(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 623 926**

(51) Int. CI.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
C07D 489/08 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2011 E 11157837 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017 EP 2371357**

(54) Título: **Formulaciones orales y sales lipófilas de metilnaltrexona**

(30) Prioridad:

11.03.2010 US 313018 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.07.2017

(73) Titular/es:

WYETH LLC (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US

(72) Inventor/es:

SHAH, SYED M.;
DIORIO, CHRISTOPHER RICHARD;
EHRNSPERGER, ERIC C.;
MENG, XU;
SHAREFFI, KADUM A. y
COHEN, JONATHAN MARC

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones orales y sales lipófilas de metilnaltrexona

Antecedentes de la invención

Los opioides se utilizan ampliamente para tratar pacientes con dolor. Dichos pacientes incluyen los que padecen cánceres avanzados y otras enfermedades terminales, y también lo que padecen dolor agudo y crónico no producido por neoplasias. Los opioides son medicamentos narcóticos que activan los receptores opiáceos situados en el sistema nervioso central para aliviar el dolor. Los opioides, sin embargo, reaccionan también con receptores situados fuera del sistema nervioso central, dando como resultado efectos secundarios que incluyen estreñimiento, náuseas, vómitos, retención urinaria y comezón severa. Son notables los efectos de los opioides en el tracto gastrointestinal (GI), donde estos fármacos inhiben el vaciado gástrico y la peristalsis de los intestinos, disminuyendo de esta forma la velocidad del tránsito intestinal y produciendo estreñimiento. El uso de opioides para tratar el dolor frecuentemente se ve limitado por estos efectos secundarios indeseados, que puede ser debilitantes y, frecuentemente, hacen que los pacientes rechacen el uso de analgésicos opioideos.

Además de los efectos secundarios inducidos por los opioides exógenos, los estudios han sugerido que los opioides endógenas y los receptores opioideos pueden afectar también al tracto gastrointestinal (GI) y pueden estar implicados en la regulación normal de la motilidad intestinal y el transporte mucosal de los fluidos. Así pues, un nivel fisiológico anómalo de opioides endógenos y/o una actividad del receptor opioideo pueden conducir también a la disfunción intestinal. Por ejemplo, pacientes que se han sometido a procedimientos quirúrgicos, especialmente cirugía del abdomen, padecen frecuentemente una disfunción intestinal concreta, denominada íleo postquirúrgico, que puede estar causado por fluctuaciones en los niveles naturales de los opioides. De manera similar, las mujeres que han dado a luz recientemente suelen padecer íleo postparto, que pueden estar causados por fluctuaciones en los niveles naturales de opioides como resultado del estrés de dar a luz. La disfunción gastrointestinal asociada con el íleo postquirúrgico o postparto pueden durar de forma típica de 3 a 5 días, durando algunos casos graves más de una semana. La administración de opioides a un paciente después de la cirugía para tratar el dolor, que es, en la actualidad, una práctica casi universal, puede agravar la disfunción intestinal, retrasando de esta forma la recuperación de la función intestinal normal, prolongar la estancia hospitalaria, y aumentar el coste de la atención médica.

Los antagonistas del receptor opioideo, tales como naloxona, naltrexona, y nalmefeno, se han estudiado como medio de antagonizar los efectos secundarios periféricos indeseables de los opioides. Sin embargo, estos agentes no actúan solamente sobre los receptores opioideos periféricos, sino también sobre los receptores opioideos del sistema nervioso central, revertiendo algunas veces los efectos analgésicos beneficiosos y deseados de los opioides u ocasionando síntomas de abstinencia de los opioides. Los enfoques preferibles para usar en el control de los efectos secundarios inducidos por los opioides incluyen la administración de antagonistas del receptor opioideo de actuación periférica que no atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica.

El antagonista del receptor opioideo μ periférico, la metilnaltrexona, se ha estudiado desde finales de la década de los 70 del siglo XX. Se ha utilizado en pacientes para reducir los efectos secundarios inducidos por los opioides tales como el estreñimiento, prurito, náuseas y retención urinaria (véanse, *por ejemplo,* las patentes de Estados Unidos 5.972.954, 5.102.887, 4.861.781, y 4.719.215; y Yuan y col., Drug and Alcohol Dependence 1998, 52, 161). La forma farmacéutica de la metilnaltrexona utilizada con mayor frecuencia en estos estudios ha sido una solución de metilnaltrexona para inyección intravenosa.

