardada, secreción biliar disminuida, secreción pancreática disminuida, espasmo biliar, tono incrementado de esfínter, acaloramiento cutáneo, obstrucción, sudoración, inhibición de motilidad gastrointestinal, inhibición de evacuación gástrica, disfunción gastrointestinal, evacuación incompleta, hinchazón, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico incrementado, hipotensión, bradicardia, síndrome de intestino irritable o inmunosupresión.

45 En cualquiera de las realizaciones anteriores, la metilnaltrexona puede estar presente en una cantidad suficiente para acelerar la salida del hospital postcirugía (incluyendo cirugías abdominales tales como resección rectal, colectomía, estomacal, esofágica, duodenal, apendectomía, histerectomía, o cirugías no abdominales tales como ortopédica, lesiones por traumas, torácica o trasplante) por ejemplo, acelerando los movimientos intestinales después de la cirugía, o acelerando el tiempo para la primera ingesta de alimento o primer movimiento intestinal. En otras realizaciones importantes, la cantidad suficiente para inducir efecto laxante. Esto tiene aplicación particular cuando el sujeto es un usuario crónico de opioides.

50 En cualquiera de las realizaciones anteriores, la solución de metilnaltrexona o sal de la misma puede estar contenida en un contenedor sellado tal como una botella, una bolsa de infusión, una jeringa, un vial, un vial con un séptum, una ampolla, una

ampolla con un séptum, o una jeringa. El contenedor puede incluir indicaciones que señalen que la solución tiene que ser sometida a autoclave o de alguna otra manera sometida a una técnica de esterilización.

5 De acuerdo con otro aspecto de la invención, cualquiera de las realizaciones anteriores de acuerdo con la reivindicación 1 es liofilizada, preferiblemente en la presencia de un agente crioprotector. La invención provee por lo tanto una preparación liofilizada de metilnaltrexona. Preferiblemente, la preparación liofilizada es una preparación estable que contiene menos de 1%, menos de 0.5%, menos de 0.25% e incluso menos de 0.125% de productos de degradación de la metilnaltrexona. La preparación contiene un agente quelante de acuerdo con la reivindicación 1 y puede contener un agente crioprotector, el cual preferiblemente es neutro o ácido en agua.

10 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee un producto. El producto es una formulación liofilizada estable de metilnaltrexona de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la formulación por reconstitución y agua a una concentración de 20 mg/ml tiene un pH de entre 2 y 6. En algunas realizaciones, la formulación por reconstitución tiene un pH de aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, o aproximadamente 6. La formulación puede incluir un agente crioprotector presente en cantidades suficientes para hacer que la formulación sea estable. El agente crioprotector en realizaciones importantes es carbohidrato polimerizado. Un agente crioprotector preferido es manitol. 15 Cualquiera de las soluciones anteriores descritas más arriba puede ser liofilizada. Por lo tanto es un aspecto de la invención que tales materiales incluyen un agente quelante de acuerdo con la reivindicación 1 y opcionalmente uno o cualquier combinación de un agente regulador, una antioxidante, y un agente de isotonicidad. Los materiales preferidos son como los que se describen más arriba.

20 De acuerdo con todavía otro aspecto de la invención, se provee un producto de acuerdo con la reivindicación 1 que incluye metilnaltrexona, un agente quelante de acuerdo con la reivindicación 1 y opcionalmente un agente inhibidor de la degradación seleccionado del grupo consistente de un agente quelante, un agente regulador, un antioxidante y combinaciones de los mismos, en donde el agente inhibidor de la degradación está presente en una cantidad suficiente para hacer estable la solución del producto que contiene una concentración de 20 mg/ml de metilnaltrexona en agua. Preferiblemente, el producto cuando está en solución a una concentración de 20 mg/ml de metilnaltrexona genera un pH de 25 entre 2 y 6.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee una preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1. La preparación farmacéutica contiene metilnaltrexona, cloruro de sodio, ácido cítrico, citrato trisódico y edetato de disodio. En una realización importante, la metilnaltrexona está presente entre 20 y 40 mg/ml, el cloruro de sodio está presente entre 2 y 6 mg/ml, el ácido cítrico está presente entre 0.05 y 0.1 mg/ml, el citrato trisódico está presente entre 0.025 y 0.075 mg/ml y el edetato de disodio está presente entre 0.5 y 1.0 mg/ml. 30

El agente regulador puede ser cualquier agente regulador farmacéuticamente aceptable. Agente reguladores comunes incluyen ácido cítrico, citrato de sodio, acetato de sodio, ácido acético, fosfato de sodio y ácido fosfórico, ascorbato de sodio, ácido tartárico, ácido maleico, glicina, lactato de sodio, ácido ascórbico, imidazol, bicarbonato de sodio y ácido carbónico, succinato de sodio y ácido succínico, histidina y benzoato de sodio y ácido benzoico. El agente regulador preferido es un agente regulador de citrato. 35

El agente quelante es un agente quelante farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1. Agentes quelantes de acuerdo con la reivindicación 1 incluyen ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y derivados del mismo, niacinamida y derivados de la misma, y dexosicolato de sodio y derivados del mismo. El agente quelante preferido es edetato de disodio.

40 El antioxidante puede ser cualquier antioxidante farmacéuticamente aceptable. Antioxidantes comunes incluyen aquellos seleccionados del grupo consistente de un derivado del ácido ascórbico, hidroxianisol butilado, hidroxil tolueno butilado, galato de alquilo, metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio, ditionito de sodio, ácido tioglicólico de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, tocoferol y derivados del mismo, monotioglicerol, y sulfito de sodio. El antioxidante preferido es monotioglicerol.

45 El agente crioprotector puede ser cualquier agente crioprotector farmacéuticamente aceptable. Agentes crioprotectores comunes incluyen histidina, polietilen glicol, polivinil pirrolidina, lactosa, sacarosa y manitol. Agentes crioprotectores importantes son polioles. El agente crioprotector preferido de la invención es manitol.

El opioide puede ser cualquier opioide farmacéuticamente aceptable. Opioides comunes son aquellos seleccionados del grupo consistente de alfentanil, anileridina, asimadolina, bremazocina, burprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), dihidrocodeína, difenoxilato, fedotozina, fentanil, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, 50 levalorfan, levometadil acetato, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-glucoronido,

nalbufina, nalorfina, opio, oxycodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propoxifeno, remifentanil, sufentanil, tilidina, trimebutina y tramadol.

El agente de isotonicidad puede ser cualquier agente de isotonicidad farmacéuticamente aceptable. Agentes de isotonicidad comunes incluyen los seleccionados del grupo consistente de cloruro de sodio, manitol, lactosa, dextrosa, glicerol y sorbitol.  
5 El agente de isotonicidad preferido es manitol.

La preparación farmacéutica puede comprender opcionalmente un conservante. Conservantes comunes incluyen los seleccionados del grupo consistente de clorobutanol, parabenos, timerosol, alcohol bencílico y fenol.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee un método para preparar una preparación en autoclave de una solución de metilnaltrexona o sales de la misma de acuerdo con la reivindicación 1, mediante lo cual la preparación en autoclave tiene una concentración de productos de degradación de la metilnaltrexona que no excede 2% de la metilnaltrexona o sal de la misma en la preparación. El método involucra proveer una solución que tiene un pH de 4.25 o menos, de metilnaltrexona o una sal de la misma, y que es sustancialmente libre de productos de degradación de la metilnaltrexona, y someter la solución a autoclave. La solución contiene un agente quelante de acuerdo con la reivindicación 1 y opcionalmente cualquiera de, cualquier combinación de, o todos de un agente de isotonicidad, un agente regulador, un antioxidante, un agente crioprotector, y un opioide. Preferiblemente, el pH de la solución varía de 2.0 a 4.0. Más preferiblemente, de 3.0 a 4.0, y lo más preferiblemente de 3.0 a 3.5. Agentes de isotonicidad, agentes reguladores, antioxidantes, agentes crioprotectores y opioides preferidos son como se describió más arriba. Las concentraciones preferidas de metilnaltrexona, de la misma forma, son como se describió más arriba.  
10  
15

