

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 373**

51 Int. Cl.:

A61P 1/00 (2006.01)

A61K 9/51 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.06.2009 PCT/US2009/047372**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.01.2010 WO2010002576**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2009 E 09774028 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 2306829**

54 Título: **Partículas que contienen un antagonista del receptor de opioides periférico**

30 Prioridad:

01.07.2008 US 77242 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.06.2017

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF CHICAGO (100.0%)
5801 S. Ellis
Chicago, IL 60637, US**

72 Inventor/es:

YUAN, CHUN-SU

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 620 373 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

Partículas que contienen un antagonista del receptor de opioides periférico

5 **Antecedentes de la invención****1. Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere a los campos de los antagonistas de los receptores de opioides y a la administración de fármacos. Se describen, en general, partículas que comprenden un antagonista del receptor de opioides junto con métodos para su uso.

2. Descripción de la técnica relacionada

15 Los opioides son analgésicos eficaces. Sin embargo, su uso está asociado a una serie de efectos secundarios indeseables. Uno de estos efectos es el estreñimiento. Los cambios provocados por los opioides en la motilidad gastrointestinal son casi universales cuando se utilizan estos medicamentos para tratar el dolor, y, a veces pueden limitar su uso, dejando al paciente con dolor. Los tratamientos comunes de agentes de carga y laxantes tienen una eficacia limitada y pueden estar asociados a efectos secundarios tales como desequilibrios de los electrolitos.

20 Un tratamiento para los efectos secundarios de los opioides es el uso de antagonistas de los receptores de opioides que cruzan la barrera hematoencefálica, o que se administran directamente en el sistema nervioso central. Los antagonistas de los receptores de opioides como la naltrexona y la naloxona se han administrado por vía intramuscular o por vía oral para tratar los efectos secundarios inducidos por los opioides. La naltrexona y la naloxona son altamente solubles en lípidos y se difunden rápidamente a través de membranas biológicas, incluyendo la barrera hematoencefálica. Sin embargo, la naltrexona, la naloxona, el nalmeveno, y otros antagonistas del receptor de opioides que pueden revertir muchos de los efectos secundarios de los opioides tienen una ventana terapéutica estrecha antes de que se observe la reversión del efecto analgésico deseado del opioide utilizado.

30 Muchos derivados de amina cuaternaria de antagonistas de los receptores de opioides, como la metilnaltrexona (MNTX), no reducen el efecto analgésico de los opioides cuando se administran periféricos al sistema nervioso central. Estos derivados de amina cuaternaria de antagonistas de los receptores de opioides, que tienen una polaridad relativamente más alta y una solubilidad lipídica reducida en comparación con las formas terciarias de los fármacos, se han desarrollado específicamente para que no atraviesen la barrera hematoencefálica o para que la atraviesen a una velocidad muy reducida. Sin embargo, los altos niveles de MNTX en plasma pueden dar lugar a efectos secundarios indeseables, tales como hipotensión ortostática.

40 En abril de 2008, la FDA de los Estados Unidos aprobó el uso de bromuro de metilnaltrexona (Relistor™) como inyección subcutánea para ayudar a restaurar la función intestinal en pacientes con enfermedad avanzada en último estadio que reciben opioides de forma continua para ayudar a aliviar su dolor. En particular, el medicamento está diseñado para aliviar el estreñimiento en pacientes que no han respondido satisfactoriamente a la terapia laxante.

45 Son deseables métodos alternativos para proporcionar la metilnaltrexona y otros antagonistas de los receptores de opioides a los pacientes, tales como métodos que permitan la administración del antagonista a dosis más bajas, pero con una eficacia comparable, y métodos menos intrusivos que la inyección subcutánea.

50 Falk et al., Journal of Controlled Release, vol. 44, n.º 1, 1 de febrero de 1997; patente de Estados Unidos 5.981.474; y solicitud publicada de Estados Unidos US 2002/0321663 describe la formación de pares de iones hidrófobos (PIH) mediante la combinación de especies farmacéuticamente activas tales como la morfina, la naloxona, la naltrexona, y la metadona, con un tensioactivo aniónico. Estos pares de iones hidrófobos se pueden cargar en un polímero hidrófobo para formar partículas hidrófobas.

55 La patente EP 0860166 describe la formación de nanopartículas hidrófilas que contienen macromoléculas bioactivas tales como ADN y proteínas.

Sumario de la invención

60 La presente divulgación proporciona métodos y composiciones que involucran partículas que comprenden un antagonista del receptor de opioides. Estas partículas permiten efectos mejorados sobre la disfunción intestinal inducida por opioides y otras indicaciones. Por ejemplo, las partículas de la presente divulgación pueden dar lugar a una mejor absorción del antagonista del receptor de opioides en el sistema circulatorio en comparación con las formulaciones tradicionales, lo que resulta en una disminución de la dosis requerida para alcanzar niveles terapéuticos en plasma. Las partículas también se pueden emplear en métodos de prevención, así como para evitar efectos secundarios inducidos por los opioides. Por otra parte, el opioide responsable de los efectos provocados por los opioides puede ser un opioide administrado exógenamente, o un opioide endógeno que se produce por un paciente en respuesta a, por ejemplo, cirugía abdominal. Los consumidores crónicos de opioides también pueden

beneficiarse de recibir las partículas de la presente divulgación. Las partículas pueden comprender recubrimientos entéricos y/o agentes de liberación retardada para ayudar en la absorción específica o controlada del antagonista de los receptores de opioides.

5 Como se explica en más detalle a continuación, una partícula puede comprender un solo tipo de partículas ("homoparticulado"), o una partícula puede comprender dos o más tipos de partículas ("heteroparticulado"). Por consiguiente, el término "partícula" abarca tanto partículas como heteroparticuladas. Un "tipo" de partículas se refiere a una partícula que comprende un conjunto de ingredientes particular. Por lo tanto, dos tipos diferentes de partículas tendrán dos conjuntos de ingredientes diferentes (por ejemplo, una partícula comprende un antagonista del receptor de opioides y una partícula no). Si dos partículas contienen los mismos ingredientes, pero la proporción de ingredientes es diferente, las dos partículas se considera que son del mismo "tipo".

15 Como se explicará, debe entenderse que una partícula que comprende un antagonista del receptor de opioides puede incluir, pero no se limita a, una partícula homoparticulada, una partícula heteroparticulada, una partícula que comprende una sola partícula, una partícula que comprende dos o más partículas, una partícula con recubrimiento entérico, una partícula que comprende un agente de liberación retardada, o una partícula que comprende cualquier otra propiedad o ingrediente descrito en este documento o cualquier combinación de estas propiedades o ingredientes, excepto para combinaciones de partículas cuyas definiciones (proporcionada a continuación) son mutuamente excluyentes (por ejemplo, una partícula no puede ser simultáneamente una partícula homoparticulada y una partícula heteroparticulada). Cualquiera de estas partículas puede estar comprendida en una composición farmacéutica, como se describe en el presente documento, y/o se pueden emplear en cualquier método de preparación, administración, y/o uso como se describe en el presente documento.

25 Por consiguiente, un aspecto general de la presente divulgación contempla una partícula que comprende un antagonista del receptor de opioides. Los antagonistas de los receptores de opioides se describen en este documento. Otro aspecto general contempla una partícula que comprende un antagonista del receptor de opioides y quitosano. Aún otro aspecto general de la presente divulgación contempla una partícula con recubrimiento entérico que comprende al menos un antagonista del receptor de opioides. Cualquier partícula comentada en el presente documento además puede comprender al menos un aditivo. Dichos aditivos se describen en el presente documento.

30 El diámetro de cualquier partícula descrita en este documento puede estar entre aproximadamente 30 a 1000 nm o superior, dado que ese intervalo se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, se contempla una partícula homoparticulada. En ciertas formas de realización, se contempla una partícula heteroparticulada.

35 Un antagonista del receptor de opioides que está comprendido en cualquier partícula de la presente divulgación puede ser, por ejemplo, un antagonista de opioides periférico. En ciertas formas de realización de la divulgación, el antagonista del receptor de opioides puede ser un derivado morfinano cuaternario o terciario, una piperidin-N-alquilcarboxilato, un derivado de carboxi-normorfinano, o un benzomorfinano cuaternario. El morfinano cuaternario puede ser, por ejemplo, una sal cuaternaria de N-metilnaltrexona, N-metilnaloxona, N-metilnalorfina, N-dialilnormorfina, N-alil levalorfano, o N-metilnalmefeno. En formas de realización particulares, el antagonista del receptor de opioides periférico es metilnaltrexona. En ciertas formas de realización, una partícula comprende dos o más antagonistas de los receptores de opioides. En ciertas formas de realización, el porcentaje en peso del antagonista del receptor de opioides total en la partícula varía de aproximadamente, como máximo aproximadamente, o al menos aproximadamente del 0,1 al 30 %. En ciertas formas de realización, el porcentaje en peso del antagonista del receptor de opioides total es de aproximadamente el 0,1 %, 0,25 %, 0,5 %, 0,75 %, 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, o 30 %, o cualquier intervalo derivado del mismo. El porcentaje en peso del antagonista del receptor de opioides total en la partícula puede variar por encima del 30 %, en ciertas formas de realización. En ciertas formas de realización, el porcentaje en peso puede ser de aproximadamente, al menos aproximadamente, o como máximo aproximadamente del 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, o 99 %, o cualquier intervalo derivado del mismo.

Como se ha señalado anteriormente, una partícula de la presente divulgación puede comprender un aditivo. Los aditivos que se pueden emplear se describen en este documento. Un aditivo puede comprender un polímero. Un aditivo puede comprender, por ejemplo, un polisacárido. Un aditivo puede comprender, por ejemplo, un polifosfato. En ciertas formas de realización, al menos un aditivo es un aditivo hidrófobo. Los aditivos hidrófobos se definen en el presente documento. En ciertas formas de realización, al menos un aditivo es un aditivo hidrófilo. Los aditivos hidrófilos se definen en el presente documento. Se puede emplear más de un aditivo, como se describe en el presente documento. Por ejemplo, una partícula puede comprender al menos dos aditivos hidrófilos. Un aditivo hidrófilo, por ejemplo, puede estar cargado positivamente a pH ácido y neutro. El pH ácido se refiere a un pH inferior a 7,0. En ciertas formas de realización, "pH ácido" se refiere a aproximadamente o como máximo aproximadamente 6,5, 6,0, 5,5, 5,0, 4,5, 4,0, 3,5, 3,0, 2,5, 2,0, 1,5, 1,0, 0,5 o inferior, o cualquier intervalo derivado del mismo. Un aditivo hidrófilo que está cargado positivamente a pH ácido y neutro puede ser, por ejemplo, quitosano. El pH neutro se refiere a un pH de aproximadamente 7,0. En ciertas formas de realización, un aditivo hidrófilo puede estar cargado negativamente a pH básico y neutro. En la presente memoria, un pH básico se refiere a un pH mayor que 7,0. En ciertas formas de realización, "pH básico" se refiere a aproximadamente o al menos aproximadamente 7,5, 8,

8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, o superior, o cualquier intervalo derivado del mismo. Un aditivo hidrófilo puede estar cargado negativamente a pH ácido y neutro, en ciertas formas de realización. Un aditivo de este tipo puede ser, por ejemplo, un polifosfato, tal como tripolifosfato pentasódico (TPP). En ciertas formas de realización, al menos un aditivo hidrófilo es un aditivo hidrófilo que está cargado positivamente a pH ácido y neutro, y al menos un segundo aditivo hidrófilo se define además como un aditivo hidrófilo que está cargado negativamente a pH ácido y neutro. En ciertas formas de realización, dos aditivos hidrófilos empleados en una partícula de la divulgación son quitosano y TPP.

Las proporciones de aditivos que se pueden utilizar en partículas se describen en el presente documento. Por ejemplo, la proporción de quitosano:TPP puede oscilar entre aproximadamente 5:9 y aproximadamente 50:9 (p/p). En ciertas formas de realización, la proporción de quitosano:TPP:antagonista del receptor de opioides se encuentra entre aproximadamente 5:9:4 y 50:9:32 (p/p/p). En ciertas formas de realización, la proporción de quitosano:TPP:antagonista del receptor de opioides se encuentra entre aproximadamente 5:9:4 y 50:9:32 (p/p/p). En ciertas formas de realización, la proporción de quitosano:TPP:antagonista del receptor de opioides se encuentra entre aproximadamente 25:9:4 y 25:9:32 (p/p/p). En ciertas formas de realización, la proporción de quitosano:TPP:antagonista del receptor de opioides es de aproximadamente 5:1,8:3,2 (p/p/p).

Cualquier partícula de la presente divulgación puede comprender un agente entérico, como se describe en el presente documento. Por consiguiente, cualquier partícula de la presente divulgación puede estar comprendida en un recubrimiento entérico para formar una partícula con recubrimiento entérico. Como se ha señalado anteriormente, una partícula con recubrimiento entérico puede tener un diámetro de aproximadamente 30 a 1000 nm, dado que ese intervalo se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización una partícula con recubrimiento entérico tiene un diámetro de aproximadamente 200 a 500 nm, dado que ese intervalo se describe en el presente documento. Una partícula con recubrimiento entérico puede comprender cualquier polímero descrito en el presente documento, tal como un polímero Eudragit® (por ejemplo, Eudragit® L100 o Eudragit® S100). Un recubrimiento entérico puede comprender, por ejemplo, un monoglicérido acetilado, por ejemplo un monoglicérido acetilado destilado Myvacet™. Dichos monoglicéridos acetilados son conocidos en la técnica, e incluyen, por ejemplo, Myvacet™ 9-45. Pueden estar comprendidas combinaciones de agentes dentro de un recubrimiento entérico de la presente invención. Por ejemplo, un polímero Eudragit® y un monoglicérido acetilado destilado Myvacet™ pueden estar comprendidos en un recubrimiento entérico de una partícula con recubrimiento entérico de la presente invención. La fracción de malla de la partícula con recubrimiento entérico puede oscilar, en ciertas formas de realización, de una fracción de malla de aproximadamente +40 a +90 (por ejemplo, +40, +50, +60, +70, +80, +90, o cualquier intervalo derivado del mismo).