En la patente de Estados Unidos 6.559.158, se explora la dosis de metilnaltrexona para tratar pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona. Se teorizó en la patente 6.559.158, basándose en los estudios de pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona, que los pacientes que tomaban opioides de forma crónica serian sensibles a dosis de metilnaltrexona que anteriormente se consideraban demasiado bajas para ser clínicamente eficaces. (Los pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona tenían adición a opioides, de forma típica, tales como heroína, oxicontina, dilaudid o hidrocona. Tendrían un historial clínico de un tratamiento con una dosis estable de metadona durante al menos 30 días de más o igual a 30 mg/día y, de forma más típica, superiores.) Las dosis bajas de metilnaltrexona se administraron por vía intravenosa. Estas dosis estaban comprendidas entre 0,01 y 0,37 mg/kg, y se notificaron niveles plasmáticos punta promedio de 162 (30-774 ng/ml). Estas dosis intravenosas en pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona indujeron un efecto laxante "inmediato".

La inyección subcutánea de metilnaltrexona se ha explorado y se ha autorizado clínicamente en Estados Unidos para tratar el estreñimiento inducido por opioides en pacientes con enfermedades médicas avanzadas que reciben cuidados paliativos. Se descubrió que la dosis de inyección subcutánea eficaz era de 0,15 o 0,3 mg/kg. Esta dosis no indujo un efecto laxante "inmediato", sino, en su lugar, indujo un efecto laxante en un plazo de 4 horas en un número significativo de pacientes tratados.

Se han realizado intentos de preparar una forma farmacéutica oral de determinados antagonistas opioideos, incluida la metilnaltrexona. En la patente de Estados Unidos 6.419.959, se construye una forma farmacéutica oral de tal forma que libere determinados compuestos "en la totalidad del tracto gastrointestinal". De acuerdo con la patente 6.419.959, los antagonistas opioideos no siempre son adecuados para su administración en una forma de liberación inmediata debido a efectos secundarios limitantes de la dosis. Además, se cree que el estreñimiento inducido por opioides es el resultado de los efectos directos y locales de los opioides sobre los receptores a lo largo de la totalidad del tracto gastrointestinal. Para resolver estos problemas, la patente 6.419.959 sugiere la dosificación de determinados antagonistas opioideos, incluida la metilnaltrexona, en una forma farmacéutica de liberación controlada, suministrando por tanto estos antagonistas a una dosis aceptable de forma local a lo largo de la totalidad del tracto gastrointestinal. Sin embargo, no se notifican datos que se refieran específicamente a la metilnaltrexona.

En la patente de Estados Unidos 6.274.591, se demostró que una metilnaltrexona con revestimiento entérico que prácticamente no liberaba metilnaltrexona en el estómago era más eficaz para antagonizar el retraso oral-cecal ocasionado por la morfina de los que era la metilnaltrexona no revestida. La patente 6.274.591 sugiere y reivindica el suministro de cantidades eficaces de metilnaltrexona usando una dosificación oral que no pase en absoluto por el estómago. Sin embargo, no se notifican datos que se refieran al efecto laxante.

En la patente de Estados Unidos 6.559.158, se exploró una dosis oral de metilnaltrexona para el tratamiento del estreñimiento en pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona (es decir, pacientes que muestran ser muy sensibles a los efectos de la metilnaltrexona). La dosis de metilnaltrexona administrada por vía oral en una cápsula fue de 0,3-3.0 mg/kg. Las cápsulas de metilnaltrexona administradas a estos pacientes indujeron un efecto laxante en los diferentes pacientes analizados, aunque con periodos de tiempo comprendidos entre 1,2 y 24 horas dependiendo de la dosis. La respuesta más rápida se observó en los cuatro pacientes que recibieron 3,0 mg/kg (5,2+/- 4,5 horas, con un intervalo de 1,2-10 horas).
El documento WO 2006/127899 divulga sales de sulfonato de (R)-N-metilnaltrexona en donde el anión es un excipiente anfifílico tal como mesilato, besilato y tosilato.

En consecuencia, existe la necesidad de formulaciones de dosificación oral biodisponibles que comprenden metilnaltrexona.

Sumario de la Invención

Cápsulas que contienen esferoides entéricamente revestidos de una formulación de metilnaltrexona se sometieron a ensayo en pacientes que padecían estreñimiento inducido por opioides. Los pacientes de este estudio recibieron opioides para dolor no procedente de neoplasia. (No había pacientes en tratamiento de mantenimiento crónico con metadona.) Se administraron a los pacientes 300 mg o 450 mg de cápsulas de metilnaltrexona con revestimiento entérico (aproximadamente 4 mg/kg y 6 mg/kg, respectivamente), que eran dosis comprendidas en los intervalos notificados como eficaces en la patente 6.274.591. El nivel plasmático máximo promedio de metilnaltrexona resultado de la dosis de 300 mg fue menor de 10 ng/ml y el nivel plasmático máximo promedio de metilnaltrexona resultado de la dosis de 450 mg fue menor de 20 ng/ml. Inesperadamente, estas preparaciones no fueron eficaces para tratar el estreñimiento inducido por opioides. No indujeron efecto laxante, y no produjeron más movimientos intestinales en los pacientes con respecto a los controles. Esto fue sorprendente, a la vista de las enseñanzas de la técnica.