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee un método para preparar una preparación en autoclave. La preparación de una concentración de productos de degradación de metilnaltrexona que no excede 2% de la metilnaltrexona o la sal de la misma en la preparación. El método involucra proveer una solución que contiene metilnaltrexona o una sal de la misma y un agente quelante de acuerdo con la reivindicación 1 estando la solución sustancialmente libre de productos de degradación de metilnaltrexona y luego someter a autoclave la solución. El agente quelante está presente en una cantidad suficiente para proteger la preparación contra degradación sustancial indeseada de la metilnaltrexona o sus sal, y mantener la solución sustancialmente libre de productos de degradación de la metilnaltrexona. Concentraciones preferidas de agentes quelantes son como se describieron anteriormente. La preparación puede incluir, opcionalmente, cualquiera de, cualquier combinación de, o todos de un agente regulador, un agente de isotonicidad, un antioxidante, un agente crioprotector y un opioide. Agentes reguladores, agentes de isotonicidad, antioxidantes y opioides preferidos, así como sus concentraciones, son como se describió anteriormente. pHs preferidos de la solución de la misma forma son como se describieron anteriormente. Preferiblemente, los productos de degradación después del autoclave no exceden 1.5%, 1%, 0.5%, 0.25% o incluso 0.125%.  
20  
25  
30

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee un método para inhibir la formación de productos de degradación de metilnaltrexona en una preparación que es una solución de metilnaltrexona o sales de la misma. El método involucra la preparación de una solución acuosa que contiene al menos un agente quelante de acuerdo con la reivindicación 1 y opcionalmente un agente inhibidor adicional de la degradación de la metilnaltrexona seleccionado del grupo consistente de un agente regulador, un antioxidante, un agente crioprotector, o combinaciones de los mismos. Una fuente pulverizada de metilnaltrexona o una sal de la misma es disuelta en la solución para formar la preparación. La preparación tiene o es ajustada sin la adición de una base para ajuste de pH para tener un pH de entre 2 y 6. Más preferiblemente, la preparación farmacéutica se ajusta para tener un pH que varía de 3 a 5, más preferiblemente, de 3 a 4, y lo más preferiblemente, de 3.0 a 3.5. Puede agregarse un agente de isotonicidad a la solución. De la misma forma, puede agregarse un opioide a la solución.  
35  
40

En la presente invención la preparación es una preparación farmacéutica.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee un método para preparar una preparación farmacéutica estable de acuerdo con la reivindicación 1 para inhibir la formación de productos de degradación de la metilnaltrexona. Se provee una solución que contiene metilnaltrexona o sales de la misma y al menos un agente inhibidor de la degradación de la metilnaltrexona que comprende un agente quelante de acuerdo con la reivindicación 1. La solución es procesada bajo al menos una técnica de esterilización antes de y/o después del llenado terminal de la solución en un contenedor sellable para formar la preparación farmacéutica estable, en donde el método se lleva a cabo sin la adición de una base de ajuste de pH a la solución. El agente inhibidor de la degradación de la metilnaltrexona, diferente al agente quelante de acuerdo con la reivindicación 1, puede ser seleccionado del grupo consistente de un agente regulador, un antioxidante y combinaciones de los mismos. Puede agregarse un agente de isotonicidad. Puede agregarse también un agente crioprotector. De la misma forma, puede agregarse un opioide. Agentes reguladores, antioxidantes, agentes de isotonicidad, agentes crioprotectores y opioides preferidos son como se describió anteriormente. Las concentraciones preferidas son como se describieron anteriormente. La solución puede ser procesada para ajustar el pH. Este se hace preferiblemente utilizando un ácido. Lo  
45  
50

más preferiblemente la solución se ajusta a un rango entre un pH de 2 y 6, más preferiblemente, entre 3 y 5, 3 y 4, y lo más preferiblemente entre 3.0 y 3.5. El material puede ser contenido en un contenedor sellado. El contenedor puede ser purgado con nitrógeno y/o sometido a burbujeo para eliminar el oxígeno.

5 En algunas realizaciones de la invención, se proveen formulaciones parenterales de acuerdo con la reivindicación 1. En una realización, la formulación se hace disolviendo metilnaltrexona diluida en agua, a la cual se agrega manitol. La solución es entonces esterilizada por filtración seguida por liofilización. Por lo tanto, el producto puede ser provisto en forma liofilizada, y en combinación con ciertos crioprotectores tales como manitol o lactosa. Opcionalmente, se provee un diluyente de reconstitución, tal como un diluyente de solución salina fisiológica.

10 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee un kit. El kit es un paquete que contiene un contenedor sellado que comprende una cualquiera de las preparaciones descritas más arriba, junto con instrucciones para el uso. El kit también puede incluir un contenedor de diluyente que contiene un diluyente farmacéuticamente aceptable. El kit puede comprender adicionalmente instrucciones para mezclar la preparación y el diluyente. El diluyente puede ser cualquier diluyente farmacéuticamente aceptable. Diluyentes bien conocidos incluyen solución de dextrosa al 5% y solución salina fisiológica. El contenedor puede ser una bolsa de infusión, una botella sellada, un vial, un vial con un séptum, una ampolla, una ampolla con un séptum, una bolsa de infusión o una jeringa. El kit puede contener adicionalmente un contenedor de opioide que contiene un opioide. Los contenedores pueden incluir opcionalmente instrucciones que indican que los contenedores tiene que ser sometidos autoclave o sometidos de alguna otra manera a técnicas de esterilización. El kit puede incluir instrucciones para administrar las diversas soluciones contenidas en los contenedores a los sujetos.

20 Una preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 es provista para el uso en el tratamiento de un sujeto, particularmente para inhibir un receptor de opioides periférico en un sujeto humano, para recibir un efecto lateral de un tratamiento con opioides, o para tratar cualquiera de una condición seleccionada del grupo consistente de náusea, emesis, disforia, prurito, retención urinaria, íleo, íleo postoperatorio, íleo postparto, íleo paralítico, hipomotilidad intestinal, constipación, hipomotilidad gástrica, evacuación gástrica retardada, secreción biliar disminuida, secreción pancreática disminuida, espasmo biliar, tono de esfínter incrementado, acaloramiento cutáneo, obstrucción, sudoración, inhibición de la motilidad gastrointestinal, inhibición de la evacuación gástrica, disfunción gastrointestinal, evacuación incompleta, hinchazón, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico incrementado, hipotensión, bradicardia, síndrome de intestino irritable o inmunosupresión.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, la metilnaltrexona puede estar presente en una cantidad suficiente para acelerar la salida del hospital postcirugía, acelerar el movimiento intestinal después de la cirugía, o inducir efectos laxantes.

30 El sujeto puede ser cualquier sujeto que requiere de tal tratamiento. Sujetos importantes incluyen los que reciben opioides, incluyendo opioides para dolor, pacientes de cáncer o quirúrgicos, o pacientes inmunosuprimidos o inmunocomprometidos (incluyendo pacientes infectados con VIH), pacientes con enfermedades médicas avanzadas, pacientes con enfermedades terminales, pacientes con neuropatías, pacientes con artritis reumatoide, pacientes con osteoartritis, pacientes con dolor de espalda crónico, pacientes con lesiones en la médula espinal, pacientes con dolor abdominal crónico, pacientes con dolor pancreático crónico, pacientes con dolor pélvico/perineal, pacientes con fibromialgia, pacientes con síndrome de fatiga, crónica, pacientes con migraña o dolores de cabeza por tensión, pacientes en hemodiálisis y pacientes con anemia celular falciforme.

40 En la descripción anterior, los solicitantes han descrito la invención en relación con la metilnaltrexona o sales de la misma. Tales sales incluyen, pero no se limitan a sales de bromuro, sales de cloruro, sales de yoduro, sales de carbonato, y sales de sulfato. Debe entenderse, sin embargo, que la metilnaltrexona es un miembro de una clase de compuestos conocida como derivados cuaternarios de noroximorfona, como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 4, 176,186.

Breve descripción de los dibujos

45 La Figura 1 es una gráfica que representa los productos de degradación de metilnaltrexona que eluyen de una columna en tiempo cero (picos Nos. 1, 2 y 4 son productos de degradación; el pico No. 4 es metilnaltrexona; el pico No. 5 bromuro de O-metilnaltrexona).

La Figura 2 es una gráfica que representa productos de degradación de la metilnaltrexona que eluyen de una columna a los 12 meses (picos Nos. 1, 2 y 4 son productos de degradación; el pico No. 4 es metilnaltrexona; el pico No. 5 es bromuro de O-metilnaltrexona).

50 La Figura 3 es una representación esquemática de un kit de acuerdo con la invención que mantiene las formulaciones descritas aquí.

