

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 669**

51 Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2004 E 10184575 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 2368553**

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:

**11.02.2015**

73 Titular/es:

**PROGENICS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**  
**777 Old Saw Mill River Road**  
**Tarrytown, NY 10591, US**

72 Inventor/es:

**SANGHVI, SUKETU y**  
**BOYD, THOMAS**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 528 669 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 refiere a las preparaciones farmacéuticas de metilnaltrexona, la formulación de metilnaltrexona, estuches de metilnaltrexona, y métodos de preparar las mismas.

Antecedentes de la invención

10 Los derivados antagonistas opioides con amina cuaternaria han mostrado tener utilidad en un número de contextos. Estos son considerados para actuar sólo periféricamente, y, por lo tanto, encuentran utilidad particular para reducir los efectos secundarios de los opioides sin reducir el efecto analgésico de los opioides. Dichos efectos secundarios incluyen náuseas, emesis, disforia, prurito, retención urinaria, hipomotilidad intestinal, estreñimiento, hipomotilidad gástrica, vaciamiento gástrico demorado e inmunosupresión. La utilidad de éstos antagonistas opioides que actúan periféricamente no se limita a reducir los efectos secundarios que surgen por el tratamiento analgésico con opioides. En su lugar, éstos derivados tienen utilidad también en circunstancias donde los opioides endógenos solos (o junto con un tratamiento con opioides exógenos) provocan condiciones indeseables tales como íleo y otras tales condiciones que incluyen, pero sin limitarse a, aquellos mencionados anteriormente.

20 La metilnaltrexona es un derivado antagonista opioide con amina cuaternaria, que se descubrió en la mitad de los años 70. La metilnaltrexona y algunos de sus usos se describen en las patentes de Estados Unidos 4,176,186, 4,719,215, 4,861,781, 5,102,887, 5,972,954, y 6,274,591. Las formulaciones estables de metilnaltrexona, sin embargo, no han existido hasta este momento. Aparentemente se asumió que la metilnaltrexona tenía una estructura inherentemente estable. La estabilidad de una composición farmacéutica en solución, no obstante, no es necesariamente predecible tanto sobre el tiempo cuando es almacenada a temperatura ambiente o cuando es esterilizada en autoclave.

25 La naloxona es un antagonista opioide que actúa central y periféricamente. Esta difiere estructuralmente de la metilnaltrexona y se esperaría que tenga una estabilidad diferente en solución. Una formulación de naloxona presumiblemente estable se describe en la patente de los Estados Unidos núm. 5,866,154.

30 Sorprendentemente se ha descubierto que la metilnaltrexona es inusualmente inestable. Se ha descubierto además que la metilnaltrexona tiene ciertos productos de degradación diferentes de los de la naloxona. Se ha descubierto además que se requieren ciertos parámetros y condiciones críticos para las formulaciones estables de la metilnaltrexona.

Breve descripción de la invención

35 La presente invención proporciona una preparación farmacéutica que comprende una solución de metilnaltrexona o sal de la misma y al menos un metilnaltrexona agente inhibidor de la degradación seleccionado del grupo que consiste en un agente quelante, un agente tampón y antioxidante, y combinaciones de estos, en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 2-6.

40 En un aspecto, la invención proporciona una composición o preparación que es una solución de metilnaltrexona o una sal de esta, en donde la preparación después de esterilizarse en autoclave tiene una concentración de los productos de degradación de la metilnaltrexona que no excede de 2% de la metilnaltrexona o sal de esta en la preparación. Preferentemente, la concentración de tales productos de degradación no excede 1.5%, 1%, 0.5%, 0.25%, o incluso 0.125% de la metilnaltrexona o sal de esta en la preparación. La composición o preparación puede contener uno de, cualquier combinación de, o todos de un agente quelante, un agente tampón, un antioxidante, un agente crioprotector, un agente de isotonicidad y un opioide. El agente quelante preferido es edetato de disodio o un derivado de este. El edetato de disodio preferentemente está a una concentración en el intervalo de entre 0.001 y 100 mg/ml, con mayor preferencia 0.05 a 25.0 mg/ml, y aún con mayor preferencia, 0.1 a 2.5 mg/ml. Un agente tampón preferido es el tampón de citrato. Típicamente, el tampón de citrato está en una concentración en el intervalo de 0.001 a 100.0 mM, preferentemente de 0.1 a 10 mM, y con mayor preferencia, 0.1 a 5.0 mM. Un agente crioprotector preferido es manitol.

50 La composición o preparación tiene de preferencia un pH que no excede 4.25. Con mayor preferencia, el pH está en el intervalo de 2.0 a 4.0, 3.0 a 4.0, con la máxima preferencia, de 3.0 a 3.5.

55 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición o preparación que incluye una solución de metilnaltrexona o una sal de esta, en donde la preparación después del almacenamiento a aproximadamente la temperatura ambiente por seis meses tiene una concentración de los productos de degradación de la metilnaltrexona

5 que no excede de 2% de la metilnaltrexona en la preparación. La concentración de los productos de degradación de la metilnaltrexona preferentemente no excede el 1.5%, 1.0%, 0.5%, 0.25%, e incluso 0.125% de la metilnaltrexona en la preparación. La composición o preparación puede contener uno de, cualquier combinación de, o todos de un agente quelante, un agente tampón, un antioxidante, un agente crioprotector, un agente de isotonicidad y un opioide. Las concentraciones y el agente quelante preferidos son como los descritos anteriormente. Las concentraciones y el agente tampón preferidos son como los descritos anteriormente. Preferentemente, la composición o preparación tiene un pH que no excede 4.25. Los intervalos y pH preferidos son como los descritos anteriormente.

10 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición o preparación estable. La composición o preparación es una solución de metilnaltrexona o una sal de esta en donde el pH está por debajo de 4.25. Preferentemente, el pH está entre 2.75 y 4.25, con mayor preferencia, entre 3.0 y 4.0, con la máxima preferencia, entre 3.0 y 3.5. De acuerdo con procedimientos convencionales, el pH puede ajustarse con un ácido. Los ejemplos de ácidos útiles para este propósito incluyen ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, y ácido fosfórico. La composición o preparación estable puede incluir además cualquiera de, cualquier combinación de, o todos de un agente quelante, un agente tampón, un agente de isotonicidad, un antioxidante, un agente criogénico, y un opioide.

20 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición o preparación estable. La composición o preparación es una solución de metilnaltrexona o sal de esta, en donde la solución comprende además un agente quelante en una cantidad suficiente para inhibir la degradación de la metilnaltrexona o sal de esta, de manera que la cantidad es tal que la composición o preparación después de esterilizarse en autoclave tiene una concentración de los productos de degradación de la metilnaltrexona que no excede el 0.5%, 0.25% o incluso 0.125% de la metilnaltrexona o sal de esta en la composición o preparación. La composición o preparación puede incluir además cualquiera de, cualquier combinación de, o todos de un agente tampón, un agente de isotonicidad, un antioxidante y un opioide. Los agentes quelantes, agentes tampón y pH preferidos son como los descritos anteriormente.

25 De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona una composición o preparación. La composición o preparación es una solución de metilnaltrexona o sal de esta en al menos un agente inhibidor de la degradación de la metilnaltrexona. El agente puede ser cualquiera de, cualquier combinación de, o todos de un agente quelante, un agente tampón, y un antioxidante, siempre que la solución tenga un pH en el intervalo de 2.0 a 6.0. El agente inhibidor de la degradación está presente en una cantidad suficiente para hacer estable la composición o preparación, en donde la composición o preparación se procesa bajo al menos una técnica de esterilización, y en donde la composición o preparación está sustancialmente libre de los productos de degradación de la metilnaltrexona. La composición o preparación puede ser estable para el almacenamiento por al menos seis meses, al menos doce meses, o al menos veinticuatro meses, a aproximadamente la temperatura ambiente. Preferentemente, la composición o preparación es estable después de esterilizarse en autoclave. La composición o preparación puede incluir además uno o los dos de agente de isotonicidad y un opioide. Preferentemente, el pH de la solución está entre 2.75 y 4.25, con mayor preferencia, entre 3.0 y 4.0, con la máxima preferencia, entre 3.0 y 3.5.

40 En cualquiera de los aspectos anteriores de la invención, la composición o preparación puede ser una composición farmacéutica.

45 En cualquiera de los aspectos anteriores de la invención, la metilnaltrexona puede estar presente en una cantidad terapéuticamente eficaz. En algunas modalidades, la concentración de la metilnaltrexona está en el intervalo de 0.01 a 100 mg/ml. En otras modalidades, la concentración de la metilnaltrexona está en el intervalo entre 0.1 y 100.0 mg/ml. En otras modalidades, la metilnaltrexona está en el intervalo entre 1.0 y 50.0 mg/ml.

50 En cualquiera de las modalidades anteriores, la metilnaltrexona puede estar presente en una cantidad suficiente para tratar las náuseas, emesis, disforia, prurito, retención urinaria, íleo, íleo post-operatorio, íleo post-parto, íleo paralítico, hipomotilidad intestinal, estreñimiento, hipomotilidad gástrica, vaciamiento gástrico demorado, secreción biliar disminuida, secreción pancreática disminuida, espasmo biliar, incremento del tono de los esfínteres, enrojecimiento cutáneo, retención, sudoraciones, inhibición de la motilidad gastrointestinal, inhibición del vaciamiento gástrico, disfunción gastrointestinal, evacuación incompleta, hinchazón, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico incrementado, hipotensión, bradicardia, síndrome del intestino irritable, ó inmunosupresión.

55 En cualquiera de las modalidades anteriores, la metilnaltrexona puede estar presente en una cantidad suficiente para acelerar la despedida a partir de un post-operatorio de hospital (que incluye cirugías abdominales tales como resección rectal, colectomía, estómago, esofágico, duodenal, apendicectomía, histerectomía, o cirugías no abdominales tales como ortopédicas, daños por traumas, torácicas o transplantas), por ejemplo, mediante el aceleramiento de los sonidos del colon después de la cirugía, o acelerando el tiempo para la primera ingesta de comida o primer movimiento del colon. En otras modalidades importantes, la cantidad es suficiente para inducir laxación. Esto tiene aplicación particular donde el sujeto es un usuario de opioides crónico.

60 En cualquiera de las modalidades anteriores, la solución de metilnaltrexona o sal de esta puede estar contenida en un

recipiente sellado tal como una botella, una bolsa de infusión, una jeringa, un frasco, un frasco con un septo, una ampolleta, una ampolleta con un septo, o una jeringa. El recipiente puede incluir marcas distintivas que indican que la solución ha sido esterilizada en autoclave o sometida de cualquier otra forma a una técnica de esterilización.

5 De acuerdo con otro aspecto de la invención, cualquiera de las modalidades anteriores se liofiliza, preferentemente en presencia de un agente crioprotector. La invención por lo tanto proporciona una preparación liofilizada de metilnaltrexona. Preferentemente, 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% del producto de degradación de la metilnaltrexona. La preparación puede contener un agente crioprotector, el cual preferentemente es neutral o ácido en agua.

10 De acuerdo a otro aspecto de la invención, se proporciona un producto. El producto es una formulación liofilizada estable de metilnaltrexona, en donde la formulación después de la reconstitución en agua a una concentración de 20 mg/ml tiene un pH de entre 2 y 6. En algunas modalidades, la formulación después de la 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 estable la formulación. En modalidades importantes, los agentes crioprotectores son carbohidratos polimerizados. Un agente crioprotector preferido es el manitol. Cualquiera de las soluciones anteriores descritas anteriormente puede ser liofilizada. Por lo tanto, es un aspecto de la invención que estos materiales incluyan una o cualquier combinación de un agente tampón, un agente quelante, un antioxidante, y un agente de isotonicidad. Los materiales preferidos son como los descritos anteriormente.

20 De acuerdo con aún otro aspecto de la invención, se proporciona un producto que incluye la metilnaltrexona y el agente inhibidor de la degradación seleccionado del grupo que consiste en un agente quelante, un agente tampón, un antioxidante, y combinaciones de estos, 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. Preferentemente, el producto cuando está en solución a una concentración de 20 mg/ml de metilnaltrexona produce un pH de entre 2 y 6.

30 De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica. La preparación farmacéutica contiene metilnaltrexona, cloruro de sodio, ácido cítrico, citrato de trisodio, y edetato de disodio. En una modalidad 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 de trisodio 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.

35 El agente tampón puede ser cualquier agente tampón farmacéuticamente aceptable. Los agentes tampón 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 láctico, ácido ascórbico, imidazol, bicarbonato sódico y ácido carbónico, succinato de sodio y ácido succínico, histidina, y benzoato de sodio y ácido benzoico. El agente tampón preferido es agente tampón de citrato.

40 El agente quelante puede ser cualquier agente quelante farmacéuticamente aceptable. Los agentes quelantes comunes incluyen ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y derivados de este, ácido cítrico y derivados de este, niacinamida y derivados de esta, y desoxicolato de sodio y derivados de este. El agente quelante preferido es edetato de disodio.

45 El antioxidante puede ser cualquier antioxidante farmacéuticamente aceptable. Los antioxidantes comunes incluyen los seleccionados del grupo que consiste en un derivado de ácido ascórbico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, alquil galato, meta-bisulfito de sodio, bisulfito de sodio, ditionito sódico, ácido tioglicólico sódico, formaldehído sulfoxilato sódico, tocoferol y derivados de este, monotioglicerol, y sulfito de sodio. El antioxidante preferido es monotioglicerol.

50 El agente crioprotector puede ser cualquier agente crioprotector farmacéuticamente aceptable. Los agentes crioprotectores incluyen histidina, polietilenglicol, polivinil pirrolidina, lactosa, sacarosa, y manitol. Agente crioprotectores importantes son los polioles. El agente crioprotector preferido de la invención es manitol.

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

60 El agente de isotonicidad puede ser cualquier agente de isotonicidad farmacéuticamente aceptable. Los agentes de isotonicidad comunes incluyen los seleccionados del grupo que consiste en cloruro de sodio, manitol, lactosa, dextrosa, glicerol, y sorbitol. El agente de isotonicidad preferido es manitol.

La preparación farmacéutica puede comprender opcionalmente un conservante. Los conservantes comunes incluyen los seleccionados del grupo que consiste en clorobutanol, parabén, timerosal, alcohol bencílico, y fenol.