Las composiciones farmacéuticas que comprenden una partícula de la divulgación también se describen en el presente documento. Dichas composiciones farmacéuticas normalmente comprenden al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las partículas de la divulgación pueden estar comprendidas en una suspensión y, como tal, la presente divulgación contempla composiciones farmacéuticas que comprenden una partícula de la divulgación, en el que la partícula está comprendida en una suspensión. Cualquier composición farmacéutica que comprende una partícula se puede definir además como una composición farmacéutica administrable por vía oral. La composición farmacéutica administrable por vía oral, en ciertas formas de realización, puede estar comprendida en una suspensión o una cápsula. La composición farmacéutica administrable por vía oral puede comprender además un agente aromatizante. Una composición farmacéutica que comprende una partícula de la presente divulgación se puede definir además como una composición farmacéutica de liberación retardada, en la que la composición farmacéutica de liberación retardada está formulada para liberar el antagonista del receptor de opioides con el tiempo. Las partículas comprendidas en una composición farmacéutica pueden comprender cualquier aditivo descrito en el presente documento, tal como un aditivo polianiónico (por ejemplo, tripolifosfato pentasódico). Otro ejemplo no limitante de una composición farmacéutica que comprende una partícula de la presente divulgación es una composición farmacéutica que comprende una pluralidad de partículas heteroparticuladas y al menos un vehículo farmacéutico, en el que las partículas heteroparticuladas comprenden: (a) una partícula interior más grande que comprende una antagonista del receptor de opioides; y (b) una pluralidad de partículas exteriores, más pequeñas que comprenden al menos un tensioactivo y al menos un aditivo, en el que el diámetro medio de las partículas exteriores se encuentra entre aproximadamente 100 y 500 nm, dado que ese intervalo se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, el intervalo del diámetro medio de las partículas exteriores es mayor, tal como entre aproximadamente 100 y 1000 nm.

También se contemplan métodos de fabricación de partículas que comprenden un antagonista del receptor de opioides. Por ejemplo, ciertas formas de realización de la presente divulgación contemplan un método de fabricación de una o más partículas en el que cada partícula comprende un antagonista del receptor de opioides. El método puede comprender, por ejemplo: (a) disolver un antagonista del receptor de opioides en agua para formar una solución de antagonista del receptor de opioides disuelto; (b) añadir la solución de antagonista del receptor de opioides disuelto en una solución que comprende un primer aditivo para formar una solución de antagonista del receptor de opioides/primer aditivo; y (c) la adición de la solución de antagonista del receptor de opioides/primer aditivo a una solución que comprende un segundo aditivo, de manera que se prepara una pluralidad de partículas. Dichos métodos pueden comprender además, por ejemplo, la agitación de la solución que comprende el segundo aditivo a medida que se añade la solución disuelta de antagonista del receptor de opioides/primer aditivo. En ciertas

formas de realización, dichos métodos comprenden además (d) centrifugar la suspensión de tal manera que el líquido en la misma se separa de las partículas que comprenden el antagonista del receptor de opioides; (e) retirar el sobrenadante; y (e) liofilizar las partículas. Dichos métodos pueden comprender además la encapsulación de las partículas en un recubrimiento entérico. Los recubrimientos entéricos se describen en este documento. El antagonista del receptor de opioides puede ser cualquier antagonista del receptor de opioides que se describe en el presente documento.

Como se ha señalado en el presente documento, una partícula que comprende un antagonista del receptor de opioides puede ser una partícula heteroparticulada. La presente divulgación contempla una partícula heteroparticulada que comprende: (a) una partícula interior, opcionalmente más grande o más pequeña, opcionalmente que comprende un antagonista del receptor de opioides; y (b) una partícula exterior, opcionalmente más pequeña u opcionalmente más grande. La partícula heteroparticulada puede comprender al menos un tensioactivo y/o al menos un aditivo, tal como se describen estos términos en el presente documento. El diámetro de una partícula heteroparticulada puede variar de 30 a 1000 nm o superior, dado que ese intervalo se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, una partícula heteroparticulada tiene un diámetro de la partícula exterior que se encuentra entre aproximadamente 100 y 500 nm, dado que ese intervalo se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, una partícula heteroparticulada tiene un diámetro de la partícula exterior que se encuentra entre aproximadamente 100 y 1000 nm. La partícula interior más grande puede definirse adicionalmente como una micropartícula. La partícula interior puede ser una nanopartícula. La partícula interior más grande de la parte (a) puede comprender además un agente de carga. Los agentes de carga se describen en este documento. Un agente de carga puede comprender, por ejemplo, SiO₂. El agente de carga puede definirse adicionalmente como, por ejemplo, Aerosil® 200. En ciertas formas de realización, la partícula interior más grande comprende un núcleo del antagonista del receptor de opioides recubierto por una pluralidad de partículas exteriores. En ciertas formas de realización, las partículas exteriores en una partícula heteroparticulada comprenden un antagonista del receptor de opioides. En ciertas formas de realización, una o más partículas más pequeñas exteriores de una partícula heteroparticulada se formula como un recubrimiento entérico.

Cualquier partícula de la presente divulgación puede comprender un tensioactivo. Los tensioactivos se describen en este documento. Por ejemplo, un tensioactivo puede comprender una fosfatidilcolina. Las fosfatidilcolinas se describen en este documento. Un tensioactivo puede ser, por ejemplo, Epikuron 170®. Un tensioactivo puede ser un tensioactivo no iónico, tal como Tween® 80.

Cualquier partícula de la presente divulgación puede comprender un agente de liberación retardada. Los agentes de liberación retardada se describen en el presente documento. En ciertas formas de realización, la partícula exterior más pequeña de una partícula heteroparticulada se formula con un agente de liberación retardada que permite la liberación de un antagonista del receptor de opioides con el tiempo. Dicho agente de liberación retardada puede ser, por ejemplo, una poli (caprolactona).

Otro aspecto general de la presente divulgación contempla una partícula heteroparticulada que comprende: (a) una fase interior que comprende una partícula más grande, en la que la partícula más grande comprende un antagonista del receptor de opioides y un agente de carga; y (b) una fase exterior que comprende una pluralidad de partículas más pequeñas, en la que cada partícula más pequeña comprende Epikuron 170®, Tween® 80, un polímero de poli (caprolactona) y/o un polímero Eudragit®.

También se contemplan métodos de fabricación de una partícula heteroparticulada que comprende un antagonista del receptor de opioides. Dichos métodos pueden comprender, por ejemplo, (a) preparar una suspensión acuosa que comprende una pluralidad de primeras partículas; (b) dispersar al menos una segunda partícula que comprende un antagonista del receptor de opioides en la suspensión acuosa que comprende una pluralidad de primeras partículas; y (c) secar por pulverización el producto de la etapa (b), en el que el diámetro de la segunda partícula es mayor que el diámetro medio de la pluralidad de primeras partículas. Dichos métodos pueden comprender además, por ejemplo, la concentración de la suspensión acuosa que comprende una pluralidad de primeras partículas. La suspensión acuosa que comprende una pluralidad de primeras partículas puede comprender: (a) al menos dos tensioactivos, en el que un tensioactivo se disuelve en una solución acuosa; (b) al menos dos aditivos, y (c) un disolvente orgánico. En ciertas formas de realización, el diámetro medio de la pluralidad de partículas exteriores es de aproximadamente 100 a 500 nm, dado que ese intervalo se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, el diámetro medio de la pluralidad de partículas exteriores es de aproximadamente 100 a 1000 nm.

También se contemplan métodos de administración de las partículas de la presente divulgación, y dichos métodos se describen en el presente documento. Por ejemplo, se contempla un método que comprende la administración de una partícula que comprende un antagonista del receptor de opioides y al menos un aditivo a un paciente, en el que la partícula es (a) una partícula que tiene un diámetro de aproximadamente 30 a 1000 nm, dado que ese intervalo se describe en el presente documento; o (b) una partícula heteroparticulada que tiene una partícula interior y una partícula exterior, en el que la partícula interior comprende el antagonista del receptor de opioides y en el que el diámetro de la partícula exterior es de aproximadamente 100 a 500 nm, dado que ese intervalo se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, el diámetro de la partícula exterior es mayor, tal como entre

aproximadamente 100 y 1000 nm. Cualquier partícula de la presente divulgación se puede emplear en dichos métodos. Como se describe en el presente documento, dicha administración puede ser, por ejemplo, por vía oral, intraadiposa, intraarterial, intraarticular, intradérmica, intralesional, intramuscular, intranasal, intraocular, intraperitoneal, intrapleural, intrarrectal, intratecal, intratraqueal, intraumbilical, intravenosa, intravesicular, intravítrea, liposomal, local, mucosal, parenteral, rectal, subconjuntival, subcutánea, sublingual, tópica, transbucal, transdérmica, en cremas, en composiciones de lípidos, por un catéter, por un lavado, por infusión continua, por infusión, por inhalación, por inyección, por administración local, por perfusión localizada, por baño directamente de las células diana, o cualquier combinación de los mismos. En formas de realización particulares, la administración es por vía oral, intravenosa, o mediante inyección. Las partículas exteriores de la partícula heteroparticulada se pueden definir además como una pluralidad de partículas exteriores. La partícula se puede formular para que libere el antagonista del receptor de opioides con el tiempo.

Los pacientes o sujetos de cualquier método apropiado descrito en el presente documento se describen a continuación. Por ejemplo, un paciente puede estar sufriendo o puede estar en riesgo de padecer estreñimiento, disforia, prurito, o retención urinaria. En ciertas formas de realización, el paciente padece o está en riesgo de sufrir un trastorno seleccionado del íleo, íleo postoperatorio, íleo paralítico, íleo post-parto, desarrollo de disfunción gastrointestinal tras cirugía abdominal y estreñimiento idiopático. En ciertas formas de realización, el paciente sufre de un trastorno mediado por la actividad del receptor de opioides seleccionado entre angiogénesis que implica cáncer, un trastorno inflamatorio, supresión inmune, un trastorno cardiovascular, inflamación crónica, dolor crónico, anemia de células falciformes, una herida vascular, retinopatía, disminución de la secreción biliar, disminución de la secreción pancreática, espasmo biliar, y aumento de reflujo gastroesofágico.

En formas de realización particulares, se contempla un método que comprende la administración de a un paciente una partícula que comprende al menos un antagonista del receptor de opioides y quitosano.

Otros aspectos generales de la presente divulgación contemplan un método para prevenir un efecto secundario inducido por opioides en un paciente que comprende la administración oral de una cantidad eficaz de una partícula de la presente divulgación, tal como una partícula con recubrimiento entérico, que comprende un antagonista del receptor de opioides y al menos un aditivo al paciente antes de la administración de un opioide, en el que, por ejemplo, la partícula con recubrimiento entérico es (a) una partícula que tiene un diámetro de aproximadamente 30 a 1000 nm, dado que ese intervalo se describe en el presente documento; o (b) una partícula heteroparticulada que tiene una partícula interior y una pluralidad de partículas exteriores, en el que la partícula interior comprende el antagonista del receptor de opioides y en el que las partículas exteriores comprenden cada una un agente entérico y el diámetro medio de las partículas exteriores es de aproximadamente 100-500 nm, dado que ese intervalo se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, el intervalo del diámetro medio de las partículas exteriores es mayor, tal como entre aproximadamente 100 y 1000 nm. El efecto secundario inducido por opioides puede comprender, por ejemplo, al menos un efecto seleccionado entre inhibición de la motilidad intestinal, disfunción gastrointestinal, estreñimiento, hipomotilidad intestinal, retención, hipomotilidad gástrica, inhibición de la motilidad gástrica, inhibición del vaciado gástrico, retraso del vaciado gástrico, evacuación incompleta, náuseas, emesis, enrojecimiento cutáneo, hinchazón, distensión abdominal, sudoración, disforia, prurito, y retención urinaria. En ciertas formas de realización, la cantidad eficaz de la partícula con recubrimiento entérico que comprende un antagonista del receptor de opioides es inferior a la cantidad efectiva de una solución acuosa del antagonista del receptor de opioides. En ciertas formas de realización, la cantidad eficaz de la partícula, tal como una partícula con recubrimiento entérico, que comprende un antagonista del receptor de opioides es inferior a la cantidad eficaz de un antagonista del receptor de opioides con recubrimiento entérico que no está comprendido en una partícula con recubrimiento entérico. En ciertas formas de realización, la cantidad eficaz del antagonista del receptor de opioides con recubrimiento entérico que no está comprendido en una partícula se define adicionalmente como: (a) una cantidad eficaz de un antagonista del receptor de opioides con recubrimiento entérico que no está comprendido en una partícula que tiene un tamaño de aproximadamente 30 a 1000 nm, dado que ese intervalo se describe en el presente documento; o (b) una cantidad eficaz de un antagonista del receptor de opioides con recubrimiento entérico que no está comprendido en una partícula heteroparticulada que tiene una partícula interior y una pluralidad de partículas exteriores, en el que la partícula interior comprende el antagonista del receptor de opioides y en el que las partículas exteriores comprenden cada una un agente entérico y el diámetro medio de las partículas exteriores es de aproximadamente 100 a 500 nm. En ciertas formas de realización, el intervalo del diámetro medio de las partículas exteriores es mayor, tal como entre aproximadamente 100 y 1000 nm.

Las dosificaciones de las partículas de la presente divulgación se describen en este documento. En ciertas formas de realización de cualquier método descrito en este documento, la dosificación de una partícula que comprende un antagonista del receptor de opioides, tal como una partícula con recubrimiento entérico, es de aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg de peso, dado que ese intervalo se describe en el presente documento.

También se contemplan métodos para tratar un efecto secundario inducido por opioides que comprende la administración, por ejemplo, la administración oral, de una cantidad eficaz de una partícula, tal como una partícula con recubrimiento entérico, que comprende un antagonista del receptor de opioides a un paciente después de la administración de un opioide. La partícula puede ser, por ejemplo, (a) una partícula que tiene un diámetro de aproximadamente 30 a 1000 nm, dado que ese intervalo se describe en el presente documento; o (b) una partícula

heteroparticulada que tiene una partícula interior y una pluralidad de partículas exteriores, en el que la partícula interior comprende el antagonista del receptor de opioides y en el que las partículas exteriores comprenden cada una un agente entérico y el diámetro medio de las partículas exteriores es de aproximadamente 100-500 nm, dado que ese intervalo se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, el intervalo del diámetro medio de las partículas exteriores es mayor, tal como entre aproximadamente 100 y 1000 nm. En ciertas formas de realización, la cantidad eficaz de la partícula con recubrimiento entérico que comprende un antagonista del receptor de opioides es inferior a la cantidad efectiva de una solución acuosa del antagonista del receptor de opioides. En ciertas formas de realización, la cantidad eficaz de la partícula con recubrimiento entérico que comprende un antagonista del receptor de opioides es inferior a la cantidad eficaz de un antagonista del receptor de opioides con recubrimiento entérico que no está comprendido en una partícula.

Se contemplan métodos para tratar la disfunción gastrointestinal después de cirugía abdominal que comprende la administración de una partícula de la presente divulgación a un paciente, dichos métodos que comprenden la administración oral de una cantidad eficaz de una partícula con recubrimiento entérico que comprende un antagonista del receptor de opioides a un paciente, en el que se trata la disfunción, en el que la partícula es: (a) una partícula que tiene un diámetro de aproximadamente 30 a 1000 nm, dado que ese intervalo se describe en el presente documento; o (b) una partícula heteroparticulada que tiene una partícula interior y una pluralidad de partículas exteriores, en el que la partícula interior comprende el antagonista del receptor de opioides y en el que las partículas exteriores comprenden cada una un agente entérico y el diámetro medio de las partículas exteriores es de aproximadamente 100-500 nm, dado que ese intervalo se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, el intervalo del diámetro medio de las partículas exteriores es mayor, tal como entre aproximadamente 100 y 1000 nm.