## Descripción detallada de la invención

Los solicitantes han descubierto que durante el proceso de autoclave, la metilnaltrexona en solución acuosa tiende a degradarse hasta un grado sorprendente. La cantidad de degradación resultante del autoclave simple (122°C, 15 libras de presión durante 20 minutos) puede ser tan alta como 10%. Los productos de degradación están representados en la Figura 1, y parecen incluir al menos dos degradantes predominantes que tienen tiempo de retención relativos (RRT) de 0.72 (2.828 minutos) y 0.89 (3.435 minutos) y que, pueden observarse con otras formas menores. El degradante identificado por el pico de RRT 0.72 parecen cantidades pequeñas, 0.074, inmediatamente por disolución de la metilnaltrexona en solución y se incrementa con el tiempo con el almacenamiento o autoclave a 0.25%. El degradante identificado por el pico de RRT 0.89 aparece solamente después del almacenamiento con el tiempo o después del autoclave (<0.05% y 0.724%, respectivamente). Los solicitantes también han descubierto que la metilnaltrexona es inestable en soluciones acuosas cuando se almacena a temperatura ambiente o incluso a 4°C durante periodos de tiempo significativos (pero comercialmente necesarios) tales como 6 meses, 12 meses o incluso dos años. La degradación ocurre sin depender de que la solución acuosa haya sido previamente sometida a autoclave o esterilizada por filtración. Sería deseable estabilizar las formulaciones de metilnaltrexona de tal forma que después del proceso de autoclave o después del almacenamiento (o ambos autoclave y almacenamiento), la cantidad de productos de la degradación total fuera menos de 2.0%, 1.5%, 1.0%, 0.5%, 0.25% e incluso 0.125%.

La invención provee formulaciones estables de metilnaltrexona. Por soluciones estables de metilnaltrexona, se entiende que después del autoclave a 122°C, 15 libras de presión durante 20 minutos, los productos de degradación de la metilnaltrexona resultantes de tales condiciones no son más de 2% de la metilnaltrexona total presente en una solución dada. Por solución estable de metilnaltrexona, también se entiende que después del almacenamiento de una solución sometida a autoclave a temperatura ambiente durante doce meses, los productos de degradación de la metilnaltrexona resultantes de tales condiciones no son más del 2% de la metilnaltrexona total presente en una solución dada. Por soluciones estables de metilnaltrexona, también se entiende que después del almacenamiento de una solución sometida a autoclave a temperatura ambiente durante dos meses, los productos de degradación de la metilnaltrexona resultantes de tales condiciones no son más de 1.0% de la metilnaltrexona total presente en una solución dada. Por formulaciones liofilizadas estables de metilnaltrexona, se entiende que después de la liofilización y el almacenamiento a temperatura ambiente de la metilnaltrexona durante dos meses, y su reconstitución en agua los productos de degradación de la metilnaltrexona resultantes de tales condiciones no son más del 1.0% de la metilnaltrexona total presente en una solución dada.

Se encontró sorprendentemente que solo el pH puede resolver el problema de los productos de degradación excesivos de metilnaltrexona. En particular, se descubrió que cuando el pH de una solución de metilnaltrexona que contiene 2 mg/mL de metilnaltrexona era de aproximadamente pH de 4.25 o menos, había una caída significativa en la cantidad de productos de degradación de la metilnaltrexona después del autoclave. Cuando el pH de la solución que contiene metilnaltrexona fue ajustado entre 3.5 y 4.0, entonces el porcentaje total de degradantes cayó por debajo de 2%, y en ciertas instancias incluso por debajo de 1.39%. Cuando el pH fue ajustado entre 3.0 y 3.5, el porcentaje total de degradantes cayó a aproximadamente 0.23% después del autoclave. Se anota también que hubo una caída significativa, antes de una meseta, cuando el pH de la solución de metilnaltrexona se llevo a menos de 6.0 antes del autoclave. Ajustar los pHs a entre 4.25 y 6 no fue suficiente para producir formulaciones estables de metilnaltrexona (a lo largo del ajuste de pH solo). Como se verá más adelante, sin embargo, la manipulación de otros parámetros en concierto con el pH dio como resultado formulaciones estables de metilnaltrexona en cualquier punto en un rango desde un pH de 2.0 a 6.0. Los beneficios de un bajo pH en la estabilidad de las formulaciones de metilnaltrexona persisten en la presencia de agentes quelantes, agentes de isotonicidad, agentes reguladores y antioxidantes. Así, la invención en un aspecto provee formulaciones estables de metilnaltrexona de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el pH está por debajo de 4.25, preferiblemente entre 3.0 y 4.0, y lo más preferiblemente entre 3.0 y 3.5.

Los solicitantes también anotan que a pesar de fijar el pH de una solución de metilnaltrexona en puntos entre 3.0 y 6.0 utilizando un ácido para ajuste de pH o una base para ajuste de pH antes de someter a autoclave y a pesar de los beneficios obtenidos de pH bajo, el pH de la muestra sometida a autoclave se desplazo casi inmediatamente a aproximadamente 7.0. Por lo tanto se probó, en particular, si agentes reguladores podían eliminar el desplazamiento de pH que resultaba del sometimiento a autoclave sin afectar negativamente la capacidad de protección contra la degradación por calor resultante del autoclave. Los solicitantes descubrieron que los agentes de regulación en efecto podrían ser empleados para estabilizar el pH de las soluciones de metilnaltrexona a lo largo del proceso de autoclave sin permitir que los productos de degradación excedieran los mínimos aceptables. Se utilizaron reguladores en concentraciones que variaban de 0.25 mM a 25 mM. Se obtuvieron niveles aceptables de productos de degradación en todas las concentraciones de regulador probadas. Se anota, sin embargo, que el regulador de citrato tiene propiedades más deseables que las del regulador de acetato. En particular, la adición de regulador de citrato no parece alterar en ningún aspecto con respecto a la cantidad de productos de degradación resultantes del autoclave a la solución de metilnaltrexona, dando como resultado menos de 0.23% de productos de degradación a pH de 3.5. La adición de regulador de acetato, sin embargo, parece incrementar de alguna manera la cantidad de productos de degradación de metilnaltrexona, aunque no a niveles inaceptables, dando como resultado menos

de 1.39% de productos de degradación a un pH de 3.6. No obstante, el regulador de citrato sorprendentemente es preferible al regulador de acetato. El rango de regulador de citrato preferido está entre aproximadamente 2 y 5 mM.

Los reguladores en general son bien conocidos para los experimentados normalmente en la técnica. Los sistemas reguladores incluyen reguladores de citrato, reguladores de acetato, reguladores de borato y reguladores de fosfato. Ejemplos de reguladores incluyen ácido cítrico, citrato de sodio, acetato de sodio, ácido acético, fosfato de sodio y ácido fosfórico, ascorbato de sodio, ácido tartárico, ácido maleico, glicina, lactato de sodio, ácido láctico, ácido ascórbico, imidazol, bicarbonato de sodio y ácido carbónico, succinato de sodio y ácido succínico, histidina y benzoato de sodio y ácido benzoico.

Los solicitantes también descubrieron, sorprendentemente, que un agente quelante solo era capaz de reducir la cantidad de productos de degradación hasta niveles aceptables. En particular, no se ajustó el pH y se agregó edetato de disodio a concentraciones de 0.01, 0.1, 0.25, 0.5, 0.75 y 1.0 mg/mL. El edetato de disodio estabilizó la metilnaltrexona contra la degradación por calor en una forma dependiente de la concentración. Tan poco como 0.01 mg/mL tiene un efecto sustancial sobre la cantidad de degradantes, produciendo aproximadamente 2.3% de degradantes totales. Una concentración de 0.1 mg/mL dio como resultado menos de 1.5% de degradantes. Hubo un punto crítico a aproximadamente 0.3 – 0.4 mg/mL, donde los degradantes totales llegaron a estar ligeramente por debajo de 0.5% y se mantuvieron nivelados con cantidades crecientes de edetato de disodio. Así, el edetato de disodio solo fue suficiente para hacer estable una solución no regulada de metilnaltrexona sin ajuste de pH. Este fue un resultado sorprendente.