5 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método para preparar una preparación esterilizada en autoclave de una solución de metilnaltrexona o sales de esta, de manera que la preparación esterilizada en autoclave tenga una concentración de los productos de degradación de la metilnaltrexona que no excede el 2% de la metilnaltrexona o sal de esta en la preparación. El método involucra proporcionar una solución, que tiene un pH de 4.25  
10 o menor, de metilnaltrexona o una sal de esta, y que está sustancialmente libre de los productos de degradación de la metilnaltrexona, y esterilizar en autoclave la solución. La solución puede contener, opcionalmente, cualquiera de, cualquier combinación de, o todos de un agente quelante, un agente de isotonicidad, un agente tampón, un antioxidante, un agente crioprotector, y un opioide. Preferentemente, el pH de la solución está en el intervalo de 2.0 a 4.0. Con mayor preferencia, de 3.0 a 4.0, con la máxima preferencia de 3.0 a 3.5. Los agentes quelantes, agente de isotonicidad, agentes tampón, antioxidantes, agentes crioprotectores, y opioides preferidos son como los descritos anteriormente. Las concentraciones preferidas de metilnaltrexona, igualmente, son como las descritas anteriormente.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método para preparar una preparación esterilizada en autoclave. La preparación tiene una concentración de los productos de degradación de la metilnaltrexona que no excede el 2% de la metilnaltrexona o sal de esta en la preparación. El método involucra proporcionar una solución que contiene  
20 metilnaltrexona o sal de esta y un agente quelante, la solución está sustancialmente libre de los productos de degradación de la metilnaltrexona, y después esterilizar la solución en autoclave. El agente quelante está presente en una cantidad suficiente para proteger la preparación contra la degradación sustancial indeseada de la metilnaltrexona o su sal, y mantener la solución sustancialmente libre de los productos de degradación de la metilnaltrexona. Los agentes quelantes preferidos y las concentraciones de estos son como los descritos anteriormente. La preparación puede incluir, opcionalmente, cualquiera de, cualquier combinación de, o todos de un agente tampón, un agente de isotonicidad, un antioxidante, un agente crioprotector, y un opioide. Los agentes tampón, agentes de isotonicidad, antioxidantes y opioides, así como las concentraciones, son como los descritos anteriormente. Los pH preferidos de la solución igualmente son como los descritos anteriormente. Preferentemente, los productos de degradación después de esterilizarse en autoclave no exceden de 1.5%, 1%, 0.5%, 0.25% o incluso 0.125%.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método para inhibir la formación de los productos de degradación de la metilnaltrexona en una preparación que es una solución de metilnaltrexona o sales de esta. El método implica la preparación de una solución acuosa que contiene al menos una agente inhibidor de la degradación de la metilnaltrexona seleccionado del grupo que consiste en un agente quelante, un agente tampón, un antioxidante, un  
35 agente crioprotector, y combinaciones de estos. Una fuente en polvo de de metilnaltrexona o sal de la misma se disuelve en la solución para formar la preparación. La preparación tiene o se ajusta sin la adición de una base para ajustar el pH para tener un pH de entre 2 y 6. Con mayor preferencia, la preparación farmacéutica se ajusta para tener un pH en el intervalo de 3 a 5, con mayor preferencia, 3 a 4, con la máxima preferencia, 3.0 a 3.5. Un agente de isotonicidad puede añadirse a la solución. Igualmente, un opioide puede añadirse a la solución.

40 En cualquiera de los aspectos anteriores de la invención, la preparación puede ser una preparación farmacéutica.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método para preparar una preparación estable farmacéutica que es una solución acuosa de metilnaltrexona o sales de esta para inhibir la formación de los productos de degradación de la metilnaltrexona. Se proporciona una solución que contiene metilnaltrexona o sales de esta y al menos un agente inhibidor de la degradación de la metilnaltrexona. La solución se procesa bajo al menos una técnica de esterilización antes y/o después del llenado final de la solución en un recipiente sellable para formar la preparación farmacéutica estable, en donde el método se lleva a cabo sin la adición de la base para ajustar el pH a la solución. El agente inhibidor de la degradación de la metilnaltrexona puede ser seleccionado del grupo que consiste en un agente quelante, un agente tampón, un antioxidante, y combinaciones de estos. Puede añadirse un agente de isotonicidad. Un agente crioprotector puede también añadirse. Igualmente, puede añadirse un opioide. Los agentes quelantes, agentes tampón, antioxidantes, agentes de isotonicidad, agentes crioprotectores, y opioides son como los descritos anteriormente. Las concentraciones preferidas son como las descritas anteriormente. La solución puede procesarse para ajustar el pH. Esto se hace preferentemente usando un ácido. Con la máxima preferencia, la solución se ajusta hasta un intervalo entre a pH de 2 y 6, con mayor preferencia, entre 3 y 5, 3 y 4, con la máxima preferencia entre 3.0 y 3.5. El material puede estar contenido en un recipiente sellado. El recipiente puede purgarse con nitrógeno y/o depurarse para eliminar el oxígeno.

60 En algunas modalidades de la invención, se proporcionan formulaciones parenterales. En una modalidad, la formulación se prepara al disolver la metilnaltrexona diluida en agua, a la cual se añade manitol. La solución después se esteriliza con un filtro seguido por la liofilización. Por lo tanto, el producto puede proporcionarse en forma liofilizada, y en combinación con ciertos crioprotectores tales como manitol o lactosa. Opcionalmente, se proporciona un diluyente de reconstitución, tal como un diluyente salino fisiológico.

De acuerdo a otro aspecto de la invención se proporciona un estuche. El estuche es un paquete que contiene un recipiente sellado que comprende cualquiera de la preparaciones descritas anteriormente, junto con instrucciones para su uso. El estuche puede incluir además un recipiente con diluyente que contiene un diluyente farmacéuticamente aceptable. El estuche puede comprender además instrucciones para mezclar la preparación y el diluyente. El diluyente puede ser cualquier diluyente farmacéuticamente aceptable. Los diluyentes bien conocidos incluyen 5% solución de dextrosa y solución salina fisiológica. El recipiente puede ser una bolsa de infusión, una botella sellada, un frasco, un frasco con un septo, una ampolleta, una ampolleta con un septo, una bolsa de infusión o una jeringa. El estuche puede contener además un recipiente con opioide que contiene un opioide. Los recipientes pueden incluir opcionalmente marcas distintivas que indican que los recipientes han sido esterilizados en autoclave o sometidos de cualquier otra forma a técnicas de esterilización. El estuche puede incluir instrucciones para administrar las varias soluciones contenidas en los recipientes a los sujetos.

La invención incluye también los métodos de tratamiento. De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar un sujeto que necesita ese tratamiento con una cantidad eficaz de metilnaltrexona o una sal de esta. El método implica administrar al sujeto una cantidad eficaz de metilnaltrexona o sal de esta en cualquiera de las preparaciones farmacéuticas descritas anteriormente, detalladas en la presente, y/o expuestas en las reivindicaciones. En un aspecto, el método es un método para inhibir el receptor a opioides periférico en un sujeto humano. En otro aspecto, el método es para reducir un efecto secundario del tratamiento con opioides. En otro aspecto, el método es para el tratamiento de cualquier condición seleccionada a partir de un grupo que consiste de náuseas, emesis, disforia, prurito, retención urinaria, íleo, íleo post-operatorio, íleo post-parto, íleo paralítico, post-partumileus, hipomotilidad intestinal, estreñimiento, hipomotilidad gástrica, vaciamiento gástrico demorado, secreción biliar disminuida, secreción pancreática disminuida, espasmo biliar, incremento del tono de los esfínteres, enrojecimiento cutáneo, retención, sudoraciones, inhibición de la motilidad gastrointestinal, inhibición del vaciamiento gástrico, disfunción gastrointestinal, evacuación incompleta, hinchazón, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico incrementado, hipotensión, bradicardia, síndrome del intestino irritable, o inmunosupresión.

En cualquiera de las modalidades anteriores, la metilnaltrexona puede estar presente en una cantidad suficiente para acelerar el alta del hospital después de la cirugía, acelerar los sonidos intestinales después de la cirugía, o inducir laxación.

El sujeto puede ser cualquier sujeto que necesite de ese tratamiento. Sujetos importantes incluyen aquellos que reciben opioides para el dolor, cáncer o pacientes quirúrgicos, o pacientes inmunosuprimidos o inmunocomprometidos (que incluyen a pacientes infectados con VIH), pacientes con una enfermedad médica avanzada, pacientes enfermos terminalmente, pacientes con neuropatías, pacientes con artritis reumatoide, pacientes con osteoartritis, pacientes con dolor de espalda crónico, pacientes con lesión 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 cefaleas por tensión, pacientes en hemodiálisis, y pacientes con anemia de célula siclémica.

En la descripción anterior, los solicitantes han descrito la invención en relación con la metilnaltrexona o sales de la misma. Tales sales incluyen, pero sin limitarse 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 conocidos como derivados cuaternarios de noxoximorfona, como se describe en la patente de los Estados Unidos núm. 4,176,186.

#### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico que representa los productos de degradación de la metilnaltrexona que eluyen de una columna a tiempo cero (pico núms. 1, 2 y 4 son productos de degradación; pico núm. 4 es metilnaltrexona; pico núm. 5. bromuro de O-metilnaltrexona).

La Figura 2 es un gráfico que representa los productos de degradación de la metilnaltrexona que eluyen de una columna a 12 meses (pico núms. 1, 2 y 4 son productos de degradación; pico núm. 4 es metilnaltrexona; pico núm. 5. bromuro de O-metilnaltrexona).

La Figura 3 es una representación esquemática de un estuche de acuerdo con la invención que contiene las formulaciones descritas en la presente.

#### Descripción detallada de la invención

Los solicitantes han descubierto que durante el proceso de esterilización en autoclave, la metilnaltrexona en solución acuosa tiende a degradarse en una medida sorprendente. La cantidad de degradación que resulta de la esterilización simple en autoclave (122 °C, 15 lbs. de presión por 20 min.) puede ser tan alta como de 10%. Los productos de

degradación están mostrados en la Figura 1, y aparecen para incluir al menos dos degradantes predominantes que tienen tiempos de retención (RRT) de 0.72 (2.828 minutos) y 0.89 (3.435 minutos) y, con otras formas menores como puede ser observado. El degradante identificado por el pico de 0.72 RRT aparece en cantidades pequeñas, 0.074, inmediatamente después que se disuelve la metilnaltrexona en una solución, e incrementa en el tiempo con almacenamiento o esterilización en autoclave 0.25%. El degradante identificado por el pico de 0.89 RRT aparece sólo después del almacenamiento en el tiempo o después de esterilizarse en autoclave (<0.05% y 0.724%, respectivamente). Los solicitantes han descubierto además que la metilnaltrexona es inestable en soluciones acuosas cuando se almacena a temperatura ambiente o incluso a 4 °C por periodos considerables de tiempo (pero comercialmente necesarios) tales como 6 meses, 12 meses o incluso dos años. La degradación ocurre independientemente que la solución acuosa haya sido previamente esterilizada en autoclave o esterilizada con filtro. Sería deseable estabilizar las formulaciones de metilnaltrexona de manera que después del proceso de esterilización en autoclave o después del almacenamiento (o ambos, esterilización en autoclave y almacenamiento), la cantidad total de los productos de degradación sea menor que 2.0%, 1.5%, 1.0%, 0.5%, 0.25%, e incluso 0.125%.

La invención proporciona formulaciones estables de metilnaltrexona. Por soluciones estables de metilnaltrexona, se entiende que después de la esterilización en autoclave a 122 °C, 15 lbs. de presión por 20 minutos, los productos de degradación de la metilnaltrexona que resultan de tales condiciones no son más del 2% del total de metilnaltrexona presente en una solución dada. Además, por solución estable de metilnaltrexona se entiende que después del almacenamiento de una solución no esterilizada en autoclave a temperatura ambiente por doce meses, los productos de degradación de la metilnaltrexona que resultan de tales condiciones no son más del 2% del total de metilnaltrexona presente en una solución dada. Por soluciones estables de metilnaltrexona, se entiende además que después del almacenamiento de una solución no esterilizada en autoclave a temperatura ambiente por dos meses, los productos de degradación de la metilnaltrexona que resultan de esas condiciones no son más del 1.0 % del total de metilnaltrexona 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 por dos meses, y su reconstitución en agua, los productos de degradación de la metilnaltrexona que resultan de tales condiciones no son más del 1.0 % del total de metilnaltrexona presente en una solución dada.

Sorprendentemente se descubrió que el pH solo puede resolver el problema del exceso de productos de degradación de la metilnaltrexona. En particular, se descubrió que cuando el pH de una solución de metilnaltrexona que contiene 2mg/ml de metilnaltrexona estaba a aproximadamente 4.25 pH o menor, había una caída exorbitante en la cantidad de los productos de degradación de la metilnaltrexona después de la esterilización en autoclave. Cuando el pH de la solución que contiene metilnaltrexona se ajustó entre 3.5 y 4.0, entonces el porcentaje total de los degradantes cayó por debajo de 2%, y en ciertos casos incluso por debajo de 1.39%. Cuando el pH se ajustó hasta entre 3.0 y 3.5, el porcentaje total de los degradantes cayó hasta aproximadamente 0.23% después de esterilizarse en autoclave. También se notó que hubo una caída considerable, antes de una meseta, cuando el pH de la solución de metilnaltrexona se llevó por debajo de 6.0 antes de la esterilización en autoclave. Ajustar los pH hasta entre 4.25 y 6 no fue suficiente para producir las formulaciones estables de metilnaltrexona (a través del ajuste del pH solo). Sin embargo, como se observará más abajo, la manipulación de otros parámetros en sintonía con el pH dio como resultado formulaciones estables de metilnaltrexona en cualquier lugar dentro de un intervalo de pH de 2.0 a 6.0. Los beneficios de un pH bajo en la estabilidad de las formulaciones de metilnaltrexona persiste en presencia de agentes quelantes, agentes de isotonicidad, agentes tampón, y antioxidantes. Así, la invención en un aspecto proporciona formulaciones estables de metilnaltrexona en solución, en donde el pH está por debajo de 4.25, preferentemente entre 3.0 y 4.0, con la máxima preferencia entre 3.0 y 3.5.