También se contemplan métodos para prevenir la inhibición de la motilidad gastrointestinal en un paciente, tales como los métodos para prevenir la inhibición de la motilidad gastrointestinal en un paciente antes de que el paciente reciba un opioide para el dolor producto de la cirugía que comprende la administración de una cantidad eficaz de una partícula de la presente divulgación, tal como una partícula con recubrimiento entérico, que comprende un antagonista del receptor de opioides al paciente, en el que la partícula es (a) una partícula que tiene un diámetro de aproximadamente 30 a 1000 nm, dado que ese intervalo se describe en el presente documento; o (b) una partícula heteroparticulada que tiene una partícula interior y una pluralidad de partículas exteriores, en el que la partícula interior comprende el antagonista del receptor de opioides y en el que las partículas exteriores comprenden cada una un agente entérico y el diámetro medio de las partículas exteriores es de aproximadamente 100-500 nm, dado que ese intervalo se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, el intervalo del diámetro medio de las partículas exteriores es mayor, tal como entre aproximadamente 100 y 1000 nm.

Otro aspecto general de la presente divulgación contempla un método para tratar la inhibición de la motilidad gastrointestinal en un paciente que recibe un opioide para el dolor producto de la cirugía que comprende la administración de una cantidad eficaz de una partícula de la divulgación, tal como una partícula con recubrimiento entérico, que comprende un antagonista del receptor de opioides al paciente. La partícula puede ser, por ejemplo: (a) una partícula que tiene un diámetro de aproximadamente 30 a 1000 nm, dado que ese intervalo se describe en el presente documento; o (b) una partícula heteroparticulada que tiene una partícula interior y una pluralidad de partículas exteriores, en el que la partícula interior comprende el antagonista del receptor de opioides y en el que las partículas exteriores comprenden cada una un agente entérico y el diámetro medio de las partículas exteriores es de aproximadamente 100-500 nm, dado que ese intervalo se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, el intervalo del diámetro medio de las partículas exteriores es mayor, tal como entre aproximadamente 100 y 1000 nm.

También se contemplan métodos de prevención o tratamiento de un efecto secundario inducido por opioides en un paciente crónico de opioides, que comprende la administración de una cantidad eficaz de una partícula de la presente divulgación, tal como una partícula con recubrimiento entérico que comprende un antagonista del receptor de opioides al paciente. La partícula puede ser, por ejemplo: (a) una partícula que tiene un diámetro de aproximadamente 30 a 1000 nm, dado que ese intervalo se describe en el presente documento; o (b) una partícula heteroparticulada que tiene una partícula interior y una pluralidad de partículas exteriores, en el que la partícula interior comprende el antagonista del receptor de opioides y en el que las partículas exteriores comprenden cada una un agente entérico y el diámetro medio de las partículas exteriores es de aproximadamente 100-500 nm, dado que ese intervalo se describe en el presente documento. El efecto secundario puede ser, por ejemplo, la inhibición de la motilidad intestinal, disfunción gastrointestinal, estreñimiento, hipomotilidad intestinal, retención, hipomotilidad gástrica, inhibición de la motilidad gástrica, inhibición del vaciado gástrico, retraso en el vaciado gástrico, evacuación incompleta, náuseas, emesis, enrojecimiento cutáneo, hinchazón, distensión abdominal, sudoración, disforia, prurito, o retención urinaria.

En ciertas formas de realización, tras la administración de una partícula que comprende un antagonista del receptor de opioides, el antagonista del receptor de opioides no se libera sustancialmente en el estómago. Como se usa en el presente documento, "el antagonista del receptor de opioides no se libera sustancialmente en el estómago" se refiere a un método en el que menos del 10 % del antagonista del receptor de opioides administrado se libera en el estómago. La absorción reducida del fármaco en el estómago se puede medir usando cualquier técnica conocida en

la materia, tal como análisis de nivel de fármacos en plasma utilizando, por ejemplo, HPLC, tal como $C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$, y el AUC (área bajo la curva). Véase, por ejemplo, Yuan et al., 1997 y Yuan et al., 2000.

Cualquier forma de realización descrita con respecto a un aspecto de la divulgación se aplica a otros aspectos.

5 Las formas de realización en la sección de Ejemplos se entiende que son formas de realización de la invención aplicables a todos los aspectos de la invención.

10 El término "eficaz", tal como se utiliza el término en la memoria descriptiva y/o en las reivindicaciones, significa adecuado para lograr un resultado deseado, esperado, o previsto.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado, enfermedad o efecto secundario, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la afección, enfermedad, o efecto secundario.

15 "Tratamiento" o "tratar" incluye: (1) la inhibición de una afección, enfermedad, o efecto secundario en un sujeto o paciente que experimenta o muestra la patología o sintomatología de la afección, enfermedad o efecto secundario (por ejemplo, detener el desarrollo ulterior de la patología y/o sintomatología), (2) mejorar una afección, enfermedad, o efecto secundario en un sujeto o paciente que experimenta o muestra la patología o sintomatología de la afección, enfermedad o efecto secundario (por ejemplo, la inversión de la patología y/o sintomatología), y/o (3) efectuar cualquier disminución medible en una afección, enfermedad o efecto secundario en un sujeto o paciente que experimenta o muestra la patología o sintomatología de la afección, enfermedad o efecto secundario.

25 "Prevención" o "prevenir" incluye: (1) la inhibición de la aparición de una afección, enfermedad o efecto secundario en un sujeto o paciente que puede estar en riesgo y/o presentar predisposición a la afección, enfermedad o efecto secundario pero que aún no experimenta o muestra cualquiera o todos de la patología o sintomatología de la afección, enfermedad, o efecto secundario, y/o (2) la ralentización de la aparición de la patología o sintomatología de la afección, enfermedad o efecto secundario en un sujeto o paciente que pueden estar en riesgo y/o presentar predisposición a la afección, enfermedad o efecto secundario pero que aún no experimenta o muestra cualquiera o todos de la patología o sintomatología de la afección, enfermedad o efecto secundario.

30 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "paciente" o "sujeto" se refiere a un organismo mamífero vivo, tal como un ser humano, mono, vaca, oveja, cabra, perro, gato, ratón, rata, cobaya, o especies transgénicas de los mismos. Los ejemplos no limitantes de los sujetos humanos son adultos, adolescentes, niños, bebés y fetos.

35 En ciertas formas de realización, un paciente es un usuario crónico de opioides. Por consiguiente, los aspectos de la divulgación son útiles para prevenir o reducir la aparición o reaparición de un efecto secundario inducido por opioides en un paciente crónico de opioides. Un paciente crónico de opioides puede ser cualquiera de los siguientes: un paciente con cáncer, un paciente con sida, o cualquier otro paciente terminal. Un paciente crónico de opioides puede ser un paciente que tomaba metadona. El uso crónico de opioides se caracteriza por la necesidad de niveles sustancialmente más altos de opioide para producir el beneficio terapéutico, como resultado del uso previo de opioides, como es bien conocido en la técnica. El uso crónico de opioides también se caracteriza por la necesidad de niveles sustancialmente más bajos del antagonista de opioides para producir el beneficio terapéutico. El uso crónico de opioides, como se usa en el presente documento incluye el tratamiento diario con opioides durante una semana o más o el uso intermitente de opioides durante al menos dos semanas. En una forma de realización, un paciente, tal como un usuario crónico de opioides, está tomando un laxante y/o un ablandador fecal.

40 "Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otra manera indeseable e incluye que es aceptable para su uso veterinario así como para su uso farmacéutico humano.

50 "Sales farmacéuticamente aceptables" significa sales de compuestos que son farmacéuticamente aceptables, como se define anteriormente, y que poseen la actividad farmacológica deseada. En consecuencia, se contemplan sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención en el presente documento. Dichas sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o con ácidos orgánicos tales como ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 3-fenilpropiónico, 4,4'-metilénbis (ácido 3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 4-metilbencilo[2.2.2] oct-2-eno-1-carboxílico, ácido acético, ácidos alifáticos mono- y dicarboxílicos, ácidos sulfúricos alifáticos, ácidos sulfúricos aromáticos, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, ácido hidroxinaftoico, ácido láctico, ácido laurilsulfúrico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido *o*-(4-hidroxibenzoil) benzoico, ácido oxálico, ácido *p*-clorobenzenosulfónico, ácidos alcanicos sustituidos con fenilo, ácido propiónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido *t*-butilacético, ácido trimetilacético, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables

también incluyen sales de adición de bases que pueden formarse cuando los protones ácidos presentes son capaces de reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de aluminio e hidróxido de calcio. Las bases orgánicas aceptables incluyen etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, *N*-metilglucamina y similares. Debe reconocerse que el anión o catión particular que forma parte de cualquier sal de esta invención no es crítico, siempre que la sal, como un todo, sea farmacológicamente aceptable. Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables y sus métodos de preparación y uso se presentan en Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use (P.H. Stahl y C.G. Wermuth eds, Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002).

Se contempla que se pueda implementar cualquier forma de realización descrita en esta memoria descriptiva en relación con cualquier método o composición y viceversa. Además, se pueden utilizar las composiciones de la divulgación para conseguir los métodos de la divulgación.

También se contempla que pueda describirse cualquier método descrito en este documento utilizando lenguaje de uso de tipo suizo.

El uso del término "o" en las reivindicaciones se usa para indicar "y/o" a menos que se indique expresamente para referirse solamente a alternativas o las alternativas sean mutuamente excluyentes.

En toda esta solicitud, el término "aproximadamente" se utiliza para indicar que un valor incluye la desviación típica del error para el dispositivo o método que se emplea para determinar el valor.

Siguiendo la ley de patentes de larga data, las palabras "un" y "una", cuando se utilizan junto con la palabra "que comprende" en las reivindicaciones o memoria descriptiva, se refieren a uno o más, a menos que se indique específicamente.

Los términos "comprender", "tener" o "incluir" son verbos copulativos abiertos. Cualquier forma o tiempo de uno o más de estos verbos, tales como "comprende", "que comprende", "tiene", "que tienen", "incluye" y "que incluye", también son abiertos. Por ejemplo, cualquier método que "comprende", "tiene" o "incluye" una o más etapas no se limita a poseer solo aquellas una o más etapas y también cubre otras etapas no listadas.

Otros objetivos, características y ventajas de la presente invención se harán evidentes de la siguiente descripción detallada.

35 Breve descripción de los dibujos

Los siguientes dibujos forman parte de la presente memoria descriptiva y se incluyen para demostrar adicionalmente ciertos aspectos de la presente invención. La invención puede entenderse mejor por referencia a uno o más de estos dibujos en combinación con la descripción detallada de formas de realización específicas presentadas en este documento.

La FIG. 1 muestra los niveles plasmáticos de metilnaltrexona (MNTX) en los tiempos indicados después de la administración oral de MNTX, N1-MNTX, y N2-MNTX a ratas.

45 Descripción de formas de realización ilustrativas

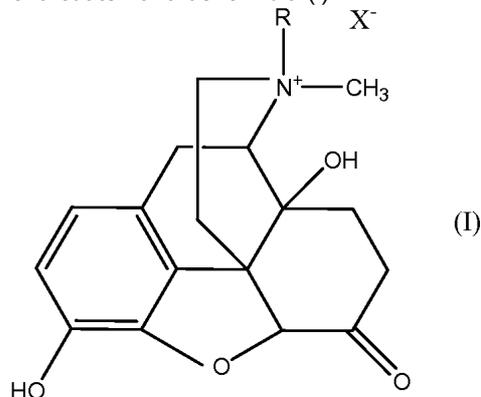
I. Antagonistas del receptor de opioides

Los antagonistas del receptor de opioides de la presente divulgación incluyen tanto los antagonistas del receptor de opioides de acción central como de acción periférica. En ciertas formas de realización, se contemplan los antagonistas del receptor de opioides de acción periférica.

Los antagonistas de los receptores de opioides forman una clase de compuestos que pueden variar en estructura, mientras mantienen sus propiedades antagonistas. Estos compuestos incluyen morfinaos terciarios y cuaternarios, tales como derivados de noroximorfona; piperidinas *N*-sustituidas, tales como piperidin-*N*-alquilcarboxilatos, benzomorfanos terciarios y cuaternarios, y derivados de normorfinano terciarios y cuaternarios, tales como los derivados de 6-carboxi-normorfinano. Los antagonistas de compuestos terciarios son bastante solubles en lípidos y cruzan la barrera hematoencefálica con facilidad. Ejemplos de antagonistas de los receptores de opioides que cruzan la barrera hematoencefálica y son de actividad central (y periférica) incluyen, por ejemplo, naloxona, naltrexona (cada uno de los cuales está disponible en el mercado en Baxter Pharmaceutical Products, Inc.), y nalmefeno (disponible, por ejemplo, en DuPont Pharma). Los antagonistas de restricción periférica, por otra parte, en general están cargados, son polares, y/o de peso molecular alto: normalmente estas propiedades impiden que crucen la barrera hematoencefálica. La metilnaltrexona es un derivado cuaternario del antagonista del receptor de opioides terciario, la naltrexona. La adición del grupo metilo a la naltrexona forma un compuesto con una mayor polaridad y baja solubilidad en lípidos. Por lo tanto, la metilnaltrexona no cruza la barrera hematoencefálica y tiene el potencial para bloquear los efectos adversos no deseados que generalmente están mediados por receptores

situados periféricamente.

Un antagonista del receptor de opioides periférico puede ser un compuesto que sea un derivado de morfinao cuaternario, tal como una noroximorfona cuaternaria de fórmula (I):



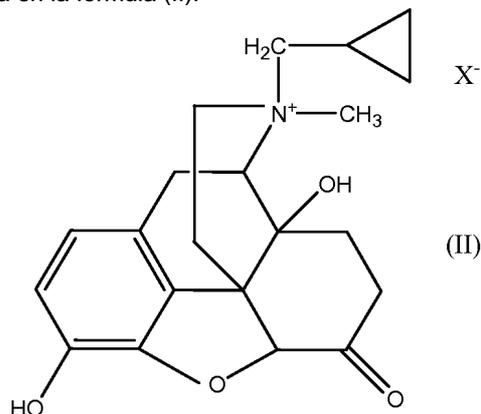
5

en la que R es alquilo, alqueno, alquino, arilo, alquilo sustituido con cicloalquilo, o alquilo sustituido con arilo, y X⁻ es el anión, tal como un anión cloruro, bromuro, yoduro, o metilsulfato. Los derivados de noroximorfona de fórmula (I) se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento en la patente de Estados Unidos n.º 4.176.186, que se incorpora en el presente documento por referencia; ver también las patentes de Estados Unidos n.º 4.719.215; 4.861.781; 5.102.887; 5.972.954; y 6.274.591; n.º de solicitud de patente de Estados Unidos 2002/0028825 y 2003/0022909; y publicación PCT n.º WO 99/22737 y el documento WO 98/25613.