Los solicitantes creen que los resultados no están limitados al edetato de disodio. En vez de ello, otros agentes quelantes listados en la reivindicación 1 serán útiles de acuerdo con la invención. Los agentes quelantes son agentes químicos que forman compuestos de coordinación solubles en agua con iones metálicos con el fin de atrapar o remover los iones metálicos de la solución, evitando por lo tanto el efecto degradante de los iones metálicos. Los agentes quelantes de acuerdo con la reivindicación 1 incluyen ácido etilendiaminotetraacético (también sinónimo con EDTA, ácido edético, ácido versénico y secuestreno), y derivados de EDTA, tales como edetato de dipotasio, edetato de disodio, edetato de disodio calcio, edetato de sodio, edetato de trisodio y edetato de potasio. Todavía otros agentes quelantes de acuerdo con la reivindicación 1 incluyen niacinamida y derivados de la misma y desoxicolato de sodio y derivados del mismo. Un efecto sinérgico de pH y edetato de sodio también fue observado. A pH 3 – 3.5, en la presencia de regulador de citrato (25 mM) y edetato de disodio 0.01 mg/mL, los degradantes totales después del autoclave se elevaron a menos de 0.4%. Bajo las mismas condiciones, excepto por el incremento de la concentración de edetato de disodio a 1 mg/mL, no hubo diferencia detectable. Esto es, los degradantes estuvieron en el orden de aproximadamente 0.4% después del autoclave. La circunstancia, sin embargo, difiere cuando el pH se ajusta hacia arriba a entre 6.0 y 7.0 en un sistema no regulado. En particular, a un pH ajustado hacia arriba entre 6.0 y 7.0, los degradantes totales estuvieron por encima de 3 – 6% a una concentración de 0.01 mg/mL de edetato de disodio y aproximadamente a 2.8% a edetato de disodio de 1.0 mg/mL. Esto a primera vista parece anómalo con los resultados descritos anteriormente, en donde el edetato de disodio solo era suficiente para llevar los degradantes totales por debajo de 0.5% a concentraciones por encima de aproximadamente 0.3 mg/mL de edetato de disodio. Se descubrió, sin embargo, que el incremento en la degradación fue debido a la adición de una base para ajuste de pH a la solución que contenía metilnaltrexona para ajustar hacia arriba el pH a 6.0 – 7.0. Por lo tanto, se descubrió inesperadamente que la adición de una base para ajuste de pH, tal como hidróxido de sodio, a una solución que contiene metilnaltrexona debería ser evitada para minimizar la presencia de degradantes.

Los mismos resultados fueron alcanzados a través de una combinación de regulador de acetato y edetato de disodio a 0.01 mg/mL y 1.0 mg/mL, aunque, una vez más, el regulador de citrato parece trabajar sorprendentemente mejor que el regulador de acetato en la protección de la metilnaltrexona frente a la degradación por calor. Niveles más altos de edetato de disodio en la presencia de regulador de acetato podrían compensar, sin embargo, el efecto diferencial que fue observado cuando se utilizó regulador de citrato versus regulador de acetato. Debe anotarse que el regulador de citrato también es un agente quelante, lo cual podría contribuir a sus propiedades aparentemente superiores. Sin embargo, no hubo una estabilización dependiente de la concentración debida al regulador de citrato y parecería que el efecto quelante de citrato no es completamente responsable de los efectos diferenciales observados entre el regulador de citrato y el regulador de acetato.

Los solicitantes también creen que los antioxidantes serán útiles de acuerdo con la invención. Los antioxidantes son sustancias capaces de inhibir la oxidación eliminando radicales libres de la solución. Los antioxidantes son bien conocidos para las personas de experiencia normal en la técnica e incluyen materiales tales como ácido ascórbico, derivados del ácido ascórbico (por ejemplo, palmitato de ascorbilo, estearato de ascorbilo, ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, etc.), hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, galato de alquilo, metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio, ditionito de sodio, ácido tioglicólico de sodio, formaldehidos sulfoxilato de sodio, tocoferol y derivados del mismo (d-alfa tocoferol, acetato de d-alfa tocoferol, acetato de dl-alfa tocoferol, succinato de d-alfa tocoferol, beta tocoferol, delta tocoferol, gamma tocoferol y succinato de d-alfa tocoferol polioxietilenglicol 1000) monotioglicerol, y sulfito de sodio. Tales materiales se agregan típicamente en rangos que van de 0.01 a 2.0%.

Las preparaciones farmacéuticas de la invención también pueden incluir agentes de isotonicidad. El término es usado en la técnica indistintamente con agente isoosmótico, y es conocido como un compuesto que se agrega a la preparación farmacéutica para incrementar la presión osmótica a la de una solución de cloruro de sodio al 0.9%, la cual es isoosmótica con los fluidos extracelulares humanos, tales como el plasma. Los agentes de isotonicidad preferidos son cloruro de sodio, manitol, sorbitol, lactosa, dextrosa y glicerol.

Opcionalmente, las preparaciones farmacéuticas de la invención pueden comprender adicionalmente un conservante. Conservantes adecuados incluyen pero no se limitan a: clorobutanol (0.3 – 0.9% p/v, parabenos (0.01 – 5.0%), timerosal (0.004 – 0.2%), alcohol bencílico (0.5 – 5%), fenol (0.1 – 1.0%), y similares.

A la vista del éxito alcanzado con el edetato de disodio solo o en un sistema no regulado, se esperaría que pueden prepararse formulaciones estables a virtualmente cualquier pH simplemente optimizando los diversos agentes de inhibición de la degradación potencial de la metilnaltrexona. Tales agentes incluyen los descritos anteriormente, esto es, agentes quelantes, agentes reguladores, antioxidantes y similares. Se descubrió, sin embargo, que formulaciones estables de metilnaltrexona en solución no podrían ser obtenidas con tales agentes inhibidores de la degradación a pH por encima de 6. Así, en un aspecto de la invención, las preparaciones farmacéuticas estables que contienen metilnaltrexona en solución son permitidas, cuando la solución incluye un agente quelante de acuerdo con la reivindicación 1 y opcionalmente un agente seleccionado del grupo consistente de un agente regulador, un antioxidante, y combinaciones de los mismos, con la condición de que la solución tenga un pH que varíe entre 2 a 6.

Las preparaciones farmacéuticas estables de la invención son estables no solamente a la degradación por calor resultante del autoclave, sino también a otros procesos de esterilización utilizados durante la manufactura. Los procesos de o técnicas de esterilización tal como se utilizan aquí incluyen técnicas asépticas tales como una o más etapas de filtración (filtros de 0.45 o 0.22 micrones), autoclave, y una combinación de filtración y autoclave. También son estables al almacenamiento a largo plazo. Las formulaciones estables de la invención son estables durante al menos seis meses a temperaturas de 30°C o menos, preferiblemente un rango de 5°C a 30°C, y, más preferiblemente, son estables a una temperatura por encima de 15°C durante al menos seis meses. Más particularmente, las preparaciones farmacéuticas estables son estables por periodos de al menos seis meses, al menos doce meses, e incluso al menos veinticuatro meses a aproximadamente temperatura ambiente o 25°C. Tales preparaciones permanecen sustancialmente libres de productos de degradación de la metilnaltrexona, esto es, tales soluciones contienen menos de 2% de productos de degradación de la metilnaltrexona en comparación con la cantidad total de metilnaltrexona en la solución.

Los solicitantes también descubrieron, sorprendentemente, que las condiciones de liofilización podrían afectar dramáticamente la cantidad de productos de degradación de la metilnaltrexona. Las preparaciones farmacéuticas de la invención por lo tanto pueden incluir ventajosamente agentes crioprotectores, los cuales protegen la metilnaltrexona de los efectos nocivos del congelamiento. Tales agentes también pueden prevenir la formación de aglomeraciones y escamas, las cuales pueden ser problemáticas en la reconstitución de una solución y en el proceso de manufactura. Agentes crioprotectores importantes son manitol, lactosa, sacarosa, polietilén glicol y polivinil pirrolidina. El más preferido es el manitol. Se cree que los agentes crioprotectores que dan como resultado un pH de reconstitución de 6.0 o superior o que son básicos contribuirán también a la degradación de la metilnaltrexona debido a los efectos del pH discutidos más arriba. Así, agentes crioprotectores preferidos son aquellos que, junto con los otros componentes de la formulación, dan como resultado un pH en los rangos preferidos descritos más arriba. Preferiblemente, el agente crioprotector es neutro o ácido.

La cantidad de metilnaltrexona en la solución es efectiva para tratar de manera completa, mejorar, o incluso prevenir condiciones asociadas con la activación de receptores endógenos de opioides, en particular, receptores de opioides periféricos tales como receptores de opioides mu. Tales condiciones incluyen náusea, emesis, disforia, prurito, retención urinaria, íleo, íleo postoperatorio, íleo potsparto, íleo paralítico, hipomotilidad intestinal, constipación, hipomotilidad gástrica, evacuación gástrica retardada, secreción biliar disminuida, secreción pancreática disminuida, espasmo biliar, tono de esfínter incrementado, calentamiento cutáneo, obstrucción, sudoración, inhibición de la motilidad gastrointestinal, inhibición de la evacuación gástrica, disfunción gastrointestinal, evacuación incompleta, hinchazón, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico incrementado, hipotensión, bradicardia, síndrome de intestino irritable o inmunosupresión. Uno uso importante está en el tratamiento de la constipación, esto es, menos de un movimiento intestinal en 3 días o menos de 3 movimientos intestinales en una semana.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, la metilnaltrexona puede estar presente en una cantidad suficiente para acelerar la liberación de un hospital por cirugía, acelerar el movimiento intestinal después de una cirugía, o inducir efectos laxantes. Tales cantidades son bien conocidas para las personas de experiencia normal en la técnica y están descritas en la literatura, incluyendo las patentes registradas en los antecedentes de la invención. La metilnaltrexona también puede estar en forma de sal, incluyendo las sales de bromuro, cloruro, yoduro, carbonato y sulfato de la metilnaltrexona.