Los solicitantes notaron además que a pesar de establecer el pH de una solución de metilnaltrexona en puntos entre 3.0 y 6.0 usando un ácido para ajustar el pH o base para ajustar el pH antes de la esterilización en autoclave y a pesar de los beneficios obtenidos de un pH más bajo, el pH de la muestra esterilizada en autoclave tendió casi inmediatamente a aproximadamente 7.0. Por lo tanto se evaluó, en particular, si los agentes tampones pueden eliminar el salto de pH que resulta a partir de la esterilización por autoclave sin afectar negativamente la capacidad para proteger ante la degradación por calor que resulta de una esterilización en autoclave. Los solicitantes descubrieron que los agentes tampón claramente podían emplearse para estabilizar el pH de las soluciones de metilnaltrexona a lo largo de todo el proceso de esterilización en autoclave sin permitir que los productos de degradación excedan los mínimos aceptables. Los tampones se usaron en concentraciones en el intervalo de 0.25 mM a 25 mM. Los niveles aceptables de los productos de degradación se obtuvieron en todas las concentraciones de tampón probadas. Sin embargo, se notó que el tampón de citrato tenía propiedades más deseables que el tampón de acetato. En particular, la adición del tampón de citrato no pareció alterar en ningún aspecto material la cantidad de los productos de degradación resultantes de la esterilización en autoclave de la solución de metilnaltrexona, resultando en menos de 0.23% de los productos de degradación a pH de 3.5. Sin embargo, la adición del tampón de acetato pareció aumentar de algún modo la cantidad de los productos de degradación de la metilnaltrexona, aunque no hasta niveles inaceptables, resultando en menos de 1.39% de los productos de degradación a pH de 3.6. No obstante, el tampón de citrato sorprendentemente se prefiere al tampón de acetato. El tampón de citrato preferido está en el intervalo entre aproximadamente 2 y 5 mM.

5 Generalmente, los tampones son bien conocidos por las personas expertas en la técnica. Los sistemas de tampones incluyen tampones de citrato, tampones de acetato, tampones de borato, y tampones de fosfato. Los ejemplos de tampones 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 sódico y ácido carbónico, succinato de sodio y ácido succínico, histidina, y benzoato de sodio y ácido benzoico.

10 Los solicitantes descubrieron además, sorprendentemente, que un agente quelante solo fue capaz de reducir la cantidad de los producto de degradación hasta niveles aceptables. En particular, el pH no se ajustó y el edetato de disodio se añadió 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 de una manera dependiente de la concentración. Tan poco como 0.01 mg/ml tuvo un efecto sustancial en la cantidad de degradantes, produciendo aproximadamente 2.3% del total de degradantes. Una concentración de 0.1 mg/mL resultó en un total de degradantes por debajo del 1.5%. Hubo un punto crítico a aproximadamente 0.3 - 0.4 mg/ml donde el total de degradantes estuvo ligeramente por debajo de 0.5% y disminuyó con las cantidades en aumento del edetato de disodio. Así, el edetato de disodio solo fue suficiente para hacer estable una solución sin tampón de metilnaltrexona sin ajuste del pH. Esto fue un resultado sorprendente.

20 Los solicitantes creen que el resultado no se limita al edetato de disodio. En su lugar, otros agentes quelantes bien conocidos por las personas expertas en la técnica serán útiles de acuerdo con la invención. Los agentes quelantes son compuestos químicos los cuales forman compuestos de coordinación solubles en agua con iones metálicos con el objetivo de atrapar o eliminar el hierro metálico de la solución, evitando así los efectos degradantes de los iones metálicos. Los agentes quelantes incluyen ácido etilendiaminotetraacético (sinónimo también con EDTA, ácido edético, ácido verseno, y secuestreno), y derivados de EDTA, tales como edetato di-potasio, edetato de disodio, edetato calcio disódico, edetato sódico, edetato trisódico, y edetato de potasio. Otros agentes quelantes incluyen ácido cítrico y derivados de este. El ácido cítrico se conoce también como monohidrato del ácido cítrico. Los derivados del ácido cítrico incluyen el ácido cítrico anhidro y el citrato de trisodio-dihidrato. Otros agentes quelantes incluyen niacinamida y derivados de esta y desoxicolato de sodio y derivados de este. Se observó además un efecto sinérgico del pH y el edetato de disodio. A pH 3 - 3.5, en presencia de tampón de citrato (25 mM), y 0.01 mg/ml de edetato de disodio, el total de degradantes después de esterilizarse en autoclave ascendió hasta menos de 0.4%. Bajo las mismas condiciones, excepto el aumento de la concentración del edetato de disodio a 1 mg/ml, no hubo ninguna diferencia detectable. O sea, los degradantes estuvieron en el orden de aproximadamente 0.4% después de esterilizarse en autoclave. La circunstancia, sin embargo, difirió cuando el pH se ajustó hacia arriba hasta entre 6.0 y 7.0 en un sistema sin tampón. En particular, a un pH ajustado hacia arriba hasta entre 6.0 y 7.0, el total de degradantes estuvo por encima de 3 - 6% a una concentración de 0.01 mg/ml de edetato de disodio y aproximadamente 2.8% a 1.0 mg/ml de edetato de disodio. Esto a primera vista parece anómalo con los resultados descritos anteriormente, donde el edetato de disodio solo fue suficiente para traer el total de degradantes por debajo del 0.5% a concentraciones por encima aproximadamente de 0.3 edetato de disodio mg/ml. Se descubrió, sin embargo, que el aumento en la degradación se debió a la adición de una base para ajustar el pH a la solución que contiene metilnaltrexona para ajustar hacia arriba el pH a 6.0 - 7.0. Por lo tanto, se descubrió inesperadamente que la adición de una base de ajuste de pH, tal como hidróxido de sodio, a una solución que contiene metilnaltrexona debe ser evitado con el objetivo de minimizar la presencia de degradantes.

45 Los mismos resultados se obtuvieron a través de una combinación de tampón acetato y edetato de disodio a 0.01 mg/ml y 1.0 mg/ml, aunque, una vez más, el tampón de citrato pareció funcionar sorprendentemente mejor que el tampón acetato en la protección de la metilnaltrexona de la degradación por calor. Altos niveles de edetato de disodio en presencia del tampón acetato puede compensar, no obstante, para el efecto diferencial que fue observado cuando se usa el tampón de citrato contra el tampón de acetato. Es para ser notado que el tampón citrato además es un agente quelante, el cual puede contribuir a sus propiedades superiores aparentes. Sin embargo, no hubo estabilización dependiente de la concentración debido al tampón citrato y puede parecer que el efecto quelante del citrato no es completamente responsable por los efectos diferenciales observados entre el tampón citrato y el tampón acetato.

55 Los solicitantes creen también que los antioxidantes serán útiles de acuerdo con la invención. Los antioxidantes son sustancias capaces de inhibir la oxidación al eliminar los radicales libres de la solución. Los antioxidantes son bien conocidos para las personas expertas en la técnica e incluyen materiales tales como ácido ascórbico, derivados de ácido ascórbico (por ejemplo, ascorbilpalmitato, ascorbilestearato, ascorbato de sodio, ascorbato cálcico, etc.), hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, alquil galato, meta-bisulfito de sodio, bisulfito de sodio, ácido tioglicólico sódico, formaldehído sulfoxilato sódico, tocoferol y derivados de estos, (d-alfa tocoferol, acetato de d-alfa tocoferol, acetato de di-alfa tocoferol, succinato de d-alfa tocoferol, beta tocoferol, delta tocoferol, gamma tocoferol, y d-alfa tocoferol polioxitileno glicol 1000 succinato) monotioglicerol, y sulfito de sodio. Tales materiales se añaden típicamente en el intervalos de 0.01 a 2.0%.

60 Las preparaciones farmacéuticas de la invención pueden incluir además agentes de isotonicidad. Este término se usa en la técnica intercambiamente con el agente iso-osmótico, y es conocido como un compuesto que se añade a la

preparación farmacéutica para aumentar la presión osmótica hasta la de la solución de cloruro de sodio 0.9%, la cual es iso-osmótica con los fluidos extracelulares humanos, tal como el plasma. Los agentes de isotonicidad preferidos son cloruro de sodio, manitol, sorbitol, lactosa, dextrosa y glicerol.

5 Opcionalmente, las preparaciones farmacéuticas de la invención pueden comprender además un conservante. Los conservantes adecuados incluyen, pero sin limitarse a: clorobutanol (0.3 - 0.9% P/V), parabén (0.01- 5.0%), timerosal (0.004 - 0.2%), alcohol bencílico (0.5 - 5%), fenol (0.1- 1.0%), y similares.

10 En vista de los éxitos alcanzados con el edetato de disodio solo en un sistema no tamponado, se espera que las formulaciones estables pueden ser preparadas a, virtualmente, cualquier pH, sencillamente optimizando los varios y potenciales agentes inhibidores de la degradación de las metilnaltrexonas. Tales agentes incluyen los descritos anteriormente, o sea, agentes quelantes, agentes tampón, antioxidantes, y similares. Se descubrió, sin embargo, que las formulaciones estables de metilnaltrexona en solución no pueden obtenerse con tales agentes inhibidores de la degradación a pH por encima de 6. Así, en un aspecto de la invención, se permiten las preparaciones farmacéuticas estables que contienen metilnaltrexona en solución, en donde la solución incluye además un agente seleccionado del grupo que consiste en un agente quelante, un agente tampón, un antioxidante, y combinaciones de estos, siempre que la solución tenga un pH en el intervalo de entre 2 a 6.

20 Las preparaciones farmacéuticas estables de la invención son estables no solo a la degradación por calor que resulta de esterilizar en autoclave, sino también otros procesos de esterilización durante la preparación. Los procesos o técnicas de esterilización usados en la presente incluyen técnicas asépticas tales como una o más etapas de filtración (filtros de 0.45 o 0.22 micras), esterilizar en autoclave, y una combinación de filtración y esterilizar en autoclave. Estas son también estables en periodos largos de almacenamiento. Las formulaciones estables de la invención son estables por al menos seis meses a temperaturas de 30 °C o menor, preferentemente un intervalo de 5 °C a 30 °C, y, con mayor preferencia, estas son estables a una temperatura por encima de 15 °C por 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 la temperatura ambiente o 25 °C. Tales preparaciones quedan sustancialmente libres de los productos de degradación de la metilnaltrexona, o sea, tales soluciones contienen menos de 2% de productos de degradación de la metilnaltrexona comparado con la cantidad total de la metilnaltrexona en la solución.

35 Los solicitantes descubrieron además, sorprendentemente, que las condiciones de liofilización pudieran afectar dramáticamente la cantidad de productos de degradación de la metilnaltrexona. Las preparaciones farmacéuticas de la invención pueden incluir así ventajosamente agentes crioprotectores, los cuales protegen a la metilnaltrexona de los efectos nocivos de la congelación. Tales agentes pueden además prevenir la formación de tortas y escamas, lo que puede ser problemático en la reconstitución de una solución y en el proceso de fabricación. Los agentes crioprotectores son manitol, lactosa, sacarosa, polietilenglicol y polivinil pirrolidina. El más preferido es manitol. Se cree que los agentes crioprotectores, los cuales resultan de una reconstitución a pH de 6.0 y más alto, o los cuales son básicos lo cual contribuirá además a la metilnaltrexona debido a los efectos de pH discutidos anteriormente. De esta forma, los agentes crioprotectores preferidos son aquellos que, juntos con otros componentes de la formulación, resultan en un pH en los intervalos preferidos descritos anteriormente. Preferentemente, el agente crioprotector es neutral o ácido.

45 La cantidad de metilnaltrexona en la solución es eficaz para tratar completamente, mejorar, o incluso prevenir afecciones asociadas con la activación de receptores opioides endógenos, particularmente, receptores opioides periféricos tal como receptores opioides mu. Tales condiciones incluyen náuseas, emesis, disforia, prurito, retención urinaria, íleo, íleo post-operatorio, íleo post-partumileus, íleo parálítico, , hipomotilidad intestinal, estreñimiento, hipomotilidad gástrica, vaciamiento gástrico demorado, secreción biliar disminuida, secreción pancreática disminuida, espasmo biliar, incremento del tono de los esfínteres, enrojecimiento cutáneo, retención, sudoraciones, inhibición de la motilidad gastrointestinal, inhibición del vaciamiento gástrico, disfunción gastrointestinal, evacuación incompleta, hinchazón, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico incrementado, hipotensión, bradicardia, síndrome del intestino irritable, o inmunosupresión. Un uso importante es en el tratamiento del estreñimiento, es decir, menos de un movimiento del intestino en 3 días o menos de 3 movimientos del intestino en una semana.

55 En cualquiera de las modalidades anteriores, la metilnaltrexona puede estar presente en una cantidad suficiente para acelerar la despedida a partir de la post-cirugía de un hospital, acelerar los sonidos intestinales después de la cirugía, o inducir laxación. Tales cantidades son bien conocidas para las personas expertas en la técnica y se describen en la literatura, incluyendo las patentes enumeradas en los antecedentes de la invención. La metilnaltrexona puede estar además en forma de sal, que incluye las sales de bromuro, cloruro, yoduro, carbonato, y sulfato de metilnaltrexona.

60 Los pacientes tratables con las formulaciones de la invención incluyen a aquellos que reciben opioides para el dolor, cáncer o pacientes quirúrgicos, o pacientes inmunosuprimidos o inmunocomprometidos (que incluyen a pacientes infectados con VIH), pacientes con una enfermedad médica avanzada, pacientes enfermos terminalmente, pacientes con neuropatías, pacientes con artritis reumatoide, pacientes con osteoartritis, pacientes con dolor de espalda crónico,

pacientes con lesión 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 cefaleas por tensión, pacientes en hemodiálisis, y pacientes con anemia de célula siclémica.

5 Las preparaciones farmacéuticas de la invención pueden incluir además un opioide. El uso terapéutico de los opioides es bien conocido y, nuevamente, se describe en la literatura y las patentes mencionadas anteriormente. Los opioides incluyen alfentanilo, anileridina, asimadolina, bremazocina, burprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), dihidrocodeína, difenoxilato, fedotozina, fentanilo, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, acetato de levometadilo, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-glucoronida, nalbufina, nalorfina, opio, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propiramo, propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tilidina, trimebutina, y tramadol.

15 Se debe entender que las preparaciones farmacéuticas de la invención se mantendrán típicamente en botellas, frascos, ampollas, bolsas de infusión, y similares, cualquiera de los cuales puede depurarse para eliminar el oxígeno o purgarse con nitrógeno. En algunas modalidades, las botellas, frascos, ampollas son opacas, tal como cuando son de color ámbar. Tales protocolos de purgado y depurado son bien conocidos para las personas expertas en la técnica y deben contribuir a mantener la estabilidad de las preparaciones farmacéuticas. Se espera además que las preparaciones farmacéuticas, en ciertas modalidades, estén contenidas en jeringas.