10

Un compuesto de fórmula (I) puede ser N-metilnaltrexona (o simplemente metilnaltrexona), en el que R es ciclopropilmetilo como se representa en la fórmula (II):

15



20

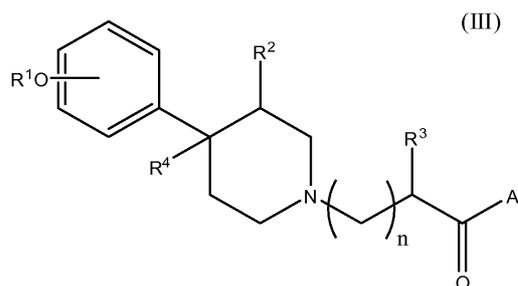
25

en la que X⁻ puede ser cualquier anión farmacéuticamente aceptable. La metilnaltrexona es un derivado cuaternario del antagonista del receptor μ-opioide naltrexona. La metilnaltrexona existe como sal (por ejemplo, bromuro de N-metilnaltrexona) y los términos "metilnaltrexona" o "MNTX", como se usan en el presente documento por tanto abarcan dichas sales. "Metilnaltrexona" o "MNTX" incluye por tanto específicamente, pero no se limita a, sales de bromuro, sales de cloruro, sales de yoduro, sales de carbonato, y sales de sulfato de metilnaltrexona. Los nombres usados para la sal de bromuro de MNTX en la bibliografía, por ejemplo, incluyen: bromuro de metilnaltrexona; bromuro de N-metilnaltrexona; metobromuro de naltrexona; bromuro de metilnaltrexona; SC-37359; MRZ-2663-BR; y N-ciclopropilmetilnoroxi-morfina-metobromuro. Un compuesto de fórmula (I) puede ser S-N-metilnaltrexona.

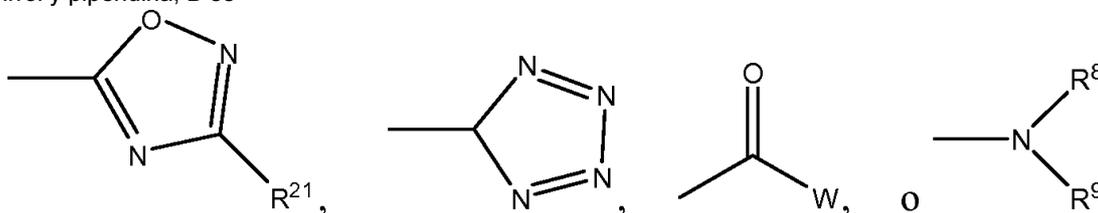
30

La metilnaltrexona está disponible en el mercado, por ejemplo, en Mallinckrodt Pharmaceuticals, St. Louis, MO. La metilnaltrexona se proporciona como polvo cristalino blanco, muy soluble en agua, normalmente en forma de sal de bromuro. El compuesto tal como se proporciona tiene el 99,4 % de pureza por HPLC de fase inversa, y contiene menos del 0,011 % de naltrexona no cuaternizada por el mismo método. La metilnaltrexona se puede preparar como solución estéril a una concentración, por ejemplo, de aproximadamente 5 mg/ml.

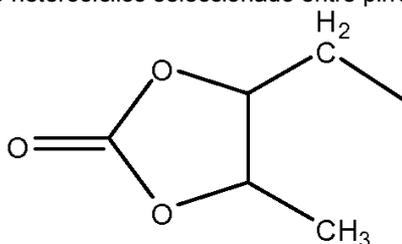
Otros antagonistas de los receptores de opioides periféricos adecuados pueden incluir piperidinas N-sustituidas, tales como piperidin-N-alquilcarboxilatos como se representa por la fórmula (III):



5 en la que R¹ es hidrógeno o alquilo; R² es hidrógeno, alquilo o alquenilo; R³ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilo sustituido con cicloalquilo, alquilo sustituido con cicloalquenilo, o alquilo sustituido con arilo; R⁴ es hidrógeno, alquilo o alquenilo; A es OR⁵ o NR⁶R⁷: en la que R⁵ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilo sustituido con cicloalquilo, alquilo sustituido con cicloalquenilo, o alquilo sustituido con arilo; R⁶ es hidrógeno o alquilo; R⁷ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilo sustituido con cicloalquilo, alquilo sustituido con cicloalquenilo o alquilo sustituido con arilo, o B sustituido con alquilenilo o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R⁶ y R⁷ forman un anillo heterocíclico seleccionado entre pirrol y piperidina; B es



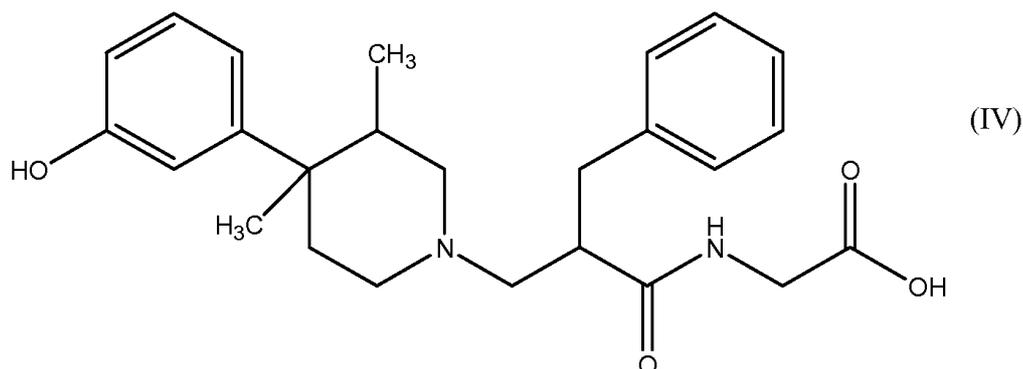
15 en la que R⁸ es hidrógeno o alquilo; R⁹ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilo sustituido con cicloalquilo, alquilo sustituido con cicloalquenilo o alquilo sustituido con arilo o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R⁸ y R⁹ forman un anillo heterocíclico seleccionado entre pirrol y piperidina; W es OR¹⁰, NR¹¹R¹², u OE; en la que R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilo sustituido con cicloalquilo, alquilo sustituido con cicloalquenilo, o alquilo sustituido con arilo; R¹¹ es hidrógeno o alquilo; R¹² es hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilo sustituido con cicloalquilo, alquilo sustituido con cicloalquenilo, alquilo sustituido con arilo, o C(=O)Y sustituido con alquilenilo o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R¹¹ y R¹² forman un anillo heterocíclico seleccionado entre pirrol y piperidina; E es



25 alquilenilo sustituido con (C=O)D, o -R¹³OC(=O)R¹⁴; en la que R¹³ es alquilenilo sustituido con alquilo; R¹⁴ es alquilo; D es OR¹⁵ o NR¹⁶R¹⁷; en la que R¹⁵ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilo sustituido con cicloalquilo, alquilo sustituido con cicloalquenilo, o alquilo sustituido con arilo; R¹⁶ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, alquilo sustituido con arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilo sustituido con cicloalquilo, o alquilo sustituido con cicloalquenilo; R¹⁷ es hidrógeno o alquilo o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R¹⁶ y R¹⁷ forman un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrol o piperidina; Y es OR¹⁸ o NR¹⁹R²⁰; en la que R¹⁸ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilo sustituido con cicloalquilo, alquilo sustituido con cicloalquenilo, o alquilo sustituido con arilo; R¹⁹ es hidrógeno o alquilo; R²⁰ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilo sustituido con cicloalquilo, alquilo sustituido con cicloalquenilo, o alquilo sustituido con arilo o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R¹⁹ y R²⁰ forman un anillo heterocíclico seleccionado entre pirrol y piperidina; R²¹ es hidrógeno o alquilo; y n es de 0 a 4.

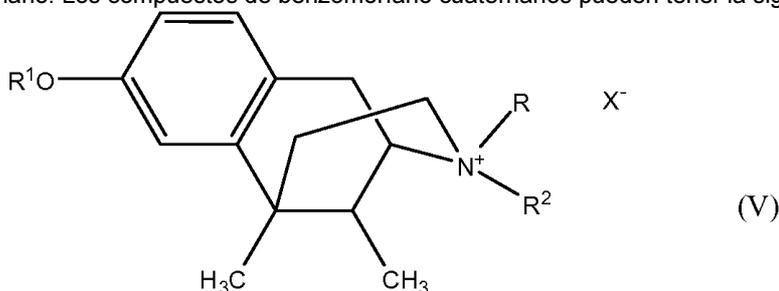
35 Los ejemplos no limitantes de piperidinas N-sustituidas adecuadas se pueden preparar como se describe en la patente de Estados Unidos n.º 5.270.328; 6.451.806; y 6.469.030. Dichos compuestos tienen pesos moleculares moderadamente altos, una forma de ion híbrido, y una polaridad que impiden la penetración de la barrera hematoencefálica.

40 Piperidin-N-alquilcarbonilatos particulares incluyen piperidinas N-alquilamino-3,4,4-sustituidas, tales como alvimopan que se representa a continuación como la fórmula (IV):



El alvimopan está disponible en Adolor Corp., Exton, PA.

- 5 Aún otros compuestos antagonistas del receptor de opioides periféricos adecuados pueden incluir compuestos de benzomorfanio cuaternario. Los compuestos de benzomorfanio cuaternarios pueden tener la siguiente fórmula (V):

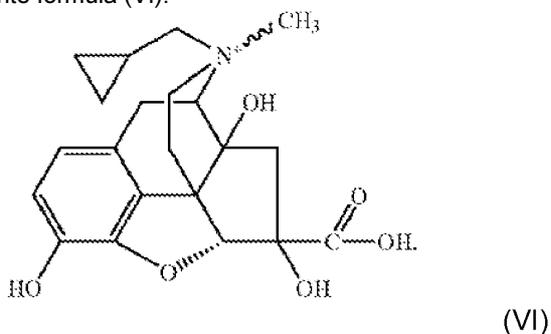


- 10 en la que R¹ es hidrógeno, acilo, o acetoxi; y R² es alquilo o alqueniilo; R es alquilo, alqueniilo, o alquiniilo y X⁻ es un anión, tal como un anión cloruro, bromuro, yoduro, o metilsulfato.

- Los derivados cuaternarios específicos de compuestos de benzomorfanio que se pueden emplear en los métodos de la invención incluyen los siguientes compuestos de fórmula (V): bromuro de 2'-hidroxi-5,9-dimetil-2,2-dialil-6,7-benzomorfanio; bromuro de 2'-hidroxi-5,9-dimetil-2-n-propil-2-alil-6,7-benzomorfanio; bromuro de 2'-hidroxi-5,9-dimetil-2-n-propil-2-propargil-6,7-benzomorfanio; y bromuro de 2'-acetoxi-5,9-dimetil-2-n-propil-2-alil-6,7-benzomorfanio.
- 15

- Otros compuestos de benzomorfanio cuaternario que se pueden emplear en los métodos de la invención se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos n.º 3.723.440.
- 20

Otros antagonistas de opioides periféricos incluyen derivados de 6-carboxi-normorfanio, en particular los derivados de N-metil-C-normorfanio, como se describe en la solicitud publicada de Estados Unidos n.º 2008/0064744, incluido el compuesto que tiene la siguiente fórmula (VI):



- 25 Otros antagonistas de opioides periféricos pueden incluir conjugados de polímero de los antagonistas de opioides, como se describe en la solicitud publicada de Estados Unidos n.º 2006/0105046, y conjugados de polímero específicos incluyen naloxona y naltrexona PEGiladas.

- 30 La divulgación también abarca la administración de más de un antagonista del receptor de opioides. Se contempla cualquier combinación de antagonistas de los receptores de opioides, incluyendo combinaciones de antagonistas del receptor de opioides μ y combinaciones de antagonistas μ y κ : por ejemplo, una combinación de metilnaltrexona y alvimopan.

II. Las partículas de la presente invención

Las partículas de la presente invención comprenden al menos un antagonista del receptor de opioides. Ciertas propiedades de las partículas se describen a continuación.

5

A. Propiedades de las partículas

Como se ha señalado anteriormente, una partícula puede comprender un solo tipo de partículas ("homoparticulado"), o una partícula puede comprender dos o más tipos de partículas ("heteroparticulado"). Por consiguiente, el término "partícula" abarca tanto partículas homo como heteroparticuladas. Un "tipo" de partículas se refiere a una partícula que comprende un conjunto particular de ingredientes. Por lo tanto, dos tipos diferentes de partículas tendrán dos conjuntos de ingredientes diferentes (por ejemplo, una partícula comprende un antagonista del receptor de opioides y una partícula no). Si dos partículas contienen los mismos ingredientes, pero la proporción de los ingredientes es diferente, las dos partículas se considera que son del mismo "tipo".

10

15

Una partícula puede comprender dos o más partículas y seguir siendo una partícula homoparticulada, en la que dos o más partículas son del mismo tipo. Por ejemplo, si una partícula comprende dos partículas que tienen diferentes tamaños, pero los ingredientes de cada partícula son los mismos, entonces la partícula es una partícula homoparticulada. Si una partícula comprende dos o más partículas y las dos o más partículas son de diferentes tipos, entonces, la partícula es una partícula heteroparticulada independientemente de los tamaños de las partículas. En cualquier caso, las dos o más partículas pueden estar en contacto físico una con la otra de tal manera que las partículas se encuentren juntas como una unidad, en el que dicha unidad también se considera una partícula.

20

En ciertas formas de realización, una partícula puede comprender una sola partícula. En ciertas formas de realización, una partícula puede comprender dos o más partículas. Por consiguiente, el término "partícula" incluye partículas que tienen una sola partícula, y partículas que tienen dos o más partículas. Con respecto a partículas que comprenden dos o más partículas, puede haber una partícula interior y una partícula exterior. Por ejemplo, una partícula interior puede estar en contacto físico con una o más partículas que se encuentran en la superficie de la partícula interior tal que son partículas "exteriores". En ciertas formas de realización, una pluralidad de partículas recubre la partícula interior. En la presente memoria, "recubre" se refiere a que una pluralidad de partículas exteriores se encuentran en aproximadamente, como máximo aproximadamente, o al menos aproximadamente en el 90 % de la superficie de la partícula interior. En ciertas formas de realización, "recubre" se refiere a que una pluralidad de partículas exteriores se encuentran en aproximadamente, como máximo aproximadamente, o al menos aproximadamente en el 90 %, 95 %, 99 %, o más, de la superficie de la partícula interior, o cualquier intervalo derivado del mismo.