Los pacientes tratables con las formulaciones de la invención incluyen aquellos que reciben opioides incluyendo opioides para dolor, pacientes de cáncer o quirúrgicos, pacientes inmunosuprimidos o inmunocomprometidos (incluyendo pacientes infectados con VIH), pacientes con enfermedad médica avanzada, pacientes con enfermedad terminal, pacientes con neuropatías, pacientes con artritis reumatoide, pacientes con osteoartritis, pacientes con dolor crónico de espalda, pacientes con lesión de la médula espinal, pacientes con dolor abdominal crónico, pacientes con dolor pancreático crónico, pacientes con dolor perineal pélvico, pacientes con fibromialgia, pacientes con síndrome de fatiga crónica, pacientes con migraña o dolores de cabeza por tensión, pacientes en hemodiálisis y pacientes con anemia de células falciformes.

Las preparaciones farmacéuticas de la invención también pueden incluir un opioide. El uso terapéutico de los opioides es bien conocido, y de nuevo, está descrito tanto en la literatura como en las patentes mencionadas más arriba. Los opioides incluyen alfentanil, anileridina, asimadolina, bremazocina, burprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), dihidrocodeína, difenoxilato, fedotozina, fentanil, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, levalorfan, levometadil acetato, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-glucorónido, nalbufina, nalorfina, opio, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propoxifeno, remifentanil, sufentanil, tilidina, trimebutina y tramadol.

Debe entenderse que las preparaciones farmacéuticas de la invención típicamente sean mantenidas en botellas, viales, ampollas, bolsas de infusión y similares, cualquiera de las cuales puede ser purgada para eliminar oxígeno o purgada con nitrógeno, en algunas realizaciones, las botellas, viales y ampollas son opacos, tal como cuando son de color ámbar. Tales protocolos de burbujeo y purga son bien conocidos para los de experiencia normal en la técnica y deberían contribuir a mantener la estabilidad de las preparaciones farmacéuticas. Se espera también, en ciertas realizaciones, que las preparaciones farmacéuticas estén contenidas dentro de jeringas.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proveen también kits. Con referencia a la Figura 3, se representa un kit 10. El kit 10 incluye un vial 12 de preparación farmacéutica, un vial 14 de diluyente para preparación farmacéutica, un vial 16 de opioide, y un vial 18 de diluyente para el opioide. El kit también incluye instrucciones 20. El vial 14 que contiene el diluyente para la preparación farmacéutica es opcional, el vial 14 contiene un diluyente tal como una solución salina fisiológica para diluir lo que podría ser una solución concentrada de metilnaltrexona de acuerdo con la reivindicación 1 contenida en el vial 12. Las instrucciones pueden incluir instrucciones para mezclar una cantidad particular del diluyente con una cantidad particular de la preparación farmacéutica concentrada de acuerdo con la reivindicación 1, con lo cual se prepara una formulación final para inyección o infusión. Las instrucciones pueden incluir instrucciones para utilizar en un dispositivo de analgesia controlada de pacientes (PCA). De la misma forma, el kit contiene opcionalmente un opioide en el vial 16 para opioide, el cual puede también opcionalmente estar en forma concentrada. El vial 18 opcional contiene un diluyente para un opioide concentrado. Las instrucciones también pueden incluir instrucciones para mezclar el opioide con la preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 y/o diluir el opioide con el diluyente para opioide contenido en el vial 18 de diluyente para opioide. Las instrucciones, por lo tanto, tomarían una variedad de formas dependiendo de la presencia o ausencia de diluyente y opioide. Las instrucciones 20 pueden incluir instrucciones para tratar un paciente con una cantidad efectiva de metilnaltrexona. También debe entenderse que los contenedores que contienen la preparación farmacéutica, si el contenedor es una botella, un vial con séptum, una ampolla con un séptum, una bolsa de infusión y similares, pueden contener indicaciones tales como marcas convencionales que cambian de color cuando la preparación farmacéutica ha sido sometida a autoclave o esterilizada de alguna otra manera.

Las preparaciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 1, cuando se utilizan solas o en cócteles, son administradas en cantidades terapéuticamente efectivas. Una cantidad terapéuticamente efectiva será determinada por los parámetros discutidos más adelante; pero, en cualquier evento, es aquella cantidad que establece un nivel de fármaco efectivo para tratar un sujeto, tal como un sujeto humano, que tiene una de las condiciones descritas aquí. Una cantidad efectiva significa que la cantidad sola o con dosis múltiples, necesariamente retardará la aparición de, inhibirá completamente o disminuirá la progresión de o detendrá por completo la aparición o progresión de la condición que está siendo tratada. Cuando se administran a un sujeto, las cantidades efectivas dependerán, desde luego, de la condición particular que está siendo tratada; de la severidad de la condición; de los parámetros individuales del paciente incluyendo edad, condición física, tamaño y peso; tratamientos concurrentes; frecuencia del tratamiento; y el modo de administración. Estos factores son bien conocidos para las personas de experiencia normal en la técnica y pueden ser dirigidos sin más que una experimentación de rutina. Se prefiere generalmente que se utilice una dosis máxima, esto es, la dosis más alta segura de acuerdo con un juicio médico serio.

Las preparaciones farmacéuticas de la presente invención de acuerdo con la reivindicación 1 pueden incluir o ser diluidas en un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" tal como se utiliza aquí significa uno o más agentes de relleno sólidos, o semisólidos o líquidos compatibles, diluyentes o sustancias encapsulantes que son adecuadas para administración a un humano u otro mamífero tal como un perro, gato, caballo, vaca, oveja o cabra. El término "vehículo" denota un ingrediente orgánico o inorgánico, natural o sintético, con el cual el ingrediente activo se combina para facilitar la aplicación. Los vehículos son capaces de ser mezclados con las preparaciones de la presente

invención, y uno con otro, de tal manera que no hay interacción que impidiera de manera sustancial la eficacia farmacéutica o estabilidad deseadas. Los vehículos adecuados para formulaciones orales, subcutáneas, intravenosas, intramusculares, etc., pueden encontrarse en Remington Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa.

5 Hay disponibles una variedad de rutas de administración. El modo particular seleccionado dependerá desde luego del fármaco en particular seleccionado, de la severidad del estado de enfermedad que está siendo tratado y de la dosificación requerida para la eficacia terapéutica. Los métodos de esta invención, hablando en general, pueden ser practicados utilizando cualquier modo de administración que sea medicamente aceptable, significando cualquier modo que produzca niveles efectivos de los compuestos activos sin causar efectos adversos clínicamente inaceptables. Tales modos de administración incluyen rutas orales, rectales, sublinguales, tópicas, nasales, transdérmicas o parenterales. El término "parenteral" incluye subcutánea, intravenosa, intramuscular, o infusión.

10 La dosificación puede ser ajustada apropiadamente para alcanzar los niveles de fármaco deseados, local o sistémicamente. En general, las dosis orales diarias de los compuestos activos estarán desde alrededor de 0.1 mg/kg por día hasta 30 mg/kg por día. Se espera que las dosis IV en el rango de 0.01 – 1.00 mg/kg sean efectivas. En el evento de que la respuesta en un sujeto sea insuficiente en tales dosis, pueden emplearse dosis incluso más altas (o dosis efectivas más altas mediante una ruta de administración diferente, más localizadas) hasta el grado en que la tolerancia del paciente lo permita. Una dosificación IV continúa durante, por ejemplo, 24 horas o dosis múltiples por día también son contempladas para alcanzar niveles sistémicos apropiados de los compuestos. Las dosis subcutáneas preferidas para usuarios crónicos de opioides para inducir efectos laxantes son 0.1 – 0.3 mg/kg, y las dosis orales preferidas para la misma población de pacientes son de 1.0 – 3.0 mg/kg. Las dosis IV preferidas para tratar íleos postoperatorios son 0.15 mg/kg.