20 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporcionan además estuches. Con referencia a la Figura 3, se representa un estuche 10. El estuche 10 incluye un frasco con la preparación farmacéutica 12, un frasco con el diluyente de la preparación farmacéutica 14, un frasco con el opioide 16, y un frasco con el diluyente del opioide 18. El estuche incluye además las instrucciones 20. El frasco 14 que contiene el diluyente para la preparación farmacéutica es opcional. El frasco 14 contiene un diluyente tal como una solución salina fisiológica para diluir lo que pudiera ser una solución concentrada de metilnaltrexona contenida en un frasco 12. Las instrucciones pueden incluir instrucciones para mezclar una cantidad particular del diluyente con una cantidad particular de la preparación farmacéutica concentrada, de manera que se prepare una formulación final para inyección o infusión. Las instrucciones pueden incluir instrucciones para el uso del dispositivo de analgesia controlada en un paciente (PCA). Igualmente, el estuche opcionalmente contiene un opioide en el frasco con el opioide 16, el cual también opcionalmente puede estar en forma concentrada. El frasco opcional 18 contiene un diluyente para un opioide concentrado. Las instrucciones pueden incluir además instrucciones para mezclar el opioide con la preparación farmacéutica y/o diluir el opioide con el diluyente del opioide contenido en el frasco con el diluyente del opioide 18. Las instrucciones, por lo tanto, tomarían una variedad de formas dependiendo de la presencia o ausencia del diluyente y el opioide. Las instrucciones 20 puede incluir instrucciones para tratar un paciente con una cantidad eficaz de metilnaltrexona. Se entenderá además que los recipientes que contienen la preparación farmacéutica, ya sea que el recipiente es una botella, un frasco con un septo, una ampolla con un septo, una bolsa de infusión, y similares, pueden contener marcas distintivas tal como marcas convencionales que cambian de color cuando la preparación farmacéutica ha sido esterilizada en autoclave o esterilizada de cualquier otra forma.

40 Las preparaciones farmacéuticas de la invención, cuando se usan solas o en cocteles, se administran en cantidades terapéuticamente eficaces. Una cantidad terapéuticamente eficaz se determinará por los parámetros descritos más abajo, pero, en cualquier evento, es esa cantidad la cual establece un nivel al cual la droga es eficaz para tratar a un sujeto, tal como un sujeto humano, que tiene una de las condiciones descritas en la presente invención. Una cantidad eficaz significa esa cantidad sola o con dosis múltiples, necesarias para retardar el inicio de, inhibir completamente o disminuir la progresión de o retardar todos juntos el inicio o progresión de la condición que se trata. Cuando se administra a un sujeto, las cantidades eficaces dependerán, por supuesto, de la afección particular que se trata; la gravedad de la afección; los parámetros del paciente individual que incluyen edad, condición física, tamaño y peso; el tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; y el modo de administración. Los factores son bien conocidos para las personas expertas en la técnica y pueden resolverse con no más que experimentación rutinaria. Generalmente se prefiere usar una dosis máxima, o sea, la dosis segura más alta de acuerdo con el juicio médico.

55 Las preparaciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir o diluirse en un portador farmacéuticamente aceptable. El término portador farmacéuticamente aceptable como se usa en la presente significa uno o más sólidos compatibles, o rellenos líquidos o semi-sólidos, diluyentes o sustancias de encapsulación las cuales son adecuadas para la administración a un humano u otro mamífero, tales como un perro, un gato, un caballo, una vaca, una oveja o un carnero. 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 ser combinados con las preparaciones de la presente invención, y con cada una, en una manera tal que no hay interacción la cual puede substancialmente afectar la eficacia farmacológica deseada o su estabilidad. Los portadores adecuados para las formulaciones orales, subcutáneas, intravenosas, intramusculares, etc. pueden encontrarse en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa.

Están disponibles una variedad de vías de administración. El modo particular seleccionado dependerá por supuesto, del

fármaco particular seleccionado, la gravedad del estado de la enfermedad que se está tratando y la dosificación requerida para la eficacia terapéutica. Los métodos de esta invención, generalmente hablando, pueden practicarse usando cualquier modo de administración que es médicamente aceptable, lo cual significa que cualquier modo que produzca niveles efectivos de compuestos activos, sin causar efectos secundarios clínicamente inaceptables. Los modos de administración incluyen las vías oral, rectal, sublingual, tópico, nasal, transdérmica o parenteral. El término "parenteral" incluye subcutánea, intravenosa, intramuscular, o infusión.

La dosificación puede ajustarse adecuadamente para lograr los niveles de fármaco deseados, local o sistémicamente. Generalmente, la dosis oral diaria de los compuestos activos será de aproximadamente 0.1 mg/kg por día a 30mg/kg por día. Se espera que IV dosis en el intervalo de 0.01 - 1.00 mg/kg sean eficaces. En el evento que la respuesta en un sujeto es insuficiente a tales dosis, dosis aun más altas (o dosis más altas eficaces por una vía de distribución diferentes y más localizada), puede ser empleado hasta el límite que permite la tolerancia del paciente. La dosificación continua IV durante, por ejemplo, 24 horas o múltiples dosis por día son contempladas además para alcanzar niveles sistémicos apropiados de los compuestos. Las dosis sub-cutáneas preferidas para usuarios de opioides crónicos, para inducir laxación son 0.1-0.3 mg/kg, y las dosis orales preferidas para la misma población de pacientes es de 1.0-3.0 mg/kg. Las dosis preferidas IV para tratar íleo post-operatorio son de 0.15 mg/kg.

La invención involucra también métodos para preparar preparaciones farmacéuticas esterilizadas en autoclave que tienen concentraciones de los productos de degradación de la metilnaltrexona que no exceden el 2% de metilnaltrexona o sal de esta en la preparación. Se preparan soluciones acuosas de la metilnaltrexona. Un ácido para ajustar el pH se añade para ajustar el pH a 4.25 o menor, preferentemente hasta un intervalo de entre 3.0 y 3.5. La solución después se esteriliza en autoclave de acuerdo con los procedimientos estándares. Uno procedimiento de este tipo implica esterilizar en autoclave a 122 °C y 15 libras de presión por 20 minutos. La preparación farmacéutica puede contener cualquiera de una, cualquier combinación de, o todos de un agente quelante, un agente de isotonicidad, un agente tampón, un antioxidante, un agente crioprotector, y un opioide. De acuerdo con otro aspecto de la invención, se prepara una preparación farmacéutica que contiene metilnaltrexona en una solución acuosa al combinar un agente quelante con la solución de metilnaltrexona y después esterilizar en autoclave la solución. La solución acuosa de metilnaltrexona puede contener cualquiera de, cualquier combinación de o todos de un agente tampón, un antioxidante, un agente de isotonicidad y un opioide.

De acuerdo con aún otro aspecto de la invención, se prepara una preparación farmacéutica que contiene metilnaltrexona en una formulación liofilizada al combinar un agente crioprotector, tal como manitol, con la formulación de metilnaltrexona. La preparación liofilizada puede contener además cualquiera de, cualquier combinación de, o todos de un agente tampón, un antioxidante, un agente de isotonicidad y un opioide.

La invención involucra además los métodos para inhibir la formación de los productos de degradación de la metilnaltrexona en una solución que contiene metilnaltrexona al combinar cualquiera de, cualquier combinación de o todos de un agente quelante, un agente tampón y un antioxidante con metilnaltrexona o sal de esta en solución. En una modalidad preferida, se prepara primero la solución acuosa que contiene el agente quelante, agente tampón y/o antioxidante, después una fuente en polvo de metilnaltrexona o sal de esta se disuelve en la solución acuosa.

La invención involucra además los métodos para inhibir la formación de productos de degradación de la metilnaltrexona en un gel que contiene metilnaltrexona al combinar cualquiera de, cualquier combinación de o todos de un agente quelante, un agente tampón y un antioxidante con metilnaltrexona o sal de esta en una matriz de gel. En una modalidad preferida, el gel que contiene el agente quelante, agente tampón y/o antioxidante se prepara primero, después una fuente en polvo de metilnaltrexona o sal de esta se disuelve en el gel. Como se usa en la presente, la solución abarca los geles.

Las preparaciones farmacéuticas de la invención pueden proporcionarse en partículas. Como se usa en la presente, partículas significa nano o micropartículas (o en algunos casos más grandes) las cuales pueden consistir en toda o una parte de los antagonistas opioides periféricos o los otros agentes terapéuticos que se describen en la presente. Las partículas pueden contener el (los) agente(s) terapéutico(s) en un núcleo rodeado por un recubrimiento, que incluye, pero sin limitarse a, un recubrimiento entérico. El(los) agente(s) terapéutico(s) pueden dispersarse además a todo lo largo de las partículas. El(los) agente(s) terapéutico(s) se pueden adsorber además en las partículas. Las partículas pueden tener cualquier orden de cinética de liberación, que incluyen liberación de orden cero, liberación de primer orden, liberación de segundo orden, liberación retardada, liberación sostenida, liberación inmediata, o una combinación de los mismos, etc. La partícula puede incluir adicionalmente al agente terapéutico, cualquiera de los materiales usados rutinariamente en la técnica de farmacia y medicina, que incluyen, pero no están limitados a, erosionable, no erosionable, biodegradable, o material no biodegradable o combinaciones de los mismos. Las partículas pueden ser microcápsulas las cuales contienen el antagonista en una solución o en un estado semisólido. Las partículas pueden ser virtualmente de cualquier forma.

Los materiales poliméricos no biodegradables así como los biodegradables pueden usarse en la fabricación de las

- partículas para la administración del (los) agente(s) terapéutico(s). Dichos polímeros pueden ser polímeros naturales o sintéticos. El polímero se selecciona basado en el periodo de tiempo durante el cual se desea la liberación. Los polímeros bioadhesivos de interés particular incluyen los hidrogeles bioerosionables descritos por H.S. Sawhney, C.P. Pathak y J.A. Hubell en *Macromolecules*, (1993) 26:581-587, las enseñanzas de la cual se incorporan en la presente.
- 5 Estos incluyen los ácidos polihialurónicos, caseína, gelatina, glutina, polianhidruros, ácido poliacrílico, alginato, quitosana, poli(metil metacrilatos), poli(etil metacrilatos), poli(butil metacrilato), poli(isobutil metacrilato), poli(hexil metacrilato), poli(isodecil metacrilato), poli(lauril metacrilato), poli(fenil metacrilato), poli(metil acrilato), poli(isopropil acrilato), poli(isobutil acrilato), y poli(octadecil acrilato).
- 10 La invención proporciona además métodos para preparar preparaciones farmacéuticas estables que contiene solución acuosas de metilnaltrexona o sales de esta para inhibir la formación de los productos de degradación de la metilnaltrexona. Se proporciona una solución que contiene metilnaltrexona o sales de esta y al menos un agente inhibidor de la metilnaltrexona. La solución se procesa bajo al menos una técnica de esterilización antes y/o después del llenado final de la solución en el recipiente sellable para formar una preparación estable farmacéutica, en donde el
- 15 método se lleva a cabo sin la adición de una base para ajustar el pH a la solución.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

Proceso de fabricación para una formulación farmacéutica de metilnaltrexona

Un proceso de fabricación se puede esbozar como sigue:

- 20 1. Añadir una cantidad requerida de agua para inyección (~ 80% o volumen final) a un tanque de acero inoxidable.  
 2. Añadir el agente quelante al tanque y agitar hasta disolver.  
 3. Añadir el agente tampón al tanque y agitar hasta disolver.  
 4. Añadir la metilnaltrexona al tanque y agitar hasta disolver.  
 5. Añadir el agente de isotonicidad al tanque y agitar hasta disolver.
- 25 6. Ajustar el pH de la solución hasta pH 3.25.  
 7. Añadir agua para inyección para aumentar el volumen hasta una cantidad requerida.  
 8. Transferir el material al vaso de presión de suministro.  
 9. Realizar la filtración estéril dentro de un vaso de presión estéril de acero inoxidable.  
 10. Llenar las botellas/frascos, purgar con nitrógeno y tapar las botellas/frascos.
- 30 11. Esterilizar los frascos rellenos en autoclave.

Cantidad exacta de excipientes que se van a usar:

edetato de disodio = 0.75 mg/ml	Añadido en la Etapa 2
citrato de sodio = 0.199 mg/ml	Añadido en la Etapa 3
Ácido cítrico = 0.35 mg/ml	Añadido en la Etapa 3
cloruro de sodio = 8.5 mg/ml	Añadido 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.
- 40 Cuando todos los excipientes y el fármaco se han añadido, Etapa 6, el pH de la solución se ajusta por la adición de ácido. Si se usa un agente tampón en la solución, el ajuste de pH puede no ser necesario.
- No existen indicaciones específicas 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

- 45 Proceso de fabricación preferido para una formulación farmacéutica de metilnaltrexona  
 Un proceso de fabricación es como sigue:

100 ml de 20 mg/ml solución de solución de metilnaltrexonas

1. Añadir 80 ml de agua para inyección (~80% o volumen final) a un tanque de acero inoxidable.
2. Añadir 75 mg de edetato de disodio, un agente quelante, al tanque y agitar hasta disolver.
3. Añadir 19.9 mg de citrato de sodio y 35 mg de ácido cítrico (como agentes tampón) al tanque y agitar hasta disolver.
- 5 4. Añadir 2000 mg de metilnaltrexona al tanque y agitar hasta disolver.
5. Añadir 850 mg de cloruro de sodio, un agente de isotonicidad, al tanque y agitar hasta disolver.
6. Ajustar el pH de la solución si fuera necesario.
7. Añadir agua para inyección para aumentar el volumen hasta 100 ml.
8. Transferir el material al vaso de presión de suministro.
- 10 9. Realizar la filtración estéril usando un filtro de 0.22 micras dentro de un vaso de presión estéril de acero inoxidable.
10. Llenar, purgar con nitrógeno y después tapar las botellas/frascos.
11. Esterilizar los frascos rellenos en autoclave.