25

30

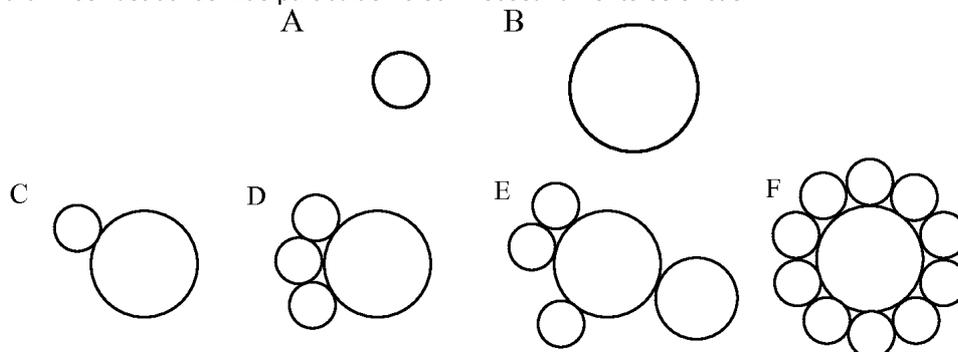
35

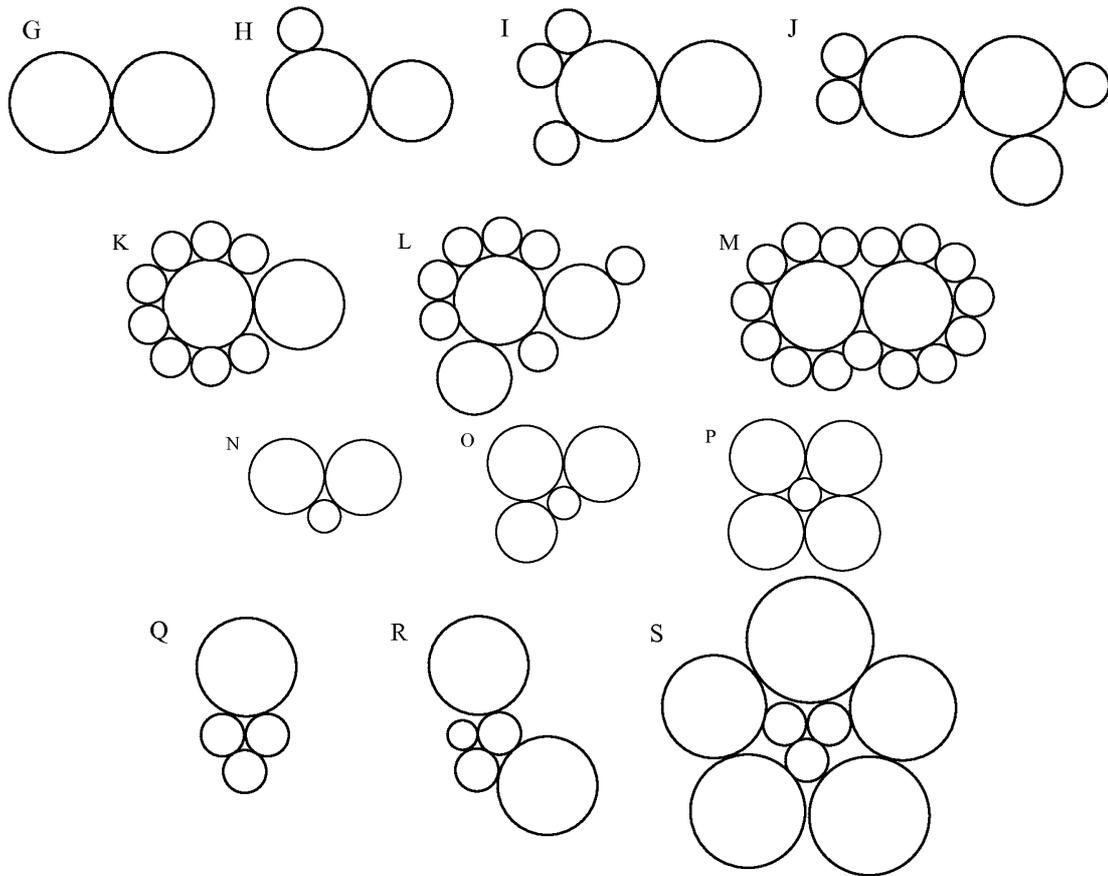
En términos generales, entonces, cualquier partícula puede ser una partícula homoparticulada o una partícula heteroparticulada; cualquier partícula puede comprender solo una partícula, en la que la partícula puede ser una partícula homoparticulada o una partícula heteroparticulada; o cualquier partícula puede comprender dos o más partículas, en la que cada una de las dos o más partículas pueden ser partículas homoparticuladas o partículas heteroparticuladas, o una combinación de las mismas.

40

El esquema siguiente demuestra representaciones no limitantes de secciones transversales de las partículas, en las que cada círculo individual representa una partícula, y cada uno de A-S representa una partícula, y cada partícula puede ser del mismo tipo o pueden ser de tipos diferentes. Estas representaciones no son a escala y son meramente para fines ilustrativos. Las partículas no son necesariamente esféricas.

45





5 Los diámetros descritos en este documento se aplican a cualquier tipo de partícula descrita en el presente documento, a menos que se indique específicamente lo contrario. Por ejemplo, una partícula homoparticulada, una partícula heteroparticulada, o las partículas que forman una partícula homoparticulada o una partícula heteroparticulada pueden tener cada una un diámetro como se describe en el presente documento o, en el caso de una pluralidad de partículas, la pluralidad puede tener un diámetro medio de los valores descritos en el presente documento. Cualquier pluralidad de partículas, como se usa en este documento, puede tener en conjunto aproximadamente el mismo tamaño de diámetro, o en conjunto puede tener un tamaño de diámetro medio.

15 En ciertas formas de realización, el diámetro de una partícula de la presente invención (o el diámetro medio de una pluralidad de partículas) es de aproximadamente 30 a 1000 nm. En ciertas formas de realización, el diámetro es de aproximadamente, como máximo aproximadamente, o al menos aproximadamente de 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990 o 1000 nm o superior, o cualquier intervalo derivado del mismo. En ciertas formas de realización, el diámetro de una partícula es inferior a 300 μm , o inferior a aproximadamente 300 μm . En ciertas formas de realización, un diámetro es inferior a, o inferior a aproximadamente 300, 275, 250, 200, 150, 100, 75, 50, 10, 1, 0,75, 0,50, 0,25, 0,1, 0,01, o 0,001 μm , o cualquier intervalo derivado del mismo. En ciertas formas de realización, el diámetro de una partícula es inferior a 300 μm , o inferior a aproximadamente 300 μm , y superior a 1 nm (por ejemplo, inferior a, o inferior a aproximadamente 300, 200, 100, 75, 50, 25, 10, 1, 0,1, o 0,010 μm y superior a aproximadamente 1 nm, o cualquier intervalo derivado del mismo). Cuando se emplea una pluralidad de dichas partículas, el diámetro medio de la pluralidad de partículas puede ser cualquiera de los valores descritos en este párrafo.

30 En ciertas formas de realización, una partícula puede comprender una partícula exterior que se encuentra en la superficie de una partícula interior. Normalmente, una pluralidad de partículas exteriores se encuentra en la superficie y en algunas formas de realización, una pluralidad de partículas exteriores recubre una partícula interior individual. En ciertas formas de realización, las partículas interiores y exteriores comprenden los mismos ingredientes, de manera que la partícula es una partícula homoparticulada. En ciertas formas de realización, la partícula interior comprende diferentes ingredientes con respecto a la partícula exterior, de manera que la partícula es una partícula heteroparticulada. En ciertas formas de realización, la(s) partícula(s) interior(es) y/o exterior(es) se define(n) además como una micropartícula o una nanopartícula (definido a continuación). En ciertas formas de

realización, una partícula puede comprender una partícula exterior más pequeña que se encuentra en la superficie de una partícula individual interior más grande, y por lo general, una pluralidad de partículas más pequeñas recubre la partícula interior individual más grande. En ciertas formas de realización, el diámetro de la partícula exterior varía de aproximadamente, como máximo aproximadamente, o al menos aproximadamente 100 a 500 nm. Por ejemplo, el diámetro de la partícula exterior puede ser de aproximadamente, al menos aproximadamente, o como máximo aproximadamente 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500 nm, o cualquier intervalo derivado del mismo. En otras formas de realización, la intervalo del diámetro de la partícula exterior puede ser más grande, tal como aproximadamente, al menos aproximadamente, o como máximo aproximadamente 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975 o 1000 nm, o cualquier intervalo derivado del mismo. En ciertas formas de realización en las que una pluralidad de partículas exteriores más pequeñas recubren una partícula interior más grande, el diámetro medio de la pluralidad de partículas exteriores más pequeñas oscila entre aproximadamente 100 y 500 nm, dado que este intervalo se ha descrito anteriormente. En ciertas formas de realización, una partícula exterior más grande se encuentra en la superficie de una partícula interior individual más pequeña. En ciertas formas de realización, una pluralidad de partículas más grandes se encuentra en la superficie de una partícula interior individual más pequeña. En ciertas formas de realización, una pluralidad de partículas más grandes recubre la superficie de una partícula interior individual más pequeña, en las que el significado de "recubre" es como se ha descrito anteriormente.

En ciertas formas de realización, las partículas de la presente invención son micropartículas. Una micropartícula se define como una partícula que tiene un diámetro de aproximadamente 0,1 a 100 μm . En ciertas formas de realización, el diámetro de una micropartícula es de aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 μm , o cualquier intervalo derivado del mismo. En ciertas formas de realización, una partícula comprende solamente una micropartícula. En ciertas formas de realización, una partícula comprende o contiene solo una pluralidad de micropartículas. En ciertas formas de realización, una micropartícula puede estar comprendida en una partícula homoparticulada. En ciertas formas de realización, una micropartícula puede estar comprendida en una partícula heteroparticulada. En ciertas formas de realización, al menos una partícula que tiene un diámetro más pequeño que la micropartícula se encuentra en la superficie de la micropartícula. En ciertas formas de realización, una pluralidad de partículas exteriores más pequeñas recubre la micropartícula. En ciertas formas de realización, una o más partículas exteriores más pequeñas recubren la micropartícula.

En ciertas formas de realización, las partículas de la presente invención son nanopartículas. Una nanopartícula se define como una partícula que tiene un diámetro de aproximadamente 1 a 100 nm. En ciertas formas de realización, el diámetro de una nanopartícula es de aproximadamente 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 nm, o cualquier intervalo derivado del mismo. En ciertas formas de realización, una partícula comprende solamente una nanopartícula. En ciertas formas de realización, una partícula comprende o contiene solamente una pluralidad de nanopartículas. En ciertas formas de realización, una nanopartícula puede estar comprendida en una partícula homoparticulada. En ciertas formas de realización, una nanopartícula puede estar comprendida en una partícula heteroparticulada. En ciertas formas de realización, una pluralidad de nanopartículas recubre una partícula interior. En ciertas formas de realización, una pluralidad de más pequeño, capa exterior nanopartículas a, partícula interior mayor. En ciertas formas de realización, la partícula interior de una partícula homo- o heteroparticulada es una nanopartícula; además, en ciertas formas de realización, se pueden encontrar una o más partículas más grandes o más pequeñas en la superficie de dicha nanopartícula. Por ejemplo, una pluralidad de partículas más grandes o más pequeñas puede recubrir la superficie de una nanopartícula.

Los diámetros de partículas también pueden abarcar los diámetros descritos para las micro- y nanopartículas (por ejemplo, aproximadamente 30-1000 nm, dado que ese intervalo se describe en el presente documento).

50 B. Aditivos

Se puede emplear varios aditivos en las partículas de la presente divulgación. Los aditivos se pueden caracterizar en más de una manera. En ciertas formas de realización se pueden emplear aditivos poliméricos. En ciertas formas de realización, se pueden emplear polisacáridos. Se contemplan homopolisacáridos y/o heteropolisacáridos, así como varios pesos moleculares (por ejemplo, 10.000-150.000 g/mol). Los ejemplos no limitantes de polisacáridos incluyen quitosano y celulosa (por ejemplo, celulosa microcristalina). En ciertas formas de realización se pueden emplear aditivos hidrófobos. Un aditivo hidrófobo se define como un aditivo que tiene una energía superficial que es inferior a 40 dinas/cm. Los ejemplos no limitantes de aditivos hidrófobos incluyen copolímero del ácido metacrílico, carboximetilcelulosa de sodio, acetato de celulosa, etilcelulosa (EC), acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCAS) y ftalato acetato de celulosa (CAP). También se contemplan aditivos hidrófilos, en ciertas formas de realización. Un aditivo hidrófilo se define como un aditivo que tiene una energía superficial de ≥ 40 dinas/cm. Ciertos aditivos hidrófilos están cargados positivamente a pH ácido y neutro, y ciertos aditivos hidrófilos están cargados negativamente a pH ácido y neutro. Los ejemplos no limitantes de aditivos hidrófilos incluyen, por ejemplo, quitosano y/o polifosfatos tales como tripolifosfato (por ejemplo, tripolifosfato pentasódico, TPP). Los aditivos hidrófilos también pueden ser poliaciónicos y/o polianiónicos. Un ejemplo de un aditivo polianiónico es un polifosfato, tal como TPP. Sin embargo, otro ejemplo de un aditivo polianiónico es sulfato de dextrano (Sarmiento et al., 2007).

5 Cuando está presente más de un aditivo en una partícula, la relación de los aditivos en la partícula puede variar ampliamente. Por ejemplo, la proporción de un aditivo a cualquier otro aditivo en una partícula puede variar de 1:1 a 1:100.000 en p/p. En ciertas formas de realización, la relación en p/p es de 1:1, 1:1,5, 1:2, 1:2,5, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:25, 1:50, 1:100, 1:250, 1:500, 1:750, 1:1000, 1:1500, 1:2000, 1:2500, 1:3000, 1:3500, 1:4000, 1:4500, 1:5000, 1:5500, 1:6000, 1:6500, 1:7000, 1:7500, 1:8000; 1:8.500; 1:9000, 1:9500, 1:10.000, 1:25.000, 1:50.000, 1:75.000 o 1:100.000, o cualquier intervalo derivado del mismo. En ciertas formas de realización, la proporción es de 1:1. En ciertas formas de realización, la relación es de 1:10 en p/p. Por ejemplo, cuando hay presentes dos aditivos en una partícula, la relación entre los dos aditivos puede variar de 1:1 a 1:100.000, o cualquier intervalo derivado del mismo, dado que ese intervalo se ha descrito anteriormente. Cuando hay presentes tres aditivos, A, B y C, las relaciones en p/p/p de A:B:C pueden variar de 1:1:1 a 1:100.000:1 a 1:100.000:100.000 a 100.000:1:1, a 100.000:100.000:1 a 100.000:1:100.000, a 1:1:100.000, o cualquier intervalo derivado del mismo, dado que ese intervalo se ha descrito anteriormente. En ciertas formas de realización, la proporción es de 1:1:10 en p/p/p. Cuando dentro de una partícula de la presente invención están comprendidos cuatro o más aditivos, las relaciones se pueden ajustar de manera similar.