20 La invención también involucra métodos para preparar preparaciones farmacéuticas sometidas a autoclave de acuerdo con la reivindicación 1 que tengan concentraciones de productos de degradación de la metilnaltrexona que no excedan 2% de la metilnaltrexona o sal de la misma en la preparación. Se preparan soluciones acuosas de metilnaltrexona. Se agrega un ácido para ajuste de pH para ajustar el pH a 4.25 o menos, preferiblemente a un rango de entre 3.0 y 3.5. La solución es sometida entonces a autoclave de acuerdo con procedimientos estándar. Un tal procedimiento involucra someter a autoclave a 122°C y 15 libras de presión durante 20 minutos. La preparación farmacéutica contiene un agente quelante de acuerdo con la reivindicación 1 y puede contener adicionalmente cualquiera, cualquier combinación de o todos de un agente de isotonicidad, un agente regulador, un antioxidante, un agente crioprotector, y un opioide. De acuerdo con otro aspecto de la invención, una preparación farmacéutica que contiene metilnaltrexona en una solución acuosa se prepara combinando un agente quelante de acuerdo con la reivindicación 1 con la solución de metilnaltrexona y luego sometiendo a autoclave la solución. La solución acuosa de metilnaltrexona puede contener uno de, cualquier combinación de o todos de un agente regulador, un antioxidante, un agente de isotonicidad y un opioide

30 De acuerdo con aún otro aspecto de la invención, una preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que contiene metilnaltrexona en una formulación liofilizada se prepara combinando un agente crioprotector, tal como manitol, con la formulación de metilnaltrexona. La preparación liofilizada también puede contener cualquiera de, una combinación de, o todos de un agente regulador, un antioxidante, un agente de isotonicidad y un opioide.

35 La invención también involucra métodos para inhibir la formación de productos de degradación de la metilnaltrexona en una solución que contiene metilnaltrexona combinando un agente quelante de acuerdo con la reivindicación 1, y opcionalmente cualquiera de, una combinación de o todos de un agente regulador y un antioxidante como metilnaltrexona o una sal de la misma en solución. En una realización preferida, la solución acuosa que contiene el agente quelante, el agente regulador y/o el antioxidante se prepara primero, luego una fuente pulverizada de metilnaltrexona o sal de la misma es disuelta en la solución acuosa.

40 La invención también involucra métodos para inhibir la formación de productos de degradación de la metilnaltrexona en un gel que contiene metilnaltrexona combinando un agente quelante de acuerdo con la reivindicación 1, y opcionalmente cualquiera de, cualquier combinación de o todos de un agente regulador y un agente antioxidante con metilnaltrexona o una sal de la misma en una matriz de gel. En una realización preferida, el gel que contiene el agente quelante, y el agente regulador y/o antioxidante se preparan primero, luego se disuelve una fuente pulverizada de metilnaltrexona o una sal de la misma en el gel. Tal como se utiliza aquí, la palabra solución abarca geles.

45 Las preparaciones farmacéuticas de la invención de acuerdo con la reivindicación 1 pueden ser provistas en partículas. Las partículas tal como se utilizan aquí significan nano o micropartículas (en algunos casos más grandes) que pueden consistir en todo o en parte de metilnaltrexona. Las partículas pueden contener metilnaltrexona en un núcleo rodeado por un recubrimiento, incluyendo, pero no limitándose a, un recubrimiento entérico. La metilnaltrexona también puede ser dispersada a través de las partículas. La metilnaltrexona también puede ser adsorbida en las partículas. Las partículas pueden ser de cualquier orden de cinética de liberación, incluyendo orden cero de liberación, primer orden de liberación, segundo orden de liberación, liberación retardada, liberación sostenida, liberación inmediata, y cualquier combinación de las

5 mismas, etc. La partícula puede incluir, además de metilnaltrexona, cualquiera de aquellos materiales utilizados rutinariamente en la técnica de la farmacia y la medicina, incluyendo, pero no limitándose a, materiales erosionables, no erosionables, biodegradables o no biodegradables o combinaciones de los mismos. Las partículas pueden ser microcápsulas que contienen metilnaltrexona en una solución o en un estado semisólido. Las partículas pueden ser virtualmente de cualquier forma.

10 Pueden utilizarse materiales poliméricos tanto no biodegradables como biodegradables en la manufactura de partículas para administrar metilnaltrexona. Tales polímeros pueden ser polímeros naturales o sintéticos. El polímero es seleccionado con base en el periodo de tiempo durante el cual se desea la liberación. Los polímeros bioadhesivos de interés particular incluyen hidrogeles bioerosionables descritos por H.S. Sawhney, C.P. Pathak and J.A. Hubell in *Macromolecules*, (1993) 26:581-587, cuyas enseñanzas se incorporan aquí. Estos incluyen ácidos polialurónicos, caseína, gelatina, glutina, polianhídridos, ácido poliacrílico, arginato, quitosano, 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).

15 La invención también provee métodos para preparar preparaciones farmacéuticas estables de acuerdo con la reivindicación 1 que contienen soluciones acuosas de metilnaltrexona o sales de la misma para inhibir la formación de productos de degradación de la metilnaltrexona. Se provee una solución que contiene metilnaltrexona o sales de la misma y al menos un agente quelante de acuerdo con la reivindicación 1. La solución es procesada bajo al menos una técnica de esterilización antes y/o después del llenado final de la solución en el contenedor sellable para formar una preparación farmacéutica estable, en donde el método es llevado a cabo sin la adición de una base para ajuste de pH a la solución.

20 Ejemplos

Ejemplo 1

Proceso de manufactura para una formulación farmacéutica de metilnaltrexona

Un proceso de manufactura puede ser delineado como sigue:

1. Agregar cantidad requerida de agua para inyección (~80% o volumen final) a un tanque de acero inoxidable.
- 25 2. Agregar agente quelante de acuerdo con la reivindicación 1 al tanque y agitar hasta disolución.
3. Agregar agente regulador al tanque y agitar hasta disolución.
4. Agregar metilnaltrexona al tanque y agitar hasta disolución.
5. Agregar agente de isotonicidad al tanque y agitar hasta disolución.
6. Ajustar el pH de la solución a pH 3.25.
- 30 7. Agregar agua para inyección para incrementar el volumen hasta la cantidad requerida.
8. Transferir el material al recipiente de suministro de presión.
9. Filtrar para esterilización en un recipiente de presión de acero inoxidable estéril.
10. Llenar en botellas, viales, purgar con nitrógeno y luego tapar las botellas/viales.
11. Esterilizar los viales sellados por autoclave.

35 Cantidad exacta de excipientes para usar:

Edetato de disodio = 0.75 mg/ml agregado en la etapa 2

Citrato de sodio = 0.199 mg/ml agregado en la etapa 3

Ácido cítrico = 0.35 mg/ml agregado en la etapa 3

Cloruro de sodio = 8.5 mg/ml agregado en la etapa 5

El orden de adición de los excipientes es descrito más arriba. Las etapas 2 a 5 se pueden ejecutar en cualquier orden.

Cuando todos los excipientes y fármacos hayan sido añadidos, en la etapa 6, el pH de la solución se ajusta mediante la adición de ácido. Si se utiliza un agente regulador en la solución, el ajuste de pH puede no ser requerido.

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

#### Ejemplo 2

Proceso de manufactura preferido para una formulación farmacéutica de metilnaltrexona

Un proceso de manufactura preferido es como sigue:

100 ml de una solución de 20 mg/ml de soluciones de metilnaltrexona

- 10 1. Agregar 80 ml de agua para inyección (~80% o volumen final) a un tanque de acero inoxidable.
2. Agregar 75 mg de edetato de sodio, un agente quelante, al tanque y agitar hasta disolución.
3. Agregar 19.9 mg de citrato de sodio y 35 mg de ácido cítrico (como agentes reguladores) al tanque y agitar hasta disolución.
4. Agregar 2000 mg de metilnaltrexona al tanque y agitar hasta disolución.
- 15 5. Agregar 850 mg de cloruro de sodio, un agente de isotonicidad, al tanque y agitar hasta disolución.
6. Ajustar el pH de la solución si es necesario.
7. Agregar agua para inyección para incrementar el volumen a 100 ml.
8. Transferir el material al recipiente de suministro de presión.
9. Filtrar para esterilización utilizando un filtro de 0.22 micrones en un recipiente para presión de acero inoxidable estéril.
- 20 10. Llenar, purgar con nitrógeno y tapar las botellas/viales.
11. Esterilizar los viales llenados por autoclave.