### Ejemplo 3

#### 15 Estabilidad de 12 Meses de la preparación farmacéutica Metilnaltrexona

La metilnaltrexona (sal de bromuro) y su producto de degradación en una solución salina isotónica se evaluaron sobre la fabricación de la solución (no estabilizadores añadidos, filtrado estéril y no esterilización por autoclave) y sobre el almacenamiento a temperatura ambiente por 12 meses usando una serie de Hewlett-Packard HP1100, sistema HPLC equipado con una bomba de gradiente cuaternario, detector de UV con programación de longitud de onda variable. Dos fases móviles se prepararon como sigue:

25 Los reactivos, estándares y medios incluidos en el metobromuro de naltrexona como una referencia estándar, ácido tricluoroacético (grado ACS), acetonitrilo (grado HPLC), agua Milli-Q (o su equivalente), y metanol (grado HPLC). Las soluciones se prepararon como sigue. LA fase móvil A (85:15:0.1) (agua:metanol:ácido trifluoroacético): 850 ml de agua Milli-Q agua se añadió a un recipiente adecuado, a los cuales 150 mL de metanol y 1.0 mL de ácido trifluoroacético se añadieron. La solución se mezcló bien y se dejó equilibrar hasta la temperatura ambiente. La solución se desgasificó mediante burbujeo de helio. La fase móvil B (metanol): el metanol se añadió a un recipiente adecuado y desgasificado mediante burbujeo de helio.

#### 30 Condiciones Instrumentales

Columna analítica: Metachem Inertsil ODS3, 5 µm, 150 x 4.6 mm o el equivalente de fase móvil: Una mezcla de fases móviles A y B se usa como se muestra en la Tabla I:

35

40

45

50

55

Tabla I

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

Temperatura de la columna: 50 °C  
 Detección: UV a 280 nm  
 Volumen de inyección: 20 µl  
 Tiempo de ejecución: 20 minutos  
 Régimen de flujo: 1.5 ml/minuto  
 Cuantificación: Respuestas del área pico

Resultados

20mg/ml producto droga en salina lote CTM-02085

Pico núm.		Inicial		12 meses	
		RRT	% Degradantes	RRT	% Degradantes
1	producto de degradación	0,72	0.07	0.74	0.25
2	producto de degradación	0.89	<0.03	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

Las muestras de la formulación salina de la metilnaltrexona (no esterilizada en autoclave) se analizaron para los productos de degradación de la metilnaltrexona antes y después del almacenamiento por 12 meses a 25 °C.

El material de partida se analizó 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 se identificó como O-metil naltrexona metobromuro, en el RRT aproximadamente a 1.57 (6.868 minutos). La O-metil naltrexona no es un degradante de la metilnaltrexona sino un resultado a partir del proceso de fabricación de la metilnaltrexona (sustancia droga).

El material almacenado por 12 meses se analizó similarmente por HPLC. El cromatograma se muestra en la Fig. 2.

Como en la materia prima, los análisis de HPLC de la muestra almacenada por 12 meses mostró la metilnaltrexona RRT de 1.00 (3.839 minutos), la O-metil-metilnaltrexona RRT de aproximadamente 1.53 (5.866 minutos). Sin embargo, el análisis por HPLC reveló que la formulación salina de metilnaltrexona que se almacenó por 12 meses tenía al menos tres productos de degradación formados durante la preparación o durante el almacenamiento del producto fármaco terminado. El pico degradante a RRT fue de aproximadamente 0.74 (2. 828 minutos), 0.89 (3.435 minutos) y 1.40(5.326 minutos).

5 El análisis de HPLC fue además conducido, antes del almacenamiento, sobre una solución de metilnaltrexona fabricada usando una solución salina isotónica (sin estabilizadores añadidos), con filtrado estéril, y esterilizada en autoclave. Esta solución salina, esterilizada en autoclave contenía los productos de degradación formados durante la preparación y el almacenamiento, descritos anteriormente (no se muestran los datos).

Ejemplo 4

Preparación de una formulación subcutánea

10 Los productos de degradación vistos con niveles muy inferiores de citrato fueron los mismos que los observados con la solución salina normal. Estas fórmulas con bajo contenido de citrato se esterilizaron en autoclave y después de tres meses la cantidad de productos de degradación observados fue menos del 0.1% para cada producto de degradación. La fórmula usada para la formulación citrato/EDTA se enumera más abajo:

	mg/ml
Metilnaltrexona	30mg
Cloruro de sodio	4mg
Ácido cítrico	0.0875mg
Citrato de trisodio	0.0496mg
Edetato de disodio	0.75mg
Agua para inyección	csp 1 gramo

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

Ejemplo 5

15 Proceso de fabricación para una formulación farmacéutica liofilizada de metilnaltrexona

El ciclo de liofilización enumerado más abajo es el procedimiento estándar bien conocido a un experto en la técnica. Este ciclo se usó para la preparación de la preparación liofilizada de metilnaltrexona analizada en los Ejemplos 6 y 7.

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

Ejemplo 6

Estabilidad de las formulaciones liofilizadas de Metilnaltrexona

35 Los datos siguientes reportan la estabilidad de las formulaciones liofilizadas de metilnaltrexona usando diferentes agentes crioprotectores.

40

Agente crioprotector	pH	Total de productos de degradación
Manitol	5.0	0.34%
Polivinilpirrolidona	4.1	0.37%
Polietilenglicol	5.7	0.44%
Histidina	7.4	0.55%

5

10 Ejemplo 7

Estabilidad de las formulaciones liofilizadas de Metilnaltrexona

Los siguientes datos reportan la estabilidad de las formulaciones liofilizadas de metilnaltrexona en comparación con las formulaciones tamponadas.

15

Cantidad de sustancias totales liberadas en varias etapas de la preparación

	1	2	3	4	5	6
Ingrediente clave	Monotio- glicerol	Tampón de citrato pH 3.5	Tampón de citrato pH 5	Tampón de acetato pH 3.6	Liofilizada usando manitol	Liofilizada usando lactosa
No esterilizada en autoclave	0.13	0.12	0.16	0.20	0.14	0.12
esterilizada en 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

20

25

30

Características preferidas

35

1. Una preparación farmacéutica que comprende una solución de metilnaltrexona o una sal de esta, en donde la preparación después de esterilizarse en autoclave tiene una concentración de productos de degradación de la metilnaltrexona que no excede el 2% de la metilnaltrexona o sal de esta en la preparación.

2. La preparación farmacéutica de la característica 1, en donde la concentración de los productos de degradación de la metilnaltrexona no excede el 1.5% de la metilnaltrexona o sal de esta en la preparación.

40

3. La preparación farmacéutica de la característica 2, en donde la concentración de los productos de degradación de la metilnaltrexona no excede el 1.0% de la metilnaltrexona o sal de esta en la preparación.

4. La preparación farmacéutica de la característica 3, en donde la concentración de los productos de degradación de la metilnaltrexona no excede el 0.5% de la metilnaltrexona o sal de esta en la preparación.

45

5. La preparación farmacéutica de la característica 4, en donde la concentración de los productos de degradación de la metilnaltrexona no excede el 0.25% de la metilnaltrexona o sal de esta en la preparación.

## ES 2 528 669 T3

6. La preparación farmacéutica de la característica 5, en donde la concentración de los productos de degradación de la metilnaltrexona no excede el 0.125% de la metilnaltrexona o sal de esta en la preparación.
- 5 7. La preparación farmacéutica de la característica 1, en donde la preparación farmacéutica comprende además un agente quelante.
8. La preparación farmacéutica de la característica 7, en donde el agente quelante es ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o un derivado de este.
9. La preparación farmacéutica de la característica 8, en donde el derivado es edetato de disodio.
- 10 10. La preparación farmacéutica de la característica 8, en donde el EDTA o derivado de este está presente en una concentración en el intervalo de 0.001 a 100.0 mg/ml.
11. La preparación farmacéutica de la característica 10, en donde el EDTA o derivado de este está presente en una concentración en el intervalo de 0.05 a 25.0 mg/ml.
12. La preparación farmacéutica de la característica 11, en donde el EDTA o derivado de este está presente en una concentración en el intervalo de 0.1 a 2.5 mg/ml.
- 15 13. La preparación farmacéutica de la característica 7, que además comprende un agente tampón.
14. La preparación farmacéutica de la característica 13, en donde el agente tampón es tampón de citrato.
15. La preparación farmacéutica de la característica 10, que además comprende citrato en una concentración en el intervalo de 0.0010 a 100.0 mM.
- 20 16. La preparación farmacéutica de la característica 10, que además comprende citrato en una concentración en el intervalo de 0.10 a 50 mM.
17. La preparación farmacéutica de la característica 1, que además comprende un agente tampón.
18. La preparación farmacéutica de la característica 17, en donde el agente tampón es tampón de citrato.
19. La preparación farmacéutica de la característica 18, en donde el citrato está presente en una concentración en el intervalo de 0.01 a 100.0 mM.
- 25 20. La preparación farmacéutica de la característica 19, en donde el citrato está presente en una concentración en el intervalo de 0.10 a 10.0 mM.
21. La preparación farmacéutica de la característica 20, en donde el citrato está presente en una concentración en el intervalo de 0.10 a 5.0 mM.
- 30 22. La preparación farmacéutica de cualquiera de las características 1 a 21, en donde el pH de la preparación no excede 4.25.
23. La preparación farmacéutica de la característica 22, en donde el pH está en el intervalo de 2.0 a 4.0.
24. La preparación farmacéutica de la característica 23, en donde el pH está en el intervalo de 3.0 a 4.0.
25. La preparación farmacéutica de la característica 24, en donde el pH está en el intervalo de 3.0 a 3.5.
- 35 26. La preparación farmacéutica de cualquiera de las características 1 a 21, en donde la concentración de metilnaltrexona está en el intervalo de 0.01 a 100 mg/ml.

## ES 2 528 669 T3

27. La preparación farmacéutica de la característica 26, en donde la concentración de metilnaltrexona está en el intervalo de 0.1 a 100.0 mg/ml.
28. La preparación farmacéutica de la característica 27, en donde la concentración de metilnaltrexona está en el intervalo de 1.0 a 50.0 mg/ml.
- 5 29. La preparación farmacéutica de la característica 26, en donde el pH de la preparación farmacéutica no excede 4.25.
30. La preparación farmacéutica de la característica 29, en donde el pH está en el intervalo de 2.0 a 4.0.
31. La preparación farmacéutica de la característica 29, en donde el pH está en el intervalo de 3.0 a 4.0.
32. La preparación farmacéutica de la característica 29, en donde el pH está en el intervalo de 3.0 a 3.5.
- 10 33. La preparación farmacéutica de cualquiera de las características 1 a 21, que además comprende un antioxidante.
34. La preparación farmacéutica de cualquiera de las características 1 a 21, que además comprende un agente de isotonicidad.
- 15 35. La preparación farmacéutica de cualquiera de las características 1 a 21, que además comprende un opioide.
36. La preparación farmacéutica de cualquiera de las características 1 a 21, que además comprende un agente crioprotector.
37. La preparación farmacéutica de la característica 36, en donde el agente crioprotector es un poliol.
- 20 38. La preparación farmacéutica de la característica 1 a 21, en donde la solución se proporciona en un frasco o ampolleta con un septo.
39. La preparación farmacéutica de la característica 1 a 21, en donde la solución se proporciona en una jeringa, bolsa de infusión o botella sellable.
40. La preparación farmacéutica de la característica 22, en donde la solución se proporciona en un frasco o ampolleta con un septo.
- 25 41. La preparación farmacéutica de la característica 22, en donde la solución se proporciona en una jeringa, bolsa de infusión o botella sellable.
42. La preparación farmacéutica de la característica 26, en donde la solución se proporciona en un frasco o ampolleta con un septo.
- 30 43. La preparación farmacéutica de la característica 26, en donde la solución se proporciona en una jeringa, bolsa de infusión, o botella sellable.
44. La preparación farmacéutica de la característica 1 a 21, en donde la solución se proporciona en un recipiente que incluye marcas distintivas que indican que la preparación farmacéutica ha sido esterilizada en autoclave.
- 35 45. La preparación farmacéutica de la característica 22, en donde la solución se proporciona en un recipiente que incluye marcas distintivas que indican que la preparación farmacéutica ha sido esterilizada en autoclave.

46. La preparación farmacéutica de la característica 35, en donde la solución se proporciona en un recipiente que incluye marcas distintivas que indican que la preparación farmacéutica ha sido esterilizada en autoclave.
- 5 47. La preparación farmacéutica de la característica 22, en donde la solución se proporciona en un recipiente que incluye marcas distintivas que indican que la preparación farmacéutica ha sido esterilizada en autoclave.
48. La preparación farmacéutica de la característica 25, en donde la solución se proporciona en un recipiente que incluye marcas distintivas que indican que la preparación farmacéutica ha sido esterilizada en autoclave.
- 10 49. La preparación farmacéutica de la característica 26, en donde la solución se proporciona en un recipiente que incluye marcas distintivas que indican que la preparación farmacéutica ha sido esterilizada en autoclave.
- 15 50. Un método para preparar una preparación esterilizada en autoclave farmacéutica que tiene una concentración de los productos de degradación de la metilnaltrexona que no excede el 2% de la metilnaltrexona o sal de esta en la preparación que comprende:
- proporcionar una solución que tiene un pH de 4.25 o menor que comprende metilnaltrexona o sal de esta y que es sustancialmente libre de los productos de degradación de la metilnaltrexona; y esterilizar en autoclave la solución.
51. El método de la característica 50, en donde el pH está en el intervalo de 2.0 a 4.0.
- 20 52. El método de la característica 51, en donde el pH está en el intervalo de 3.0 a 4.0.
53. El método de la característica 51, en donde el pH está en el intervalo de 3.0 a 3.5.
54. El método de la característica 50, 51, 52 o 53, en donde la solución contiene un agente quelante.
55. El método de la característica 54, en donde la solución comprende además un agente de isotonicidad.
56. El método de la característica 50, 51, 52 o 53, en donde la solución contiene un agente tampón.
- 25 57. El método de la característica 56, en donde la solución contiene un agente quelante.
58. El método de la característica 50, 51, 52 o 53, en donde la solución contiene un antioxidante.
59. El método de la característica 58, en donde la solución contiene un agente quelante.
60. El método de la característica 58, en donde la solución contiene un agente tampón.
61. El método de la característica 54, en donde el agente quelante es EDTA o un derivado de este.
- 30 62. El método de la característica 56, en donde el agente tampón es tampón de citrato.
63. El método de la característica 50, 51, 52 o 53, que además comprende liofilizar la solución.
64. El método de la característica 63, que además comprende añadir un agente crioprotector a la solución.
65. El método de la característica 63, en donde el agente crioprotector es un poliol.