10 Además, cuando hay presente más de un aditivo en una partícula, se puede emplear cualquier combinación de aditivos descritos en este documento. Por ejemplo, se pueden emplear un polisacárido y un aditivo hidrófobo. Se pueden emplear un polisacárido y un aditivo hidrófilo. Se pueden emplear un aditivo hidrófobo y un aditivo hidrófilo. Un aditivo polianiónico y/o policatiónico pueden combinarse entre sí o con cualquier otro aditivo descrito en este documento. Las proporciones de estos aditivos pueden ser cualquier relación, como se describe en el presente documento. Además, se puede combinar un aditivo con uno o más tensioactivos, agentes entéricos, agentes de liberación prolongada, o agentes de carga, como se describe en el presente documento.

25 La proporción de aditivo al antagonista del receptor de opioides también puede variar ampliamente. Por ejemplo, la relación puede variar de 9:4 a 9:32 de aditivo:antagonista (p/p). El intervalo puede ser más amplio, por ejemplo de 9:1 a 9:128 en p/p. En ciertas formas de realización, la relación en p/p es de 1,8:3,2.

30 Los tensioactivos también se pueden emplear en determinadas partículas de la presente divulgación. Los tensioactivos son bien conocidos en la técnica. Los ejemplos no limitantes de tensioactivos incluyen tensioactivos no iónicos, catiónicos y aniónicos. En formas de realización particulares, se contemplan tensioactivos no iónicos, tales como Tween® 80. También se contemplan otros productos Tween® no iónicos. En ciertas formas de realización, se pueden emplear tensioactivos de fosfatidilcolina, tales como Epikuron 170®. Las fosfatidilcolinas, incluyendo las obtenidas a partir de huevos, soja, u otras fuentes vegetales o las que son parcial o totalmente sintéticas, o de longitud de cadena lipídica e insaturación variables, son adecuadas para su uso en la presente invención. Las fosfatidilcolinas de productos sintéticos, semisintéticos y naturales, incluyendo, pero no limitado a, distearoilfosfatidilcolina (DSPC), fosfatidilcolina de soja hidrogenada (HSPC), fosfatidilcolina de soja (PC de soja), fosfatidilcolina de huevo (PC de huevo), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), fosfatidilcolina de huevo hidrogenada (HEPC), dielaidoilfosfatidilcolina (DEPC), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) y dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC) son fosfatidilcolinas adecuadas para su uso en esta invención. Todos estos agentes están disponibles en el mercado. También se pueden utilizar combinaciones de tensioactivos. Por otra parte, cualquier tensioactivo descrito en el presente documento puede combinarse con cualquiera de uno o más aditivos, polímeros, o agentes entéricos, de liberación prolongada, o de carga, como se describe a lo largo de esta solicitud.

45 C. Agentes entéricos, de liberación prolongada y de carga

50 Cualquier partícula de la presente divulgación puede presentar un recubrimiento entérico. Los recubrimientos entéricos previenen o inhiben la liberación de la medicación antes de que el medicamento llegue al intestino delgado. En particular, los recubrimientos entéricos preferentemente se disuelven en condiciones que tienen un pH superior al pH ácido del estómago, que normalmente tiene un pH inferior a aproximadamente 3,0 (por ejemplo, inferior a aproximadamente 3,0, 2,5, 2,0, 1,5, o 1, o cualquier intervalo derivado del mismo). Por ejemplo, un recubrimiento entérico se puede disolver o disolver parcialmente a un pH de aproximadamente 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5 o superior, o cualquier intervalo derivado del mismo.

55 Los agentes para recubrimientos entéricos son bien conocidos en la técnica, e incluyen copolímeros del ácido metacrílico, acetato de celulosa, copolímeros de ácido maleico y estireno, acetato de hidroxipropilmetilcelulosa y goma laca. Otros polímeros que se pueden utilizar como recubrimiento entérico incluyen Eudragits®, tales como copolímeros aniónicos Eudragit® (por ejemplo, Eudragit® L100 y Eudragit® S100). Los recubrimientos entéricos también pueden comprender otros agentes, tales como un monoglicérido acetilado, como monoglicérido acetilado destilado Myvacet® (por ejemplo, Myvacet 5-07, 7-07, 9-08 y 9-45). También se contemplan combinaciones de cualesquiera agentes entéricos conocidos en la técnica, incluyendo los descritos a continuación. Los agentes entéricos se pueden combinar con uno o más aditivos, polímeros, tensioactivos, agentes de liberación prolongada, y/o agentes de carga, como se describe en el presente documento. No es necesario que un recubrimiento entérico recubra toda la partícula de una partícula con recubrimiento entérico: en ciertas formas de realización, un recubrimiento entérico recubre al menos aproximadamente el 90 %, 95 %, 99 % o 100 % de la partícula. En ciertas formas de realización, un recubrimiento entérico recubre el 100 % de la partícula.

También se describen recubrimientos entéricos adecuados, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos n.º 4.311.833; 4.377.568; 4.457.907; 4.462.839; 4.518.433; 4.556.552; 4.606.909; 4.615.885; 4.670.287; 5.536.507; 5.567.423; 5.591.433; 5.597.564; 5.609.871; 5.614.222; 5.626.875; y 5.629.001.

5 Otros agentes entéricos a modo de ejemplo incluyen alquilo e hidroxialquil celulosas y sus ésteres alifáticos, por ejemplo, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxibutilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxibutilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa; carboxialquilcelulosas y sus sales, por ejemplo, carboximetilcelulosa; acetato ftalato de celulosa; acetato trimelitato de celulosa, policarboximetileno y sus sales y derivados; alcohol polivinílico y sus ésteres (por ejemplo, acetato ftalato de polivinilo); copolímero de policarboximetileno con carboxilato de formaldehído de sodio; polímeros y copolímeros acrílicos, por ejemplo, copolímero de ácido metacrílico- ácido metil metacrílico y copolímero de ácido metacrílico-acrilato de metilo; aceites comestibles tales como aceite de cacahuete, aceite de palma, aceite de oliva y aceites vegetales hidrogenados; polivinilpirrolidona; polietilenglicol y sus ésteres; y productos naturales tales como goma laca, y la zeína.

15 Otros agentes entéricos incluyen ésteres de acetato de polivinilo, por ejemplo, acetato ftalato de polivinilo; ésteres alquilenglocoléter de copolímeros tales como éster monometílico de etilenglicol parcial de copolímero de acrilato de etilo-anhídrido maleico o éster de dietilenglicol-monometiléter de copolímero de acrilato de metilo-anhídrido maleico, copolímero de anhídrido acrilato de N-butilo-ácido maleico, copolímero de acrilato de isobutilo-anhídrido maleico o copolímero de acrilato de etilo-anhídrido maleico; y polipéptidos resistentes a la degradación en el entorno gástrico, por ejemplo, poliarginina y polilisina. Otros agentes y métodos adecuados para preparar y usar tales formulaciones son bien conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th ed. (1995) Mack Publishing Company, Easton, Pa.).

25 Ciertas partículas de la presente divulgación se pueden formular para la liberación prolongada de un antagonista del receptor de opioides. Los agentes de liberación prolongada son bien conocidos en la técnica, y dichas formulaciones pueden comprender un aditivo, un polímero y/o un agente entérico, un tensioactivo, o un agente de carga. Por ejemplo, para este fin se puede emplear poli(caprolactona) de varios pesos moleculares (por ejemplo, 30.000-90.000 g/mol). También se pueden utilizar no polímeros, tales como tamsulosina, como se describe en la solicitud publicada de Estados Unidos n.º 2008/0113030. También se contemplan combinaciones de los agentes de liberación prolongada.

35 Se pueden emplear agentes de carga para facilitar la fabricación de partículas. Por ejemplo, un antagonista del receptor de opioides se puede combinar con un agente de carga para producir una partícula que comprende el antagonista y el agente de carga, de manera que la partícula está "cargada" con el antagonista. Los agentes de carga adecuados para este fin son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden emplear agentes de carga que comprenden sílice (SiO₂). También se pueden usar agentes de carga que comprenden sílice modificada con alquilo (C≤5). Dichos productos están disponibles en el mercado. También se contemplan combinaciones de los agentes de carga. Por otra parte, los agentes de carga se pueden combinar con uno o más aditivos, polímeros, tensioactivos, agentes entéricos, o agentes de liberación retardada.

III. Definiciones químicas

45 "Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático monovalente que está saturado y que puede ser lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono aproximadamente en la cadena, y todas las combinaciones y subcombinaciones de cadenas en el mismo. Los grupos alquilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, y ciclohexilo.

50 "Alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono aproximadamente.

"Alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático monovalente que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 10 átomos de carbono aproximadamente en la cadena, y todas las combinaciones y subcombinaciones de cadenas en el mismo. Los grupos alquenilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, vinilo, propenilo, butinilo, pentenilo, hexenilo, y heptenilo.

60 "Alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático monovalente que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 10 átomos de carbono aproximadamente en la cadena, y combinaciones y subcombinaciones de cadenas en el mismo. Los grupos alquinilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, y heptinilo.

65 "Alquilenilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático divalente que tiene de 1 a 6 átomos de carbono aproximadamente, y todas las combinaciones y subcombinaciones de cadenas en el mismo. El grupo alquilenilo puede ser lineal, ramificado o cíclico. A lo largo del grupo alquilenilo opcionalmente se pueden insertar uno o más de átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno opcionalmente sustituidos, en el que el sustituyente de nitrógeno es un grupo alquilo como se ha descrito anteriormente.

"Alquenileno" se refiere a un grupo alquileo divalente que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, que puede ser lineal, ramificado o cíclico. Grupos alquenileno a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, etenileno (-CH=CH-) y propenileno (-CH=CHCH₂-).

5 "Cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado que tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, y todas las combinaciones y subcombinaciones de anillos en el mismo. El grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes del grupo cicloalquilo. Los grupos cicloalquilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo.

"Acilo" significa un grupo alquilo-CO en el que alquilo se describe como antes. Los grupos acilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, acetilo, propanoilo, 2-metilpropanoilo, butanoilo y palmitoilo.

15 "Ariilo" se refiere a un radical carbocíclico aromático que contiene de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono, y todas las combinaciones y subcombinaciones de anillos en el mismo. El grupo ariilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos o más sustituyentes del grupo ariilo. Los grupos ariilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, fenilo y naftilo.

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

25 "Heterocíclico" se refiere a un sistema radical carbocíclico de anillo monocíclico o multicíclico que contiene de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 miembros, y todas las combinaciones y subcombinaciones de anillos en el mismo, en el que uno o más de los miembros del anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, o azufre. El grupo heterocíclico puede ser aromático o no aromático. Los grupos heterocíclicos a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo grupos, pirrol y piperidina.

30 "Halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo.

Los compuestos empleados en los métodos de la divulgación (por ejemplo, antagonistas de los receptores de opioides) pueden contener uno o más átomos de carbono o de nitrógeno asimétricamente sustituidos, y se pueden aislar en forma ópticamente activa o racémica. Por lo tanto, están previstas todas las formas quirales, diastereoméricas, formas racémicas, formas epiméricas, y formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que la estereoquímica específica o la forma isomérica se indique específicamente. Los compuestos pueden presentarse como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. En algunas formas de realización, se obtiene un único diastereómero. Los centros quirales de los compuestos de la presente invención pueden tener la configuración S o R, tal como se define por las Recomendaciones de la IUPAC 1974. Los compuestos pueden tener la forma D- o L-, por ejemplo. En la técnica es bien conocido cómo preparar y aislar dichas formas ópticamente activas. Por ejemplo, se pueden separar mezclas de estereoisómeros mediante técnicas convencionales, incluyendo, pero no limitado a, la resolución de la forma racémica, normal, de fase inversa y cromatografía quiral, la formación preferente de la sal, recristalización, y similares, o mediante síntesis quiral a partir de materiales de partida quirales o mediante síntesis deliberada de centros quirales diana.

Además, los átomos que componen los compuestos de la presente invención está previsto que incluyan todas las formas isotópicas de estos átomos. Los isótopos, como se usa en el presente documento, incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente número másico. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C.

Los compuestos de la divulgación también abarcan sus sales. El término "sal(es)" tal como se utiliza en el presente documento, se entiende como sales formadas con ácidos y bases inorgánicos y/u orgánicos.

55 Se entiende que dentro del término "sal(es)" como se utiliza en el presente documento están incluidos los iones bipolares (sales internas), como son las sales de amonio cuaternario, tales como sales de alquilamonio. Algunas formas de realización contemplan sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables tal como se describe en el presente documento, aunque pueden ser útiles otras sales, como por ejemplo, en etapas de aislamiento o purificación. Las sales incluyen, pero no se limitan a, sodio, litio, potasio, aminas, tartratos, citratos, hidroháluros, fosfatos y similares.

Los compuestos empleados en los métodos de la divulgación pueden existir en forma de profármaco. En la presente memoria, "profármaco" se pretende que incluya cualquier vehículo unido covalentemente que libere el fármaco original activo o compuestos que son metabolizados *in vivo* en un fármaco activo u otros compuestos empleados en los métodos de la invención *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto. Puesto que se sabe que los profármacos potencian numerosas cualidades deseables de los productos farmacéuticos (por ejemplo, solubilidad,

biodisponibilidad, fabricación, etc.), los compuestos empleados en algunos de los métodos de la invención se pueden administrar, si se desea, en forma de profármaco. Por lo tanto, se contemplan los profármacos de los compuestos de la presente invención, así como métodos de administración de profármacos. Los profármacos de los compuestos empleados en la invención se pueden preparar modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que las modificaciones se escinden con manipulación rutinaria o *in vivo*, al compuesto original.

En consecuencia, los profármacos incluyen, por ejemplo, los compuestos descritos en este documento en los que un grupo hidroxilo, amino, o carboxi está unido a cualquier grupo que, cuando se administra el profármaco a un sujeto, se escinde para formar un hidroxilo libre, amino libre o ácido carboxílico, respectivamente. Otros ejemplos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formiato, y benzoato de grupos funcionales amina y alcohol; y ésteres de alquilo, carbocíclico, arilo, y alquilarilo tales como ésteres de metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, fenilo, bencilo, y fenetilo, y similares.