#### Ejemplo comparativo 3

Estabilidad 12 meses de la preparación farmacéutica de metilnaltrexona

25 La metilnaltrexona (sal de bromuro) y sus productos de degradación en una solución salina isotónica fueron probados a la manufactura de la solución (sin adición de estabilizadores, filtrada para esterilización, sin autoclave) y por almacenamiento a temperatura ambiente durante 12 meses utilizando un sistema de HPLC Hewlett-Packard serie HP1100 equipado con una bomba de gradiente cuaternario, un detector UV de longitud de onda variable programable y un sistema de adquisición de datos Millennium. Se prepararon dos fases móviles como sigue:

30 Los reactivos, estándares y medios incluido el metobromuro de naltrexona como estándar de referencia, ácido trifluoroacético (grado ACS), acetonitrilo (grado HPLC), agua Milli-Q (o equivalente), y metanol (grado HPLC). Las soluciones fueron preparadas como sigue. Fase móvil A (85:15:0.1) (agua: metanol: ácido trifluoroacético): 850 mL de agua Milli-Q fueron agregados a un contenedor adecuado, al cual se agregaron 150 mL de metanol y 1.0 mL de ácido trifluoroacético. La solución fue mezclada bien y se dejó en equilibrio a temperatura ambiente. La solución fue desgasificada mediante burbujeo de helio. Fase móvil B (metanol): Se agregó metanol a un contenedor adecuado y se desgasificó por burbujeo de helio.

35

Condiciones instrumentales

Columna analítica: Metachem Inertsil ODS3, 5 µm, 150 x 4.6 mm o equivalente. Fase móvil: Se utiliza una mezcla de fase móvil A y B como se muestra en la Tabla I:

Tabla I

Tiempo (minutos)	% A	% B
0	100	0
12	65	35
15	35	65
15.1	100	0
20	100	0

Temperatura de columna: 50°C

Detección: UV a 280 nm

Volumen de inyección: 20 µL

Tiempo de recorrido: 20 minutos

Rata de flujo: 1.5 mL/minuto

Cuantificación: Respuestas de área de pico

Resultados:

Producto fármaco en solución salina 20 mg/ml lote CTM-02085

Pico No.		Inicial		12 meses	
		RRT	% de degradantes	RRT	% de degradantes
1	Producto de degradación	0.72	0.07	0.74	0.25
2	Producto de degradación	0.89	<0.05	0.89	0.72
3	Metilnaltrexona	1.00	99.7	1.00	98.6
4	Producto de degradación	1.48	0.06	1.40	0.16
5	Bromuro de O-Metilnaltrexona (impureza del proceso)	1.57*	0.17	1.54*	0.17

Muestras de la formulación salina de metilnaltrexona (sin autoclave) fueron analizadas en cuanto a los productos de degradación de la metilnaltrexona antes y después del almacenamiento durante 12 meses a 25°C.

El material de partida fue analizado por HPLC. Como se muestra en la Figura 1, la metilnaltrexona es un pico que tiene un RRT de 1.0 (4.364 minutos). Un pico adicional fue identificado como metobromuro de O-metil naltrexona, RRT aproximadamente 1.57 (6.868 minutos). La O-metil-naltrexona no es un degradante de la metilnaltrexona sino el resultado del proceso de manufactura de la metilnaltrexona (sustancia farmacéutica).

El material almacenado durante 12 meses fue analizado de la misma manera por HPLC. El cromatograma se muestra en la Figura 2.

Como en el material de partida, el análisis por HPLC de la muestra almacenada durante 12 meses mostró una metilnaltrexona con RRT de 1.00 (3.839 minutos), O-metil-metilnaltrexona con RRT de aproximadamente 1.53 (5.866 minutos). Sin embargo, el análisis por HPLC reveló que la formulación salina de metilnaltrexona que fue almacenado

durante 12 meses tenía al menos tres productos de degradación formados durante la manufactura o durante el almacenamiento del producto farmacéutico terminado. Los RRT de los picos de los degradantes fueron aproximadamente 0.74 (2.828 minutos), 0.89 (3.435 minutos) y 1.40 (5.326 minutos).

- 5 El análisis por HPLC también fue llevado a cabo, antes del almacenamiento, sobre una solución de metilnaltrexona manufacturada utilizando una solución salina isotónica (sin estabilizadores agregados), filtrada hasta esterilización y sometida a autoclave. Esta solución salina sometida a autoclave contenía los productos de degradación formados durante la manufactura o el almacenamiento, como se describió más arriba (datos no mostrados).

Ejemplo 4

Preparación de una formulación subcutánea

- 10 Los productos de degradación vistos con un nivel de citrato muy bajo fueron los mismos que los vistos con solución salina normal. Estas fórmulas bajas en citrato fueron sometidas a autoclave y después de tres meses la cantidad de productos de degradación vista fue menor de 0.1% para cada producto de degradación. La fórmula es utilizada para la formulación citrato/EDTA aparece en la lista a continuación:

		Mg/mL
15	Metilnaltrexona	30 mg
	Cloruro de sodio	4 mg
	Ácido cítrico	0.0875 mg
	Citrato de trisodio	0.0496 mg
	Edetato de disodio	0.75 mg
20	Agua para inyección	q.s. hasta 1 gramo

El pH de esta solución es 3.5 y puede soportar el proceso de autoclave.

Ejemplo 5

Proceso de manufactura para una formulación farmacéutica liofilizada de metilnaltrexona

- 25 El ciclo de liofilización listado más abajo es un procedimiento estándar bien conocido para una persona de experiencia normal en la técnica. Este ciclo fue utilizado para la preparación de una preparación liofilizada de metilnaltrexona analizada en los ejemplos 6 y 7.

1. Cargar cámara a temperatura ambiente (20 -25°C)
2. Disminuir la temperatura de estante a -45°C a 1.0 grados C/minuto
- 30 3. Mantener la temperatura de estante a -45 durante 120 minutos
4. Cuando el condensador está por debajo de -50 grados C, evacuar la cámara a 100 – 125 mt.
5. Elevar el estante a -20 grados C a 0.5 grados C/minuto.
6. Mantener a -20 grados C durante 16 horas
7. Elevar estante a +27 grados C a 0.10 grados C/minuto
- 35 8. Mantener durante un mínimo de 8 horas. Mantener la presión de la cámara a 100 – 125 mt para el ciclo completo.
9. Restaurar la cámara a 11.0 PSIA + o – 1.0 con nitrógeno filtrado estéril y luego sellar los cierres (2'' Hg), y luego sangrar a presión atmosférica con nitrógeno hasta descarga.

## ES 2 527 870 T3

### Ejemplo comparativo 6

#### Estabilidad de formulaciones liofilizadas de metilnaltrexona

Los siguientes datos informan acerca de la estabilidad de las formulaciones liofilizadas de metilnaltrexona utilizando diferentes agentes crioprotectores.

Agente crioprotector	pH	Productos de degradación totales
Manitol	5.0	0.34%
Polivinil pirrolidona	4.1	0.37%
Polietilen glicol	5.7	0.44%
Histidina	7.4	0.55%

5

### Ejemplo comparativo 7

#### Estabilidad de formulaciones liofilizadas de metilnaltrexona

Los siguientes datos informan acerca de la estabilidad de formulaciones liofilizadas de metilnaltrexona en comparación con formulaciones reguladas.

#### 10 Cantidad de sustancias relacionadas totales en diversas etapas de la manufactura

	1	2	3	4	5	6
Ingrediente clave	Monotioglicerol	Regulador de citrato pH 3.5	Regulador de citrato pH 5	Regulador de acetato pH 3.6	Liofilizado utilizando manitol	Liofilizado utilizando lactosa
Sin autoclave	0.13	0.12	0.16	0.20	0.14	0.12
Con autoclave	0.91	0.23	0.61	1.39	n/a	n/a
Estabilidad (2 meses a temperatura ambiente)	1.10	0.16	0.48	1.26	0.15	0.15

Reivindicaciones

1. Una preparación farmacéutica que comprende una solución de metilnaltrexona o una sal de la misma y un agente quelante, en donde el agente quelante es ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o un derivado del mismo, niacinamida, o un derivado de la misma o desoxicolato de sodio o un derivado del mismo.
- 5 2. La preparación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el agente quelante es ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o un derivado del mismo.
3. La preparación farmacéutica de la reivindicación 2, en donde el derivado es edetato de dipotasio, edetato de disodio, edetato de calcio y sodio, edetato de sodio, edetato de trisodio o edetato de potasio.
- 10 4. La preparación farmacéutica de la reivindicación 3, en donde el EDTA o derivado del mismo está presente en una concentración de 0.001 a 100.0 mg/ml.
5. La preparación farmacéutica de la reivindicación 4, en donde el EDTA o derivado del mismo está presente en una concentración de 0.05 a 25.0 mg/ml.
6. La preparación farmacéutica de la reivindicación 5, en donde el EDTA o derivado del mismo está presente en una concentración de 0.1 a 2.5 mg/ml.
- 15 7. La preparación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la solución tiene un pH de 2 a 6.
8. La preparación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el pH no excede 4.25.
9. La preparación farmacéutica de la reivindicación 8, en donde el pH va de 2.0 a 4.0.
10. La preparación farmacéutica de la reivindicación 9, en donde el pH va de 3.0 a 4.0.
- 20 11. La preparación farmacéutica de la reivindicación 10, en donde el pH va de 3.0 a 3.5.
12. La preparación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la sal de metilnaltrexona es seleccionada del grupo consistente de una sal de bromuro, una sal de cloruro, una sal de yoduro, una sal de carbonato y una sal de sulfato.
13. La preparación farmacéutica de la reivindicación 12, en donde la preparación comprende una solución de sal de bromuro de metilnaltrexona.