66. Un método para preparar una preparación esterilizada en autoclave farmacéutica que tiene una concentración de los productos de degradación de la metilnaltrexona que no excede el 2% de la metilnaltrexona o sal de esta en la preparación que comprende:

5 proporcionar una solución que comprende metilnaltrexona o sal de esta y un agente quelante, la solución que es sustancialmente libre de los productos de degradación de la metilnaltrexona ; y esterilizar en autoclave la solución.

67. El método de la característica 66, en donde el agente quelante es EDTA o un derivado de este.

68. El método de la característica 67, en donde el EDTA o derivado de este está presente en una concentración en el intervalo de 0.001 a 100.0 mg/ml.

10 69. El método de la característica 68, en donde el EDTA o derivado de este está presente en una concentración en el intervalo de 0.05 a 25.0 mg/ml.

70. El método de la característica 68, en donde el EDTA o derivado de este está presente en una concentración en el intervalo de 0.1 a 2.5 mg/ml.

71. El método de la característica 66,67, 68,69 o 70, en donde la solución contiene un agente tampón.

15 72. El método de la característica 71, en donde el agente tampón es tampón de citrato.

73. El método de la característica 66, en donde la solución se ajusta para tener un pH de 4.25 o menor.

74. El método de la característica 71, en donde la solución se ajusta para tener un pH de 4.25 o menor.

75. El método de la característica 66, en donde la solución se ajusta para tener un pH en el intervalo de 3.0 a 3.5.

20 76. El método de la característica 71, en donde la solución se ajusta para tener un pH en el intervalo de 3.0 a 3.5.

77. El método de la característica 66, en donde la solución contiene un antioxidante.

78. El método de la característica 66, en donde la solución contiene un agente de isotonicidad.

25 79. El método de la característica 66, 67, 68, 69 o 70, en donde los productos de degradación después de esterilizarse en autoclave no exceden el 1.0 %.

80. El método de la característica 71, en donde los productos de degradación después de esterilizarse en autoclave no exceden el 1.0%.

81. El método de la característica 66, 67, 68,69, o 70, en donde los productos de degradación después de esterilizarse en autoclave no exceden el 0.5%.

30 82. El método de la característica 71, en donde los productos de degradación después de esterilizarse en autoclave no exceden el 0.5%.

83. El método de la característica 66, que además comprende liofilizar la solución.

84. El método de la característica 83, que además comprende añadir un agente crioprotector a la solución.

85. El método de la característica 84, en donde el agente crioprotector es un poliol.

86. Una preparación farmacéutica que comprende una solución de metilnaltrexona o una sal de esta, en donde la preparación después del almacenamiento a aproximadamente la temperatura ambiente por seis meses tiene una concentración de los productos de degradación de la metilnaltrexona que no excede el 2% de la metilnaltrexona en la preparación.
- 5 87. La preparación farmacéutica de la característica 86, en donde la concentración de los productos de degradación de la metilnaltrexona no excede el 1.5% de la metilnaltrexona en la preparación.
88. La preparación farmacéutica de la característica 87, en donde la concentración de los productos de degradación de la metilnaltrexona no excede el 1.0% de la metilnaltrexona en la preparación.
- 10 89. La preparación farmacéutica de la característica 88, en donde la concentración de los productos de degradación de la metilnaltrexona no excede el 0.5% de la metilnaltrexona en la preparación.
90. La preparación farmacéutica de la característica 89, en donde la concentración de los productos de degradación de la metilnaltrexona no excede el 0.25% de la metilnaltrexona en la preparación.
91. La preparación farmacéutica de la característica 90, en donde la concentración de los productos de degradación de la metilnaltrexona no excede el 0.125% de la metilnaltrexona en la preparación.
- 15 92. La preparación farmacéutica de la característica 88, en donde la preparación farmacéutica comprende además un agente quelante.
93. La preparación farmacéutica de la característica 92, en donde el agente quelante es EDTA o un derivado de este.
- 20 94. La preparación farmacéutica de la característica 93, en donde el EDTA o derivado de este está presente en una concentración en el intervalo de 0.001 a 100.0 mg/ml.
95. La preparación farmacéutica de la característica 94, en donde el EDTA o derivado de este está presente en una concentración en el intervalo de 0.05 a 25.0 mg/ml.
96. La preparación farmacéutica de la característica 95, en donde el EDTA o derivado de este está presente en una concentración en el intervalo de 0.1 a 2.5 mg/ml.
- 25 97. La preparación farmacéutica de la característica 92, que además comprende un agente tampón.
98. La preparación farmacéutica de la característica 97, en donde el agente tampón es tampón de citrato.
99. La preparación farmacéutica de la característica 94, que además comprende citrato en una concentración en el intervalo de 0.0010 a 100.0 mM.
- 30 100. La preparación farmacéutica de la característica 94, que además comprende citrato en una concentración en el intervalo de 0.10 a 50 mM.
101. La preparación farmacéutica de la característica 86, en donde la preparación farmacéutica comprende además un agente tampón.
102. La preparación farmacéutica de la característica 86, en donde el agente tampón es tampón de citrato.
- 35 103. La preparación farmacéutica de la característica 102, en donde el citrato está presente en una concentración en el intervalo de 0.01 a 100.0 mM.
104. La preparación farmacéutica de la característica 103, en donde el citrato está presente en una concentración en el intervalo de 0.10 a 10.0 mM.

## ES 2 528 669 T3

105. La preparación farmacéutica de la característica 104, en donde el citrato está presente en una concentración en el intervalo de 0.10 a 5.0 mM.
106. La preparación farmacéutica de cualquiera de las características 86 a 105, en donde el pH no excede 4.25.
- 5 107. La preparación farmacéutica de la característica 106, en donde el pH está en el intervalo de 2.0 a 4.0.
108. La preparación farmacéutica de la característica 107, en donde el pH está en el intervalo de 3.0 a 4.0.
109. La preparación farmacéutica de la característica 108, en donde el pH está en el intervalo de 3.0 a 3.5.
110. la preparación farmacéutica de cualquiera de las características 86 a 105, en donde la concentración de metilnaltrexona está en el intervalo de 0.01 a 100 mg/ml.
- 10 111. La preparación farmacéutica de la característica 110, en donde la concentración de metilnaltrexona está en el intervalo de 0.1 a 100.0 mg/ml.
112. La preparación farmacéutica de la característica 111, en donde la concentración de metilnaltrexona está en el intervalo de 1.0 a 50.0 mg/ml.
113. La preparación farmacéutica de la característica 111, en donde el pH no excede 4.25.
- 15 114. La preparación farmacéutica de la característica 113, en donde el pH está en el intervalo de 2.0 a 4.0.
115. La preparación farmacéutica de la característica 113, en donde el pH está en el intervalo de 3.0 a 4.0.
116. La preparación farmacéutica de la característica 113, en donde el pH está en el intervalo de 3.0 a 3.5.
117. La preparación farmacéutica de cualquiera de las características 86 a 105, que además comprende un antioxidante.
- 20 118. La preparación farmacéutica de cualquiera de las características 86 a 105, que además comprende un agente de isotonicidad.
119. La preparación farmacéutica de cualquiera de las características 86 a 105, que además comprende un agente crioprotector.
120. La preparación farmacéutica de la característica 119, en donde el agente crioprotector es un poliol.
- 25 121. La preparación farmacéutica de cualquiera de las características 86 a 105, que además comprende un opioide.
122. La preparación farmacéutica de la característica 97, que además comprende un agente de isotonicidad, en donde el pH no excede 4.25.
123. La preparación farmacéutica de la característica 121, en donde el pH está entre 3.0 y 3.5.
- 30 124. La preparación farmacéutica de la característica 122, en donde el agente tampón es un tampón de citrato y el agente quelante es EDTA o un derivado de este.
125. La preparación farmacéutica de la característica 124, en donde el citrato está presente en un intervalo entre 0.001 y 100 mM y el agente quelante está presente en un intervalo entre 0.001 y 100.0 mg/ml.
- 35 126. La preparación farmacéutica de la característica 122, 123, 124 o 125, que además comprende un agente de isotonicidad.

127. La preparación farmacéutica de la característica 122, 123, 124 o 125, que además comprende un antioxidante.
128. La preparación farmacéutica de la característica 127, que además comprende un agente de isotonicidad.
- 5 129. La preparación farmacéutica de la característica 86, en donde la solución se proporciona en un frasco o ampolleta con un septo, en una jeringa, una bolsa de infusión, o una botella sellable.
130. La preparación farmacéutica de la característica 106, en donde la solución se proporciona en un frasco o ampolleta con un septo, en una jeringa, una bolsa de infusión, o una botella sellable.
- 10 131. La preparación farmacéutica de la característica 122, en donde la solución se proporciona en un frasco o ampolleta con un septo.
132. La preparación farmacéutica de la característica 122, en donde la solución se proporciona en una jeringa, una bolsa de infusión, o una botella sellable.
133. La preparación farmacéutica de la característica 86, en donde la solución se proporciona en un recipiente que incluye marcas distintivas que indican que la solución ha sido esterilizada en autoclave.
- 15 134. La preparación farmacéutica de la característica 106, en donde la solución se proporciona en un recipiente que incluye marcas distintivas que indican que la solución ha sido esterilizada en autoclave.
135. La preparación farmacéutica de la característica 124, en donde la solución se proporciona en un recipiente que incluye marcas distintivas que indican que la solución ha sido esterilizada en autoclave.
- 20 136. Una preparación estable farmacéutica que comprende una solución de metilnaltrexona o sal de esta, en donde el pH está por debajo de 4.25.
137. La preparación farmacéutica de la característica 136, en donde el pH está entre 2.75 y 4.25.
138. La preparación farmacéutica de la característica 136, en donde el pH está entre 3.0 y 4.0.
139. La preparación farmacéutica de la característica 136, en donde el pH está entre 3.0 y 3.5.
- 25 140. La preparación farmacéutica de la característica 136, 137, 138, o 139, en donde el pH se ajusta con un ácido seleccionado del grupo que consiste en HCl, ácido cítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, o ácido fosfórico.
141. La preparación farmacéutica de la característica 136, 137, 138, o 139, en donde la preparación comprende además un agente tampón.
- 30 142. La preparación farmacéutica de la característica 141, en donde el agente tampón es seleccionado del grupo que consiste en 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 sódico y ácido carbónico, succinato de sodio y ácido succínico, histidina, y benzoato de sodio y ácido benzoico.
- 35 143. La preparación farmacéutica de la característica 141, en donde el agente tampón es un tampón de citrato.
144. La preparación farmacéutica de la característica 143, en donde la concentración del tampón de citrato está en el intervalo de 0.001 mM a 100 mM.
145. La preparación farmacéutica de la característica 143, en donde la concentración del tampón de citrato está en el intervalo de 0.01 mM a 50 mM.

146. La preparación farmacéutica de la característica 143, en donde la concentración del tampón de citrato está en el intervalo de 0.1 mM a 25 mM.

147. La preparación farmacéutica de la característica 136, que además comprende un agente quelante.

148. La preparación farmacéutica de la característica 141, que además comprende un agente quelante.

5 149. La preparación farmacéutica de la característica 148, en donde el agente quelante es seleccionado del grupo que consiste en EDTA y derivados de este, ácido cítrico y derivados de este, niacinamida y derivados de esta, desoxicolato de sodio y derivados de este.

150. La preparación farmacéutica de la característica 149, en donde el agente quelante es EDTA o un derivado de este.

10 151. La preparación farmacéutica de la característica 150, en donde la concentración del EDTA o derivado de este está en el intervalo de 0.001 a 100 mg/ml.

152. La preparación farmacéutica de la característica 151, en donde la concentración del EDTA o derivado de este está en el intervalo de 0.05 a 25.0 mg/ml.

15 153. La preparación farmacéutica de la característica 151, en donde la concentración del EDTA o derivado de este está en el intervalo de 0.1 a 2.5 mg/ml.

154. La preparación farmacéutica de la característica 151, en donde la concentración del EDTA o derivado de este está en el intervalo de 0.5 a 0.75 mg/ml.

155. La preparación farmacéutica de la característica 136 o 147, en donde la preparación está sustancialmente libre de los productos de degradación de la metilnaltrexona.

20 156. La preparación farmacéutica de la característica 141, en donde la preparación está sustancialmente libre de los productos de degradación de la metilnaltrexona.

157. La preparación farmacéutica de la característica 148, en donde la preparación está sustancialmente libre de los productos de degradación de la metilnaltrexona.

25 158. La preparación farmacéutica de la característica 148, en donde la preparación farmacéutica ha sido esterilizada en autoclave y la concentración de los productos de degradación de la metilnaltrexona es menor que 2.0% de la metilnaltrexona en la preparación.

159. La preparación de la característica 158, en donde la concentración de los productos de degradación de la metilnaltrexona es menor que 1.0% de la metilnaltrexona en la preparación.

30 160. La preparación de acuerdo con la característica 158, en donde la concentración de los productos de degradación de la metilnaltrexona es menor que 0.5% de la metilnaltrexona en la preparación.

161. La preparación de acuerdo con la característica 158, en donde la concentración de los productos de degradación de la metilnaltrexona es menor que 0.25% de la metilnaltrexona en la preparación.

162. La preparación de acuerdo con la característica 158, en donde la concentración de los productos de degradación de la metilnaltrexona es menor que 0.125% de la metilnaltrexona en la preparación.

35 163. La preparación farmacéutica de la característica 136 o 147, en donde la metilnaltrexona o sal de esta está presente en una cantidad eficaz para tratar un efecto secundario asociado con el tratamiento con opioides cuando se administran a un sujeto humano.

164. La preparación farmacéutica de la característica 163, en donde la concentración de metilnaltrexona o sal de esta es suficiente para tratar el estreñimiento.