IV. Métodos de administración y otras consideraciones de formulación

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación comprenden una cantidad eficaz de una o más sustancias candidatas (por ejemplo, una partícula de la presente invención) o agentes adicionales disueltos o dispersos en un vehículo farmacéuticamente aceptable. La preparación de una composición farmacéutica que contiene al menos una sustancia candidato o ingrediente activo adicional será conocido por los expertos en la materia a la luz de la presente divulgación, como se ejemplifica por Remington Pharmaceutical Sciences, 18a Ed. Mack Printing Company, 1990. Además, para la administración en animales (por ejemplo, seres humanos), se entenderá que las preparaciones deben cumplir con las normas de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza como se requiere por la Oficina de la FDA de Normas Biológicas.

Como se usa en este documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, medicamentos, estabilizadores de fármacos, geles, aglutinantes, excipientes, agentes disgregantes, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes, tales como materiales similares y combinaciones de los mismos, como será conocido para un experto en la técnica (ver, por ejemplo, Pharmaceutical Sciences de Remington, pág. 1289-1329, 1990). Excepto en la medida en que cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

La sustancia candidata puede comprender diferentes tipos de vehículos dependiendo de si se debe administrar en forma sólida, líquida o de aerosol, y si tiene que ser estéril para dichas vías de administración. Las partículas de la presente divulgación se pueden administrar solas o comprendidas en una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) por vía oral, intraadiposa, intraarterial, intraarticular, intracraneal, intradérmica, intralesional, intramuscular, intranasal, intraocular, intrapericárdica, intraperitoneal, intrapleural, intraprostática, intrarrectal, intratecal, intratraqueal, intraumbilical, intravaginal, intravenosa, intravesicular, intravítrea, liposomal, local, mucosa, oral, parenteral, rectal, subconjuntival, subcutánea, sublingual, tópica, transbucal, transdérmica, vaginal, en cremas, en composiciones de lípidos, por catéter, por lavado, por infusión continua, por infusión, por inhalación, por inyección, por administración local, por perfusión localizada, por baño directamente de las células diana, o por otro método o cualquier combinación de los anteriores como será conocido para una persona con conocimientos en la técnica (véase, por ejemplo, Pharmaceutical Sciences de Remington, 1990). En formas de realización particulares, una partícula puede formularse para la administración oral. En ciertas formas de realización, se contempla la administración por vía intramuscular, intravenosa, tópica, o por inhalación. En ciertas formas de realización, se contempla la administración oral. Como se ha indicado, también se contemplan composiciones farmacéuticas que comprenden una partícula de la presente divulgación, y dichas composiciones se pueden adaptar para la administración por cualquier método conocido por los expertos en la materia, tales como los métodos descritos anteriormente.

En formas de realización particulares, una partícula de la presente divulgación o composición que comprende una partícula de este tipo se administra a un sujeto usando un dispositivo de administración de fármacos. En este sentido se contempla cualquier dispositivo de administración de fármacos.

La cantidad de dosificación efectiva de un antagonista del receptor de opioides comprendido en una partícula que se administra a un sujeto puede estar determinada por factores físicos y fisiológicos tales como el peso corporal, la gravedad de la afección, el tipo de enfermedad a tratar, las intervenciones terapéuticas previas o simultáneas, la idiopatía del paciente y la vía de administración. El practicante responsable de la administración normalmente determinará la concentración del ingrediente(s) activo(s) en una composición adecuada y la(s) dosis para el sujeto individual.

La dosis se puede repetir según sea necesario de acuerdo con lo determinado por los expertos en la materia. Por lo tanto, en algunas formas de realización de los métodos establecidos en este documento, se contempla una dosis única. En otras formas de realización, se contemplan dos o más dosis. Cuando a un sujeto se le administra más de

una dosis, el intervalo de tiempo entre dosis puede ser cualquier intervalo de tiempo determinado por los expertos en la materia. Por ejemplo, el intervalo de tiempo entre dosis puede ser de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 6 horas, de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 10 horas, de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 24 horas, de aproximadamente 1 día a aproximadamente 2 días, de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 2 semanas, o más, o cualquier intervalo de tiempo derivado dentro de cualquiera de estos intervalos citados.

En ciertas formas de realización, puede ser deseable proporcionar un suministro continuo de una composición farmacéutica al paciente. Esto podría lograrse por cateterismo, seguido de la administración continua del agente terapéutico, por ejemplo. La administración puede ser intraoperatoria o postoperatoria.

En ciertas formas de realización, las composiciones farmacéuticas pueden comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente el 0,1 % de un antagonista del receptor de opioides. En otras formas de realización, el antagonista del receptor de opioides puede comprender entre aproximadamente el 2 % y aproximadamente el 75 % del peso de la unidad, o entre aproximadamente el 25 % y aproximadamente el 60 %, por ejemplo, y cualquier intervalo derivado del mismo. En otros ejemplos no limitantes, una dosis también puede comprender de aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, 100 mg/kg de peso corporal, 200 mg/kg de peso corporal, 350 mg/kg de peso corporal, 500 mg/kg de peso corporal, 1 mg/kg de peso corporal, 5 mg/kg de peso corporal, 10 mg/kg de peso corporal, 50 mg/kg de peso corporal, hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal o superior de los antagonistas del receptor de opioides por administración, o cualquier intervalo derivado del mismo. En un ejemplo no limitante de un intervalo derivado de las cifras que se indican en el presente documento, se puede administrar un intervalo de aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal.

En cualquier caso, la composición puede comprender diversos antioxidantes para retardar la oxidación de uno o más componentes. Además, se puede obtener la prevención de la acción de microorganismos con conservantes tales como diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, incluyendo, pero no limitado a parabenos (por ejemplo, metilparabenos, propilparabenos), clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, o combinaciones de los mismos.

El antagonista del receptor de opioides comprendido en una partícula se puede formular en una composición, tal como una composición farmacéutica, en una base libre, neutra, o forma de sal. Las sales farmacéuticamente aceptables se describen en el presente documento.

En formas de realización en las que se emplea un soporte, un soporte de este tipo puede ser uno que comprende un disolvente o medio de dispersión, pero no limitado a, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, etc.), lípidos (por ejemplo, triglicéridos, aceites vegetales, liposomas) y combinaciones de los mismos. Se puede mantener una fluidez apropiada, por ejemplo, con el uso de un recubrimiento, tal como lecitina; manteniendo el tamaño de partícula requerido por dispersión en vehículos tales como, por ejemplo poliol líquido o lípidos; con el uso de tensioactivos tales como, por ejemplo hidroxipropilcelulosa; o combinaciones de dichos métodos. Puede ser preferible incluir agentes isotónicos, tales como, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio, o combinaciones de los mismos.

En otras formas de realización, en la presente invención se pueden usar gotas para los ojos, soluciones nasales o pulverizaciones, aerosoles o inhalantes. Dichas composiciones generalmente están diseñadas para ser compatibles con el tipo de tejido diana. En un ejemplo no limitante, las soluciones nasales normalmente son soluciones acuosas diseñadas para su administración a los conductos nasales en gotas o aerosoles. Las soluciones nasales se preparan de manera que sean similares en muchos aspectos a las secreciones nasales, de forma que se mantiene la acción ciliar normal. Por lo tanto, en ciertas formas de realización las soluciones acuosas nasales normalmente son isotónicas o ligeramente tamponadas para mantener un pH de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5. Además, si es necesario, en la formulación se pueden incluir conservantes antimicrobianos, similares a los utilizados en preparaciones oftálmicas, fármacos, o estabilizadores de fármacos apropiados. Por ejemplo, son conocidas varias preparaciones nasales comerciales e incluyen medicamentos tales como antibióticos o antihistamínicos.

En ciertas formas de realización, la sustancia candidata se prepara para su administración por vías tales como ingestión oral. En estas formas de realización, la composición sólida puede comprender, por ejemplo, soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), formulaciones de liberación sostenida, composiciones bucales, trociscos, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, o combinaciones de los mismos. En formas de realización particulares, se contemplan suspensiones y cápsulas. Las composiciones orales se pueden incorporar directamente con el alimento de la dieta. En ciertas formas de realización, los vehículos para la administración oral comprenden diluyentes inertes (por ejemplo, glucosa, lactosa o manitol), vehículos comestibles asimilables o combinaciones de los mismos. En otros aspectos, la composición oral se puede preparar como un jarabe o elixir. Un jarabe o elixir puede comprender, por ejemplo, al menos un agente activo, un agente edulcorante, un conservante, un agente aromatizante, un colorante, un conservante, o combinaciones de los mismos.

En ciertas formas de realización una composición oral puede comprender uno o más aglutinantes, excipientes, agentes disgregantes, lubricantes, agentes aromatizantes, o combinaciones de los mismos. En ciertas formas de

realización, una composición puede comprender uno o más de los siguientes: un aglutinante, tal como, por ejemplo, goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz, gelatina o combinaciones de los mismos; un excipiente, tal como, por ejemplo, fosfato dicálcico, manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio o combinaciones de los mismos; un agente disgregante, tal como, por ejemplo, almidón de
 5 maíz, almidón de patata, ácido algínico o sus combinaciones; un lubricante, tal como, por ejemplo, estearato de magnesio; un agente edulcorante, tal como, por ejemplo, sacarosa, lactosa, sacarina o combinaciones de los mismos; un agente aromatizante, tal como, por ejemplo menta, aceite de gaulteria, aroma de cereza, aroma de naranja, etc.; o combinaciones de los mismos. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, vehículos tales como un vehículo líquido. Pueden estar presentes
 10 algunos otros materiales como recubrimientos o para modificar de otro modo la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas se pueden recubrir con goma laca, azúcar, o ambos.

Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando una partícula como se desvela en este documento en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con algunos de los otros ingredientes enumerados
 15 anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y/o los otros ingredientes. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones, suspensiones o emulsiones inyectables estériles, ciertos métodos de preparación pueden incluir técnicas de secado al vacío o liofilización que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de un medio líquido previamente esterilizado. El medio líquido debe estar adecuadamente tamponado si es necesario y el diluyente líquido (por ejemplo, agua) primero debe hacerse isotónico antes de la inyección con
 20 solución salina o glucosa suficiente. También se contempla la preparación de composiciones altamente concentradas para su inyección directa, en el que se prevé el uso de DMSO como disolvente para dar como resultado una penetración extremadamente rápida, administrando altas concentraciones de los agentes activos en un área pequeña.

La composición debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento, y conservarse contra la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos. Se apreciará que la contaminación de endotoxina debería mantenerse mínimamente a un nivel seguro, por ejemplo, menos que 0,5 ng/mg de proteína.
 30

En formas de realización particulares, la absorción prolongada de una composición inyectable se puede provocar con el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, tales como, por ejemplo, monoestearato de aluminio, gelatina, o combinaciones de los mismos.

Ciertas formas de realización de la presente divulgación se refieren específicamente a formulaciones o soluciones acuosas de metilnaltrexona. Dichas formulaciones acuosas pueden incluir un agente quelante, un agente tamponante, un antioxidante y, opcionalmente, un agente isotónico, y se puede ajustar a pH entre aproximadamente 3,0 a 3,5.
 35

40 V. Terapia de combinación

Con el fin de mejorar o aumentar la eficacia de un antagonista del receptor de opioides comprendido en una partícula como se desvela en el presente documento, la partícula se puede combinar con otra terapia, tal como otro agente que combate y/o previene un trastorno mediado por la actividad del receptor de opioides. Por ejemplo, se
 45 puede proporcionar una partícula de la presente divulgación en una cantidad combinada con una cantidad eficaz de un segundo antagonista de los receptores de opioides. Además, se puede proporcionar una partícula en una cantidad combinada con una cantidad efectiva de un agente anti-cancerígeno, como se describe en la Solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2006/0258696, la publicación PCT n.º WO 06/096626 o la publicación PCT n.º WO 07/053194. El segundo agente puede estar comprendido en una segunda partícula.

Se contempla que la terapia de combinación de la presente divulgación se pueda usar *in vitro* o *in vivo*. Estos procesos pueden implicar la administración de los agentes al mismo tiempo o dentro de un período de tiempo en el que la administración por separado de las sustancias produce un beneficio terapéutico deseado. Esto se puede conseguir poniendo en contacto la célula, tejido u organismo con una composición, tal como una composición
 50 farmacéuticamente aceptable, que incluye dos o más agentes, o poniendo en contacto la célula con dos o más composiciones distintas, en el que una composición incluye un agente y la otra incluye otro.

Las partículas de la presente divulgación pueden preceder, ser simultáneas y/o seguir los otros agentes por intervalos que oscilan de minutos a semanas. En formas de realización en las que los agentes se aplican por separado a una célula, tejido u organismo, generalmente uno se aseguraría de que no pasase un período de tiempo
 60 significativo entre los tiempos de cada administración, de manera que los agentes todavía sean capaces de ejercer ventajosamente un efecto combinado en la célula, tejido u organismo. Por ejemplo, en tales casos, se contempla que se pueda poner en contacto con la célula, tejido u organismo con dos, tres, cuatro o más modalidades sustancialmente de forma simultánea (es decir, en menos de un minuto aproximadamente) como sustancia candidata. En otros aspectos, se pueden administrar uno o más agentes aproximadamente 1 minuto, 5 minutos, 10 minutos, 20 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8
 65

5 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12 horas, 13 horas, 14 horas, 15 horas, 16 horas, 17 horas, 18 horas, 19 horas, 20 horas, 21 horas, 22 horas, 23 horas, 24 horas, 25 horas, 26 horas, 27 horas, 28 horas, 29 horas, 30 horas, 31 horas, 32 horas, 33 horas, 34 horas, 35 horas, 36 horas, 37 horas, 38 horas, 39 horas, 40 horas, 41 horas, 42 horas, 43 horas, 44 horas, 45 horas, 46 horas, 47 horas, 48 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 semanas o más, o cualquier intervalo derivado del mismo, antes y/o después de la administración de la sustancia candidata.

10 Se pueden emplear varios regímenes de combinación de los agentes. A continuación se muestran ejemplos no limitantes de dichas combinaciones, en el que una partícula de la presente divulgación es "A" y un segundo agente, tal como un segundo antagonista del receptor de opioides, es "B":

A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B A/B/B B/A/A A/B/B/B B/A/B/B

15 B/B/B/A B/B/A/B A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A

B/A/B/A B/A/A/B A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A

20 VI. Ejemplos

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar formas de realización preferidas de la invención. Se debe apreciar por los expertos en la materia que las técnicas descritas en los ejemplos que siguen representan técnicas que el inventor ha descubierto que funcionan bien en la práctica de la invención, y por lo tanto pueden considerarse que constituyen modos preferidos para su puesta en práctica.

25 Los reactivos utilizados en cada uno de estos ejemplos están disponibles en el mercado.

Ejemplo 1

30 Preparación de partículas que comprenden metilnaltrexona

Se empleó un procedimiento desarrollado por el laboratorio de Alonso en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela, España (Calvo et al., 1997; Fernández-Urrusuno et al., 1999).