25

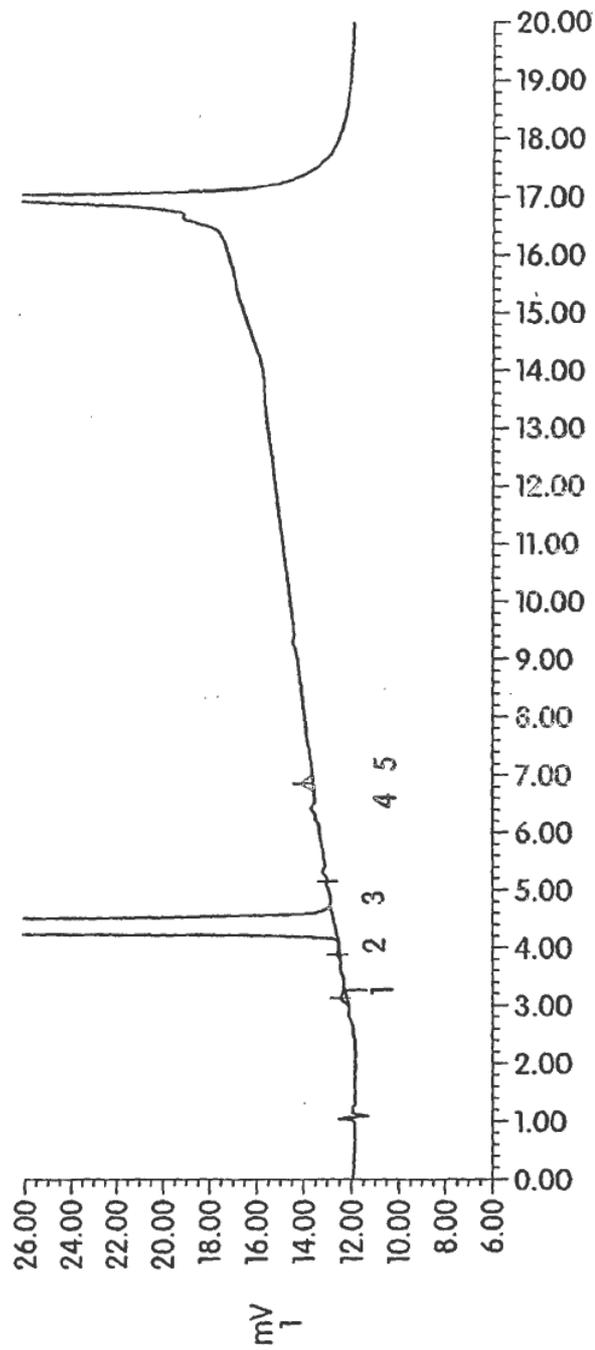
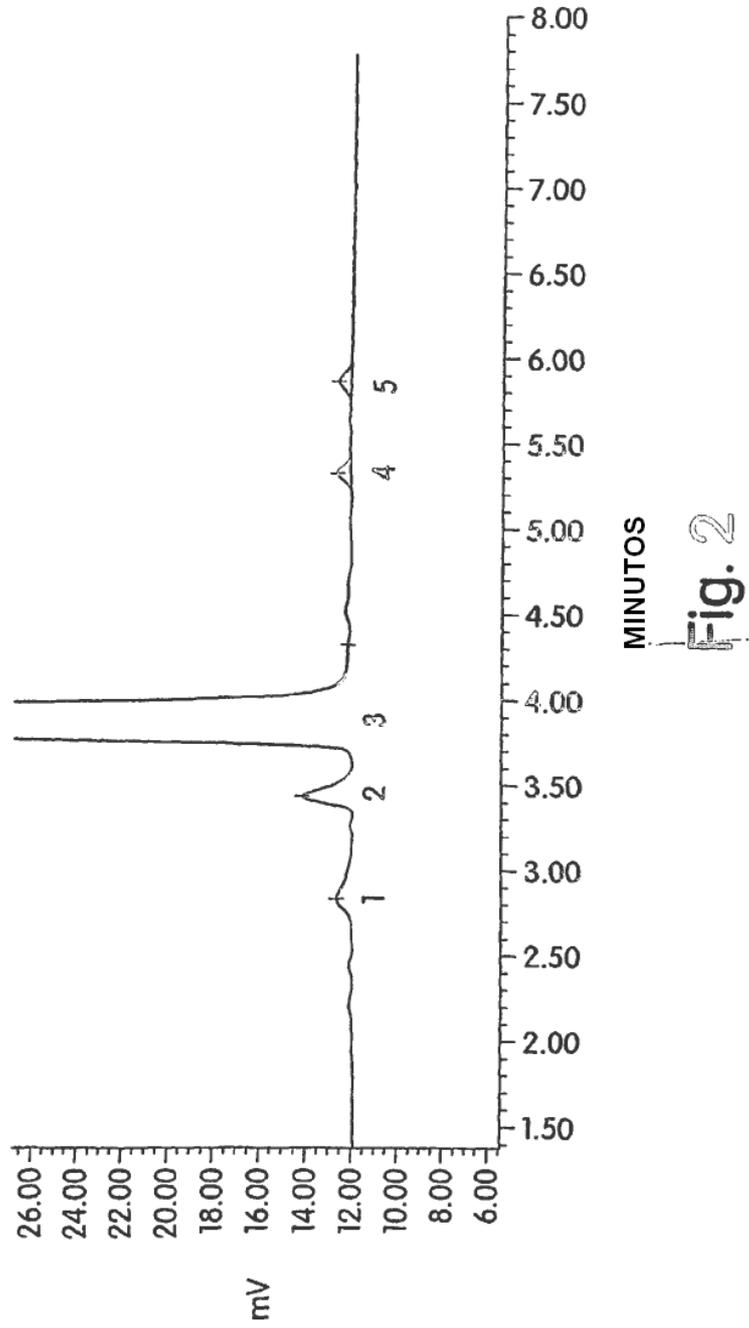


Fig. 1



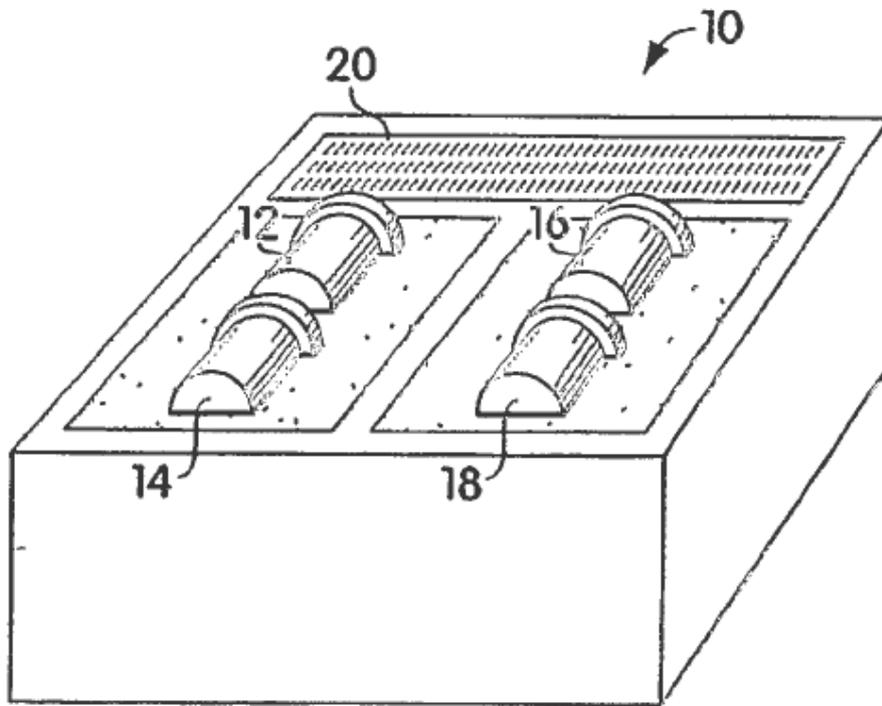


Fig. 3