## ES 2 528 669 T3

165. La preparación farmacéutica de la característica 136 o 147, en donde la concentración de metilnaltrexona o sal de esta está en el intervalo de 0.01 a 100 mg/ml.
166. La preparación farmacéutica de la característica 136 o 147, en donde la concentración de metilnaltrexona o sal de esta está en el intervalo de 0.05 a 100 mg/ml.
- 5 167. La preparación farmacéutica de la característica 136 o 147, en donde la concentración de metilnaltrexona o sal de esta está en el intervalo de 0.1 a 100 mg/ml.
168. La preparación farmacéutica de la característica 136 o 147, en donde la concentración de metilnaltrexona o sal de esta es aproximadamente 50 mg/ml.
- 10 169. La preparación farmacéutica de la característica 136 o 147, en donde la concentración de metilnaltrexona o sal de esta es aproximadamente 10.0 mg/ml.
170. La preparación farmacéutica de la característica 136 o 147, en donde la concentración de metilnaltrexona o sal de esta es aproximadamente 0.1 mg/ml.
171. La composición farmacéutica de la característica 136 o 147, que además comprende un agente de isotonicidad.
- 15 172. La composición farmacéutica de la característica 141, que además comprende un agente de isotonicidad.
173. La composición farmacéutica de la característica 148, que además comprende un agente de isotonicidad.
- 20 174. La composición de la característica 171, en donde el agente de isotonicidad es seleccionado del grupo que consiste en cloruro de sodio, manitol, lactosa, dextrosa, sorbitol, y glicerol.
175. La preparación de la característica 174, en donde el agente de isotonicidad es cloruro de sodio.
176. La preparación de la característica 136 o 147, que además comprende un antioxidante.
177. La preparación de la característica 141, que además comprende un antioxidante.
178. La preparación de la característica 148, que además comprende un antioxidante.
- 25 179. La preparación de la característica 176, en donde el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en un derivado de ácido ascórbico, hidroxil anisol butilado, hidroxil tolueno butilado, alquil galato, sodium meta-bisulfito, bisulfito de sodio, ditionito sódico, ácido tioglicólico sódico, formaldehído sulfoxilato sódico, tocoferol y derivados de este, monotioglicerol, y sulfito de sodio.
180. La preparación de la característica 136 o 147, que además comprende un agente crioprotector.
- 30 181. La preparación de la característica 141, que además comprende un agente crioprotector.
182. La preparación de la característica 148, que además comprende un agente crioprotector.
183. La preparación de la característica 180 en donde el agente crioprotector es un poliol.
184. La preparación de la característica 136 o 147, que además comprende un opioide.
185. La preparación de la característica 141, que además comprende un opioide.
- 35 186. La preparación de la característica 148, que además comprende un opioide.

- 5 187. La preparación de la característica 184, en donde el opioide es seleccionado del grupo que consiste en alfentanilo, anileridina, asimadolina, bremazocina, burprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), dihidrocodeína, difenoxilato, fedotozina, fentanilo, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, levalorfán, acetato de levometadilo, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-glucoronida, nalbufina, nalorfina, opio, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propiramo, propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tilidina, trimebutina, y tramadol.
- 10 188. Una preparación estable farmacéutica que comprende una solución de metilnaltrexona o sal de esta, en donde la solución comprende además un agente quelante en una cantidad suficiente para inhibir la degradación de la metilnaltrexona o sal de esta, de manera que la cantidad es tal que la preparación después de esterilizarse en autoclave tiene una concentración de los productos de degradación de la metilnaltrexona que no excede el 0.5 % de la metilnaltrexona o sal de esta en la preparación.
- 15 189. La preparación farmacéutica de la característica 188, en donde el agente quelante es seleccionado del grupo que consiste en EDTA y derivados de este, ácido cítrico y derivados de este, y niacinamida y derivados de esta, y desoxicolato de sodio y derivados de este.
- 15 190. La preparación farmacéutica de la característica 189, en donde el agente quelante es EDTA o un derivado de este.
- 20 191. La preparación farmacéutica de la característica 190, en donde la concentración del EDTA o derivado de este está en el intervalo de 0.4 a 100 mg/ml.
- 20 192. La preparación farmacéutica de la característica 191, en donde la concentración del EDTA o un derivado está en el intervalo de 0.5 a 25.0 mg/ml.
- 20 193. La preparación farmacéutica de la característica 191, en donde la concentración del EDTA o un derivado está en el intervalo de 0.5 a 10.0 mg/ml.
- 25 194. La preparación farmacéutica de la característica 191, en donde la concentración del EDTA o un derivado está en el intervalo de 0.5 a 2.5 mg/ml.
- 25 195. La preparación farmacéutica de la característica 188, 189, 190, 191 o 192, en donde la preparación comprende además un agente tampón.
- 30 196. La preparación farmacéutica de la característica 195, en donde el agente tampón es seleccionado del grupo que consiste en 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 sódico y ácido carbónico, succinato de sodio y ácido succínico, histidina, y benzoato de sodio y ácido benzoico.
- 35 197. La preparación farmacéutica de la característica 195, en donde el agente tampón es un tampón de citrato.
- 35 198. La preparación farmacéutica de la característica 197, en donde la concentración del tampón de citrato está en el intervalo de 0.001 mM a 100 mM.
- 35 199. La preparación farmacéutica de la característica 197, en donde la concentración del tampón de citrato está en el intervalo de 0.01 mM a 50 mM.
- 40 200. La preparación farmacéutica de la característica 197, en donde la concentración del tampón de citrato está en el intervalo de 0.1 mM a 25 mM.
- 40 201. La preparación farmacéutica de la característica 197, en donde la concentración del tampón de citrato está en el intervalo de 0.25 mM a 15 mM.
202. La preparación farmacéutica de la característica 188, en donde la preparación está sustancialmente libre de los productos de degradación de la metilnaltrexona.

203. La preparación farmacéutica de la característica 195, en donde la preparación está sustancialmente libre de los productos de degradación de la metilnaltrexona.
204. La preparación farmacéutica de la característica 197, en donde la preparación está sustancialmente libre de los productos de degradación de la metilnaltrexona.
- 5 205. La preparación de acuerdo con la característica 188, en donde la concentración de los productos de degradación de la metilnaltrexona es menor que 0.25% de la metilnaltrexona en la preparación.
206. La preparación farmacéutica de la característica 188, en donde la metilnaltrexona o sal de esta está presente en una cantidad eficaz para tratar un efecto secundario asociado con el tratamiento con opioides cuando se administran a un sujeto humano.
- 10 207. La preparación farmacéutica de la característica 206, en donde la concentración de metilnaltrexona o sal de esta es suficiente para tratar el estreñimiento.
208. La preparación farmacéutica de la característica 188, en donde la concentración de metilnaltrexona o sal de esta está en el intervalo de 0.01 a 100 mg/ml.
- 15 209. La preparación farmacéutica de la característica 188, en donde la concentración de metilnaltrexona o sal de esta está en el intervalo de 0.05 a 100 mg/ml.
210. La preparación farmacéutica de la característica 188, en donde la concentración de metilnaltrexona o sal de esta está en el intervalo de 0.1 a 100 mg/ml.
211. La preparación farmacéutica de la característica 188, en donde la concentración de metilnaltrexona o sal de esta está en un intervalo de 25 a 75 mg/ml.
- 20 212. La preparación farmacéutica de la característica 188, en donde la concentración de metilnaltrexona o sal de esta está en un intervalo de 1 a 20 mg/ml.
213. La preparación farmacéutica de la característica 188, en donde la concentración de metilnaltrexona o sal de esta está en un intervalo de 0.05 a 0.5 mg/ml.
- 25 214. La composición farmacéutica de la característica 188, que además comprende un agente de isotonicidad.
215. La composición farmacéutica de la característica 195, que además comprende un agente de isotonicidad.
216. La composición de la característica 214, en donde el agente de isotonicidad es seleccionado del grupo que consiste en cloruro de sodio, manitol, lactosa, dextrosa, glicerol, y sorbitol.
- 30 217. La composición de la característica 215, en donde el agente de isotonicidad es seleccionado del grupo que consiste en cloruro de sodio, manitol, lactosa, dextrosa, glicerol, y sorbitol.
218. La preparación de la característica 215, en donde el agente de isotonicidad es cloruro de sodio.
219. La preparación de la característica 188, que además comprende un antioxidante.
220. La preparación de la característica 195, que además comprende un antioxidante.
- 35 221. La preparación de la característica 219, en donde el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en un derivado de ácido ascórbico, hidroxí anisol butilado, hidroxí tolueno butilado, alquil galato, meta-bisulfito de sodio, bisulfito de sodio, ditionito sódico, ácido tioglicólico sódico, formaldehído sulfoxilato sódico, tocoferol y derivados de este, monotioglicerol, y sulfito de sodio.

222. La preparación de la característica 220, en donde el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en un derivado de ácido ascórbico, hidroxí anisol butilado, hidroxí tolueno butilado, alquil galato, meta-bisulfito de sodio, ditionito sódico, tioglicólico sódico, formaldehído sulfoxilato sódico, tocoferol y derivados de este, monotioglicerol, bisulfito de sodio, y sulfito de sodio.
- 5 223. La preparación de cualquiera de las características 188, 195 o 219, que además comprende un agente crioprotector.
224. La preparación de la característica 213 en donde el agente crioprotector es un carbohidrato polimerizado.
225. La preparación de la característica 188, que además comprende un opioide.
- 10 226. La preparación de la característica 195, que además comprende un opioide.
227. La preparación de la característica 219, que además comprende un opioide.
- 15 228. La preparación de la característica 225, en donde el opioide es seleccionado del grupo que consiste en alfentanilo, anileridina, asimadolina, bremazocina, burprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), dihidrocodeína, difenoxilato, fedotozina, fentanilo, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, levalorfán, acetato de levometadilo, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-glucoronida, nalbufina, nalorfina, opio, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propiramo, propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tilidina, trimebutina, y tramadol.
- 20 229. La preparación de la característica 226, en donde el opioide es seleccionado del grupo que consiste en alfentanilo, anileridina, asimadolina, bremazocina, burprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), dihidrocodeína, difenoxilato, fedotozina, fentanilo, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, levalorfán, acetato de levometadilo, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-glucoronida, nalbufina, nalorfina, opio, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propiramo, propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tilidina, trimebutina, y tramadol.
- 25 230. La preparación de la característica 227, en donde el opioide es seleccionado del grupo que consiste en alfentanilo, anileridina, asimadolina, bremazocina, burprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), dihidrocodeína, difenoxilato, fedotozina, fentanilo, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, levalorfán, acetato de levometadilo, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-glucoronida, nalbufina, nalorfina, opio, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propiramo, propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tilidina, trimebutina, y tramadol.
- 30 231. Una preparación farmacéutica que comprende una solución de metilnaltrexona o sal de esta y al menos un agente inhibidor de la degradación de la metilnaltrexona seleccionado del grupo que consiste en un agente quelante, un agente tampón, un antioxidante, y combinaciones de estos, en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 2 a 6, en donde el agente inhibidor de la degradación está presente en una cantidad suficiente para hacer estable la preparación, en donde la preparación se procesa bajo al menos una técnica de esterilización, y en donde la preparación está sustancialmente libre de los productos de degradación de la metilnaltrexona.
- 35 232. La preparación farmacéutica de la característica 231, en donde la preparación es estable al almacenamiento por 6 meses a aproximadamente la temperatura ambiente.
- 40 233. La preparación farmacéutica de la característica 232, en donde la preparación es estable al almacenamiento por 12 meses a aproximadamente la temperatura ambiente.
234. La preparación farmacéutica de la característica 233, en donde la preparación es estable al almacenamiento por 24 meses a aproximadamente la temperatura ambiente.
235. La preparación farmacéutica de la característica 231, en donde la preparación es estable para esterilizar en autoclave.

236. La preparación farmacéutica de la característica 231, que además comprende un agente de isotonicidad.
237. La preparación de la característica 231, que además comprende un agente crioprotector.
238. La preparación farmacéutica de la característica 231, que además comprende un opioide.
- 5 239. La preparación farmacéutica de la característica 237, en donde el opioide es seleccionado del grupo que consiste en alfentanilo, anileridina, asimadolina, bremazocina, burprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), dihidrocodeína, difenoxilato, fedotozina, fentanilo, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, levalorfán, acetato de levometadilo, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-glucoronida, nalbufina, nalorfina, opio, oxycodona, oximorfona, pentazocina, propiramo, propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tilidina, trimebutina, y tramadol.
- 10 240. La preparación farmacéutica de la característica 136, 188 o 231, en donde la preparación se proporciona en un frasco o una ampolleta con un septo.
241. La preparación farmacéutica de la característica 136, 188 o 231, en donde la preparación se proporciona en una bolsa de infusión.
- 15 242. La preparación farmacéutica de la característica 136, 188 o 231, en donde la preparación se proporciona en una jeringa.
243. La preparación farmacéutica de la característica 136, 188 o 231, en donde la preparación se proporciona en una botella sellable.
- 20 244. La preparación farmacéutica de la característica 136, 188 o 231, en donde la preparación es adecuada para la administración parenteral.
245. La preparación farmacéutica de la característica 136, 188 o 231, en donde la preparación es adecuada para administrarse por vía oral.
- 25 246. La preparación farmacéutica de la característica 136, 188 o 231, en donde la solución se proporciona en un recipiente que incluye marcas distintivas que indican que la preparación ha sido procesada bajo al menos una técnica de esterilización.
247. Un método de inhibir la formación de productos de degradación de la metilnaltrexona en una preparación farmacéutica que comprende metilnaltrexona o sales de esta, el método que comprende:
- 30 preparar una solución acuosa que comprende al menos un agente inhibidor de la degradación de la metilnaltrexona seleccionado del grupo que consiste en un agente quelante, un agente tampón, un antioxidante, y combinaciones de estos;  
disolver una fuente en polvo de metilnaltrexona o sal de esta con la solución para formar la preparación farmacéutica.
248. El método de la característica 247, en donde el agente inhibidor de la degradación de la metilnaltrexona es un agente quelante.
- 35 249. El método de la característica 247, en donde el agente inhibidor de la degradación de la metilnaltrexona es un agente tampón.
250. El método de la característica 247, en donde el agente inhibidor de la degradación de la metilnaltrexona es un antioxidante.
- 40 251. El método de la característica 247, en donde el agente inhibidor de la degradación de la metilnaltrexona comprende un agente quelante y un agente tampón.