35 La metilnaltrexona (MNTX) (Mallinckrodt Chemicals, St. Louis, MO) se disolvió en agua y a continuación se incorpora en una solución acuosa de tripolifosfato pentasódico (TPP). Bajo agitación magnética de alta velocidad de una solución acuosa de quitosano, se añadió lentamente la solución de TPP que contiene MNTX en la solución de quitosano. A continuación, se formaron nanopartículas que contienen MNTX. La relación final de quitosano:TPP:MNTX fue de aproximadamente 5/1,8/3,2 (p/p/p). Las nanopartículas de MNTX se recogieron por
40 centrifugación, se descartaron los sobrenadantes y se liofilizaron las nanopartículas restantes.

Ejemplo 2

45 Preparación de partículas con recubrimiento entérico que comprenden metilnaltrexona

Se prepararon nanopartículas de MNTX con recubrimiento entérico mediante la encapsulación de las nanopartículas del Ejemplo 1 con una mezcla de Eudagrit® L100 y Myvacet® 9-45. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 6.608.075 y Yuan et al., 2000. La sustancia final fue la fracción de malla 30 a 80, que eran nanopartículas con el 60 % en peso de MNTX. Se ha demostrado que disminuye en un 90 % la liberación del fármaco a pH gástrico
50 basado en los métodos de la Farmacopea de los Estados/Formulario Nacional de Estados (The United States Pharmacopeia, 1995). Ver también la patente de Estados Unidos 6.608.075 y Yuan et al., 2000.

Ejemplo 3

55 Preparación de una partícula heteroparticulada que comprende metilnaltrexona

Se siguió la metodología descrita por Beck et al., 2004. Para preparar las partículas exteriores, se utilizó una solución lipófila que consiste en Epikuron 170® (0,1532 g), un polímero (poli (caprolactona) (PCL) (MW = 60.000 g/mol) o Eudragit® S100) (1,0 g) y acetona (267,0 ml). Esta fase orgánica se añadió a una solución acuosa (533,0 ml) que contiene Tween 80® (0,1532 g) bajo agitación magnética moderada. La solución se concentró por
60 evaporación a presión reducida, y a continuación el volumen final se ajustó a 100 ml con acetona, lo que corresponde a una concentración de polímero de 10 mg/ml.

Para preparar la partícula interior, se añadió una solución de MNTX (17 mM, 50 ml) a Aerosil® 200 (1,50 g). La mezcla se introdujo en un mini-secador por pulverización para producir partículas que tienen un núcleo de MNTX (velocidad de alimentación: 3,0 ml/min; velocidad de flujo de aire: 500 ml/hr; atomización de presión de aire: 200

kPa; temperatura de entrada: 170 ± 4 °C; temperatura de salida: 110 ± 4 °C; diámetro de la boquilla 0,7 mm).

La etapa de recubrimiento se realizó como sigue: las partículas MNTX (1,5 g) se dispersaron rápidamente en la suspensión de partículas exteriores (50 ml) bajo agitación magnética. Esta mezcla se secó por pulverización para obtener partículas heteroparticuladas, en las que la partícula interior comprendidas de MNTX y las partículas

5 exteriores que rodeaban la partícula interior comprendían un polímero adecuado como recubrimiento entérico (condiciones de secador de pulverización: velocidad de alimentación: 3,0 ml/min; velocidad de flujo de aire : 500 ml/hr; presión de aire de atomización: 200 kPa; temperatura de entrada: 170 ± 4 °C; temperatura de salida: 110 ± 4 °C; diámetro de la boquilla 0,7 mm).

10 Estas nanopartículas son sensibles al pH. A pH 2,0 (en el entorno gástrico), la liberación del fármaco fue muy baja. A pH 7,4, la liberación del fármaco fue casi del 100 % en 15 min (The United States Pharmacopeia, 1995).

Ejemplo 4

15 Estudio de los niveles plasmáticos *in vivo* después de la administración de partículas

Abreviaturas: N1-MNTX = partículas del Ejemplo 2; N2-MNTX = partículas del Ejemplo 3 utilizando PCL.

20 Se utilizaron ratas macho de la cepa Wistar, con un peso entre 200-300 g. Las ratas del grupo 1 (n = 6) recibieron 10 mg/kg de MNTX regular (en agua destilada); las ratas en el grupo 2 (n = 7) recibieron 10 mg/kg de N1-MNTX (en agua destilada); las ratas en el grupo 3 (n = 5) recibieron 10 mg/kg de N2-MNTX (en solución con pH 2). Los fármacos se administraron por vía oral a través de un tubo de alimentación forzada por la mañana a tiempo 0. Había 6-8 ratas por grupo.

25 Las muestras de sangre se recogieron de la vena de la cola para medir los niveles de MNTX en plasma. Las muestras normalmente se recogieron cada 30 min desde tiempo 0 a tiempo 360 min. Los niveles plasmáticos de MNTX se determinaron por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) adaptada de un método presentado previamente (Osinski et al., 2002). El límite práctico de detección para las muestras de plasma fue de aproximadamente 2 ng/ml (100 pg/inyección).

30 Los niveles de MNTX en plasma después de la administración oral de MNTX, N1-MNTX y N2-MNTX a las ratas se muestran en la FIG. 1. La absorción de MNTX en las dos formulaciones de partículas de MNTX (N1-MNTX y N2-MNTX) en el torrente sanguíneo de las ratas fue mucho más eficiente que la absorción de MNTX acuosa. La formulación de quitosano/TPP/MNTX (N1-MNTX) demostró ser más eficaz que la formulación de Epikuron 170® (N2-MNTX), sin embargo, ambas se comportaron mucho mejor que la MNTX no particulada. Estos resultados demuestran que las formulaciones de partículas de metilnaltrexona y otros antagonistas de opioides pueden

35 aumentar en gran medida la absorción de estos compuestos en el sistema nervioso central de los mamíferos, lo que disminuye la dosis requerida para alcanzar niveles terapéuticos en plasma.

40 Referencias

- Patente de Estados Unidos 3.723.440
- Patente de Estados Unidos 4.176.186
- Patente de Estados Unidos 4.311.833

45 Patente de Estados Unidos 4.377.568

Patente de Estados Unidos 4.457.907

Patente de Estados Unidos 4.462.839

Patente de Estados Unidos 4.518.433

Patente de Estados Unidos 4.556.552

50 Patente de Estados Unidos 4.606.909

Patente de Estados Unidos 4.615.885

Patente de Estados Unidos 4.670.287

Patente de Estados Unidos 4.719.215

Patente de Estados Unidos 4.861.781

55 Patente de Estados Unidos 5.102.887

Patente de Estados Unidos 5.270.328

Patente de Estados Unidos 5.536.507

Patente de Estados Unidos 5.567.423

Patente de Estados Unidos 5.591.433

60 Patente de Estados Unidos 5.597.564

Patente de Estados Unidos 5.609.871

Patente de Estados Unidos 5.614.222

Patente de Estados Unidos 5.626.875

Patente de Estados Unidos 5.629.001

65 Patente de Estados Unidos 5.972.954

Patente de Estados Unidos 6.274.591

- Patente de Estados Unidos 6.451.806
 Patente de Estados Unidos 6.469.030
 Patente de Estados Unidos 6.608.075
 Solicitud publicada de Estados Unidos 2002/0028825
 5 Solicitud publicada de Estados Unidos 2003/0022909
 Solicitud publicada de Estados Unidos 2006/0105046
 Solicitud publicada de Estados Unidos 2006/0258696
 Solicitud publicada de Estados Unidos 2008/0064744
 10 Solicitud publicada de Estados Unidos 2008/0113030
- Beck et al., *J Microencapsulation*, 21:499-512, 2004.
 Calvo et al., *J Appl Pol Sci.*, 63:125-32, 1997.
 Fernández-Urrusuno et al., *Pharm Res.*, 16:1576-81, 1999.
 15 Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use (Stahl and Wermuth, Eds.), Verlag Helvetica
 Chimica Acta, 2002.
 Osinski et al., *J Chromatogr B*, 780:251-9, 2002.
 Solicitud PCT Internacional WO 06/096626
 Solicitud PCT Internacional WO 07/053194
 Solicitud PCT Internacional WO 98/25613
 20 Solicitud PCT Internacional WO 99/22737
- Remington's: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Ed., Mac Publishing Co., Easton, PA, 1676-1692,
 1995.
 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1289-1329, 1990. Sarmiento et al.,
Biomacromolecules, 8:3054-60, 2007.
 25 The United States Pharmacopeia: The National Formulary. Rockville: United States Pharmacopeial Convention,
 Inc, 1793-1799, 1995.
 Yuan et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 61:467-475, 1997
 Yuan et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 67:398-404, 2000.

REIVINDICACIONES

1. Una partícula que comprende un antagonista del receptor de opioides periférico, un primer aditivo hidrófilo que es quitosano y un segundo aditivo hidrófilo que es tripolifosfato pentasódico (TPP);
 5 en donde el diámetro de la partícula se encuentra entre 30 y 1000 nm; y
 en donde la relación de primer aditivo hidrófilo:segundo aditivo hidrófilo:antagonista del receptor de opioides se encuentra entre 5:9:4 y 50:9:32 (p/p/p).
- 10 2. La partícula de la reivindicación 1, en la que el antagonista del receptor de opioides es metilnaltrexona, un derivado de morfinano cuaternario, un derivado de carboxi-normorfinano o un benzomorfinano cuaternario y en la que opcionalmente el morfinano cuaternario es una sal cuaternaria de N-metilnaltrexona, N-metilnaloxona, N-metilnalorfinano, N-dialilnormorfinano, N-alil-levelorfanano o N-metilnalmefeno.
- 15 3. La partícula de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el antagonista del receptor de opioides es metilnaltrexona.
4. La partícula de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la partícula está comprendida en un recubrimiento entérico para formar una partícula con recubrimiento entérico.
 20
5. La partícula de la reivindicación 4 en la que el recubrimiento entérico comprende un polímero y/o un monoglicérido acetilado.
6. La partícula de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la partícula comprende un agente de liberación retardada, opcionalmente en donde el agente es una poli(caprolactona).
 25
7. Una composición farmacéutica que comprende la partícula de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 30 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7 en donde la composición es administrable por vía oral y/o está comprendida en una suspensión o una cápsula.
9. Un método de fabricación de una pluralidad de las partículas de la reivindicación 1, en donde cada partícula comprende un antagonista del receptor de opioides periférico, comprendiendo el método:
 35 (a) disolver en agua un antagonista del receptor de opioides periférico para formar una solución de antagonista del receptor de opioides periférico disuelto;
 (b) añadir la solución de antagonista del receptor de opioides periférico disuelto a una solución que comprende un primer aditivo para formar una solución de antagonista del receptor de opioides periférico/primer aditivo; y
 40 (c) añadir la solución de antagonista del receptor de opioides periférico/primer aditivo a una solución que comprende un segundo aditivo, de manera que se prepara la pluralidad de partículas; en donde el método comprende además opcionalmente
 (d) centrifugar la suspensión de tal manera que el líquido en su interior se separa de las partículas que comprenden un antagonista del receptor de opioides periférico;
 45 (e) retirar el sobrenadante; y
 (f) liofilizar las partículas y, opcionalmente, encapsular las partículas en un recubrimiento entérico.
10. La partícula de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o la composición farmacéutica de las reivindicaciones 7 u 8 para su uso en un método de prevención de un efecto secundario inducido por opioides o el tratamiento de un trastorno mediado por la actividad del receptor de opioides en un paciente, en donde el efecto secundario es estreñimiento, disforia, prurito, retención urinaria, íleo, íleo postoperatorio, íleo paralítico, íleo postparto, disfunción gastrointestinal, estreñimiento idiopático, hipomotilidad intestinal, retención, hipomotilidad gástrica, inhibición de la motilidad intestinal o gástrica, inhibición o retardo del vaciado gástrico, evacuación incompleta, sudoración o prurito; o en donde el trastorno es cáncer, un trastorno inflamatorio, supresión inmune, un trastorno cardiovascular, inflamación crónica, dolor crónico, anemia de células falciformes, una herida vascular, retinopatía, disminución de la secreción biliar, disminución de la secreción pancreática, espasmo biliar y el aumento de reflujo gastroesofágico.
 50
11. La partícula de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o la composición farmacéutica de las reivindicaciones 7 u 8 para su uso en un método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el paciente es un paciente de uso crónico de opioides.
 60

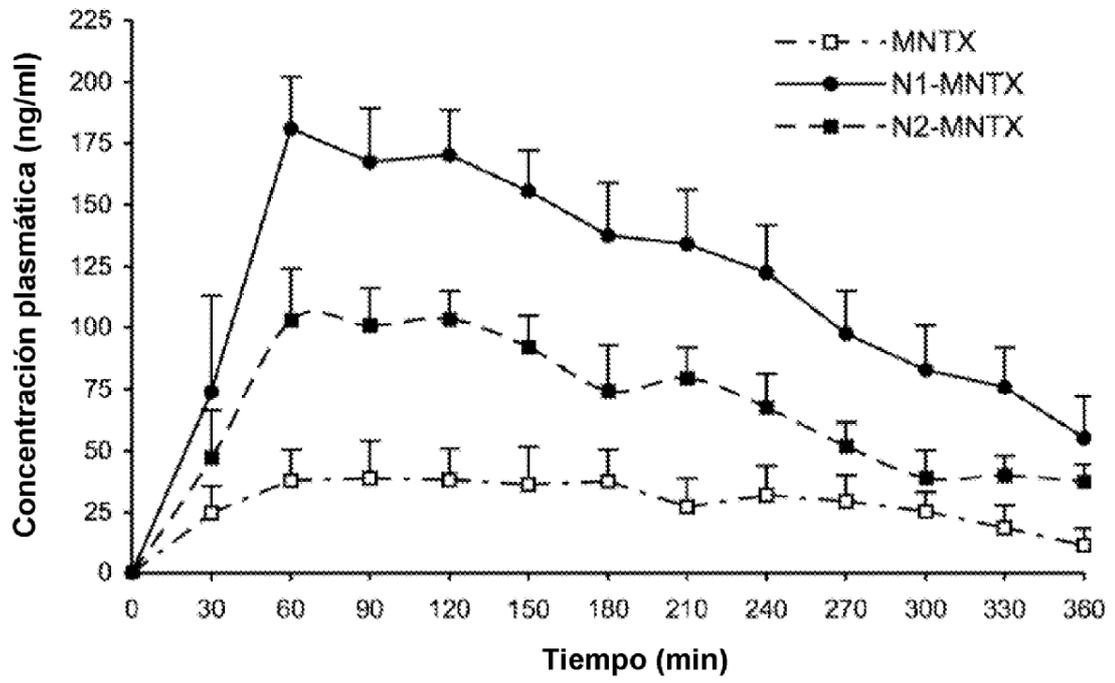


FIG. 1