252. El método de la característica 247, que además comprende ajustar con un ácido el pH de la solución o la preparación hasta un pH en el intervalo de 2 a 6.
253. El método de la característica 247, que además comprende ajustar con un ácido el pH de la solución o la preparación hasta un pH en el intervalo de aproximadamente 3 a 5.
- 5 254. El método de la característica 247, que además comprende ajustar con un ácido el pH de la solución o la preparación hasta un pH en el intervalo de aproximadamente 3 a 4.
255. El método de la característica 247, que además comprende añadir un agente de isotonicidad a la solución.
- 10 256. Un método de preparar una preparación estable farmacéutica que comprende una solución acuosa de metilnaltrexona o sales de esta para inhibir la formación de productos de degradación de la metilnaltrexona, que comprende:
- 15           proporcionar una solución que comprende metilnaltrexona o sales de esta y al menos un agente inhibidor de la degradación de la metilnaltrexona;  
          procesar la solución bajo al menos una técnica de esterilización antes y/o después del llenado final de la solución en un recipiente sellable para formar la preparación farmacéutica estable, en donde el método se lleva a cabo sin la adición de una base para ajustar el pH a la solución.
257. El método de acuerdo con la característica 256, en donde la concentración de los productos de degradación de la metilnaltrexona es menor que 2.0% del total de metilnaltrexona en la preparación.
- 20 258. El método de acuerdo con la característica 256, en donde la concentración de los productos de degradación de la metilnaltrexona es menor que 1.0% del total de metilnaltrexona en la preparación.
259. El método de acuerdo con la característica 256, en donde la concentración de los productos de degradación de la metilnaltrexona es menor que 0.5% del total de metilnaltrexona en la preparación.
260. El método de acuerdo con la característica 256, en donde la concentración de los productos de degradación de la metilnaltrexona es menor que 0.25% del total de metilnaltrexona en la preparación.
- 25 261. El método de la característica 256, en donde el agente inhibidor de la degradación de la metilnaltrexona es seleccionado del grupo que consiste en un agente quelante, un agente tampón, un antioxidante, y combinaciones de estos.
262. El método de la característica 256, en donde el agente inhibidor de la degradación de la metilnaltrexona es un agente quelante.
- 30 263. El método de la característica 256, en donde el agente inhibidor de la degradación de la metilnaltrexona es un agente tampón.
264. El método de la característica 256, en donde el agente tampón es tampón de citrato.
265. El método de la característica 256, en donde el agente inhibidor de la degradación de la metilnaltrexona es un antioxidante.
- 35 266. El método de la característica 256, en donde el agente inhibidor de la degradación de la metilnaltrexona comprende un agente quelante y un agente tampón.
267. El método de la característica 256, 261, 262, 263, 264, 265 o 266, en donde la solución inicial se ajusta hasta un pH en el intervalo de 2 a 6 antes del procesamiento bajo la al menos una técnica de esterilización.

268. El método de la característica 267, en donde la solución inicial se ajusta hasta un pH en el intervalo de 2 a 5.
269. El método de la característica 268, en donde la solución inicial se ajusta hasta un pH en el intervalo de 3 a 5.
- 5 270. El método de la característica 269, en donde la solución inicial se ajusta hasta un pH en el intervalo de 3 a 4.
271. El método de la característica 256, en donde la técnica aséptica es esterilizar en autoclave después del relleno final del recipiente sellable.
- 10 272. El método de la característica 256, en donde el procesamiento comprende la filtración estéril antes del relleno final seguido por la esterilización en autoclave después del relleno final del recipiente sellable.
273. El método de la característica 256, que además comprende sellar el recipiente, en donde el recipiente se purga con nitrógeno.
274. El método de la característica 256, que además comprende sellar el recipiente, en donde el recipiente se depura para eliminar el oxígeno.
- 15 275. El método de la característica 256, en donde la solución inicial comprende además un agente de isotonicidad.
276. El método de la característica 275, en donde el agente de isotonicidad es cloruro de sodio.
277. El método de la característica 256, en donde la solución inicial además comprende un agente crioprotector.
- 20 278. El método de la característica 277 en donde el agente crioprotector es un poliol.
279. El método de la característica 256, que además comprende añadir al menos un opioide a la solución inicial.
- 25 280. El método de la característica 279, en donde el opioide es seleccionado del grupo que consiste en alfentanilo, anileridina, asimadolina, bremazocina, burprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), dihidrocodeína, difenoxilato, fedotozina, fentanilo, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, levalorfan, acetato de levometadilo, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-glucoronida, nalbufina, nalorfina, opio, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propiramo, propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tilidina, trimebutina, y tramadol.
- 30 281. El método de la característica 279, en donde el opioide se solubiliza en un solvente no acuoso antes de la adición a la solución inicial.
282. El método de la característica 281, en donde el solvente no acuoso es un aceite, cera, o alcohol.
283. Un producto que comprende una formulación liofilizada estable de metilnaltrexona, en donde la formulación después de la reconstitución en agua a una concentración de 20 mg/ml tiene un pH de entre 2 y 6.
- 35 284. El producto de la característica 283, en donde la formulación después de la reconstitución en agua tiene un pH de entre 3 y 5.
285. El producto de la característica 283, en donde la formulación comprende un agente crioprotector presente en una cantidad suficiente para hacer estable la formulación.

286. El producto de la característica 284, en donde la formulación comprende un agente crioprotector presente en una cantidad para hacer estable la formulación.
287. El producto de la característica 285, en donde el agente crioprotector es un poliol.
288. El producto de la característica 286, en donde el agente crioprotector es un poliol.
- 5 289. El producto de la característica 285, en donde el agente crioprotector es manitol.
290. El producto de la característica 286, en donde el agente crioprotector es manitol.
291. El producto de la características 283-390, que además comprende cualquiera o más de un agente tampón, un agente quelante y un antioxidante.
292. El producto de la características 283-290, que además comprende tampón de citrato.
- 10 293. Un producto que comprende una formulación liofilizada de metilnaltrexona preparada a partir de una solución que comprende la solución de las características 1-21.
294. Un producto que comprende una formulación liofilizada de metilnaltrexona preparada a partir de una solución que comprende la solución de la característica 36.
- 15 295. Un producto que comprende una formulación liofilizada de metilnaltrexona preparada a partir de una solución que comprende la solución de la característica 37.
296. Un producto que comprende una formulación liofilizada de metilnaltrexona preparada a partir de una solución que comprende la solución de las características 86-105.
297. Un producto que comprende una formulación liofilizada de metilnaltrexona preparada a partir de una solución que comprende la solución de 119.
- 20 298. Un producto que comprende una formulación liofilizada de metilnaltrexona preparada a partir de una solución que comprende la solución de 120.
299. Un producto que comprende una formulación liofilizada de metilnaltrexona preparada a partir de una solución que comprende la solución de 136-139.
- 25 300. Un producto que comprende una formulación liofilizada de metilnaltrexona preparada a partir de una solución que comprende la solución de 180.
301. Un producto que comprende una formulación liofilizada de metilnaltrexona preparada a partir de una solución que comprende la solución de 181.
- 30 302. Un producto que comprende metilnaltrexona y agente inhibidor de la degradación seleccionado del grupo que consiste en un agente quelante, un agente tampón, un antioxidante, y combinaciones de estos, en donde el agente inhibidor de la degradación está presente en una cantidad suficiente para hacer estable una solución de el producto que contiene una concentración de 20 mg/ml de metilnaltrexona.
303. El producto de la característica 302, en donde el producto cuando está en solución a una concentración de 20 mg/ml de metilnaltrexona produce una solución con un pH de entre 2 y 6.
- 35 304. El producto de la característica 303, en donde el producto tiene menos de 1% de productos de degradación de la metilnaltrexona cuando se almacena a temperatura ambiente en la solución por 6 meses.

305. El producto de la característica 303, en donde el producto tiene menos de 1% de productos de degradación de la metilnaltrexona cuando se almacena a temperatura ambiente en la solución por 12 meses.
- 5 306. El producto de la característica 303, en donde el producto tiene menos de 1% de productos de degradación de la metilnaltrexona cuando se almacena a temperatura ambiente en la solución por 24 meses.
307. Una preparación farmacéutica que comprende metilnaltrexona, cloruro de sodio, ácido cítrico, citrato de trisodio, y edetato de disodio.
- 10 308. La preparación farmacéutica de la característica 307, en donde la preparación es una solución y 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 de trisodio 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.
309. Un estuche que comprende un paquete que contiene un recipiente sellado que comprende la preparación farmacéutica de la característica 136, 188, 231, o 283, e instrucciones de uso.
- 15 310. El estuche de la característica 309, que además comprende un contenedor de diluyente que contiene un diluyente farmacéuticamente aceptable.
311. El estuche de la característica 310, que además comprende instrucciones para mezclar la preparación y el diluyente.
- 20 312. El estuche de la característica 310, en donde el diluyente es seleccionado del grupo que consiste en una solución de dextrosa al 5% y una solución salina fisiológica.
313. El estuche de la característica 310, en donde el diluyente está contenido en una botella sellable o una bolsa de infusión.
314. El estuche de la característica 309, que además comprende un recipiente con opioide que contiene un opioide.
- 25 315. El estuche de la característica 314, en donde el opioide es seleccionado del grupo que consiste en alfentanilo, anileridina, asimadolina, bremazocina, burprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), dihidrocodeína, difenoxilato, fedotozina, fentanilo, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, levalorfán, acetato de levometadilo, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-glucoronida, nalbufina, nalorfina, opio, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propiramo, propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tilidina, trimebutina, y tramadol.
- 30

Reivindicaciones

- 5 1. Una preparación farmacéutica que comprende una solución de metilnaltrexona o sal de la misma y al menos un agente inhibidor de la degradación de metilnaltrexona seleccionado del grupo que consiste en un agente quelante, un agente tampón y antioxidante, y combinaciones de estos, en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 2-6.
- 10 2. La preparación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la concentración de metilnaltrexona o sal de esta está en el intervalo de 0.01 a 100 mg/ml, o de 1.0 a 50.0 mg/ml.
- 15 3. La preparación farmacéutica de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la concentración de metilnaltrexona o sal de esta es aproximadamente 20 mg/ml.
- 20 4. La preparación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el agente inhibidor de la degradación comprende un agente quelante.
- 25 5. La preparación farmacéutica de la reivindicación 4, en donde el agente quelante es EDTA o derivado de este.
- 30 6. La preparación farmacéutica de la reivindicación 5, en donde la concentración de EDTA o derivado de este está en el intervalo de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 100 mg/ml, o de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 25.0 mg/ml.
7. La preparación farmacéutica de conformidad con cualquiera de la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en donde la concentración de EDTA o derivado es aproximadamente 0.4 mg/ml.
8. La preparación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que además comprende un conservante.
9. La preparación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que además comprende un agente de isotonicidad.
10. La preparación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el agente inhibidor de la degradación comprende un agente tampón.

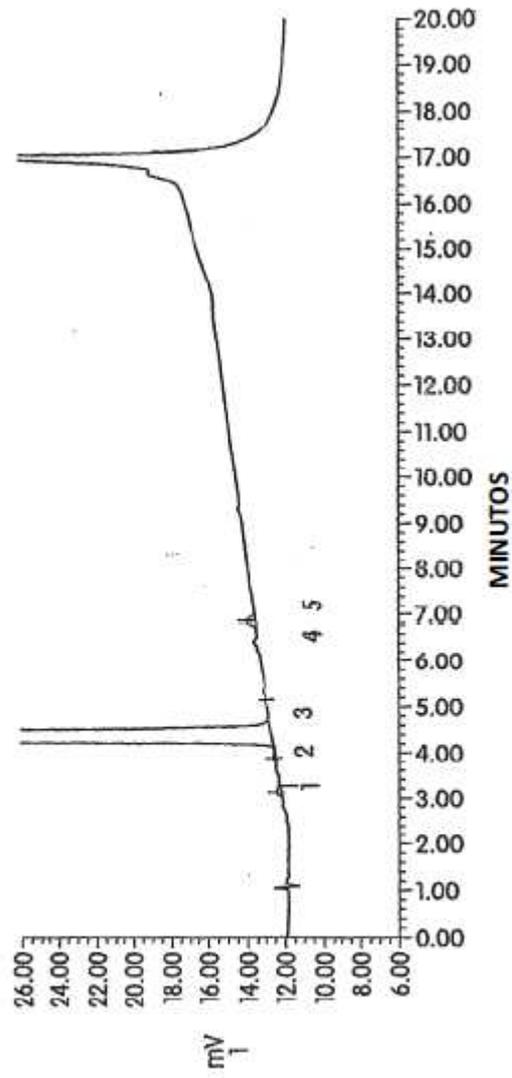


Fig. 1

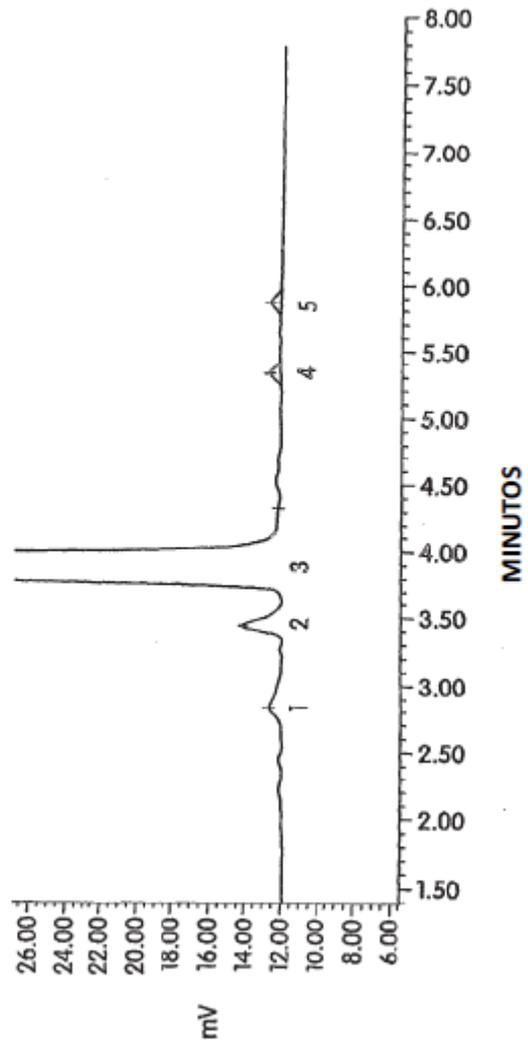


Fig. 2

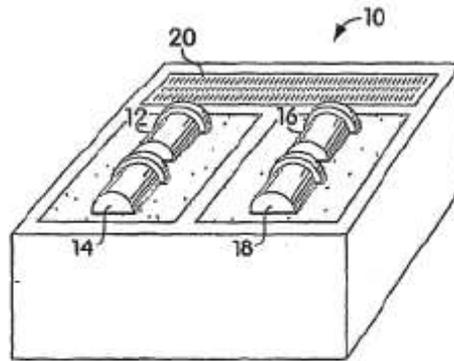


Fig. 3