Basándose en los resultados de las cápsulas de metilnaltrexona con revestimiento entérico, no estaba claro si conseguir un efecto laxante depende de los niveles plasmáticos máximos del fármaco, el momento de conseguir los niveles plasmáticos del fármaco, u otros factores tales como un efecto local. Se realizaron experimentos adicionales y, como resultado, los inventores centraron su atención en el desarrollo de una formulación oral que contiene metilnaltrexona que no estaba revestida entéricamente.

Cápsulas que contenían esferoides de una formulación de metilnaltrexona, pero sin el revestimiento entérico, se sometieron a ensayo en pacientes que recibían opioides para dolor no procedente de neoplasia. Se sometieron a ensayo dosis de 150 mg, 300 mg, 450 mg y 600 mg. Estas dosis dieron como resultado niveles plasmáticos promedio máximos comprendidos entre 15 y 40 ng/ml. Estas cápsulas sin el revestimiento entérico no indujeron efecto laxante, y no produjeron más movimientos intestinales en la población de pacientes con respecto a los controles.

Comprimidos que contenían esferoides de una formulación de metilnaltrexona, sin revestimiento entérico, se sometieron a ensayo en pacientes que recibían opioides para dolor no procedente de neoplasia. Se sometieron a ensayo dosis de 150 mg, 300 mg, 450 mg y 600 mg. Estas dosis dieron como resultado niveles plasmáticos promedio máximos comprendidos entre 7 y 40 ng/ml, análogos a los niveles plasmáticos máximos conseguidos con las cápsulas sin revestimiento. Estos comprimidos sin revestimiento entérico mostraron actividad con significancia estadística a una dosis, pero no indujeron efecto laxante de forma consistente para todas las dosis. Que hubiera actividad con un comprimido, pero no con una cápsula, habría sido sorprendente para el experto en la técnica basándose en la información disponible en el estado de la técnica.

El estado de la técnica no evidencia claramente que hubiera sido necesario crear una metilnaltrexona oral eficaz para tratar el estreñimiento inducido por opioides en pacientes que recibían opioides para el dolor no procedente de neoplasia. Primeramente, el estado de la técnica no evidencia claramente si conseguir un efecto laxante depende de los niveles plasmáticos globales del fármaco, los niveles plasmáticos máximos del fármaco, o el momento de conseguir los niveles plasmáticos del fármaco. En segundo lugar, incluso aunque se estableciera la farmacocinética para conseguir el efecto laxante, la técnica anterior no evidencia claramente una metodología de formulación para controlar de forma predecible la farmacocinética de la metilnaltrexona oral, salvo mediante alteraciones de la dosis y revestimientos. Debido al deseo de mejorar adicionalmente el comportamiento del comprimido no revestido entéricamente, se emprendieron estudios adicionales para desarrollar la formulación.

La metilnaltrexona es hidrófila y bastante soluble en soluciones acuosas. La carga positiva de la amina cuaternaria hace que la metilnaltrexona se absorba mal en el tracto gastrointestinal. En general, menos del 5% de la metilnaltrexona se absorbe en el torrente sanguíneo cuando se administra por vía oral.

Existen muchos enfoques generales posibles para aumentar la absorción de un fármaco administrado por vía oral. Se desconoce, sin embargo, qué enfoque daría como resultado una mejora en la eficacia de la metilnaltrexona oral. Los inventores sometieron a ensayo formulaciones en comprimido, formulaciones en cápsula, formulaciones líquidas, aperturizantes de la unión del hueco, inhibidores de Pgp, agentes de transporte activo, suspensiones oleosas, soluciones efervescentes para liberación rápida, y otras. La mayoría de los enfoques intentados no mejoraron la absorción en los modelos de laboratorio utilizados. De hecho, cuando se sometieron a ensayo en determinados modelos de perro, algunos de los enfoques tuvieron el efecto opuesto al previsto, es decir, la absorción quedaba inhibida para uno o más de los parámetros analizados.

Se investigó que el emparejamiento de iones reducía la carga iónica aparente sobre una molécula. La interacción entre una molécula hidrófila cargada y un contraión anfifílico puede hacer que la molécula hidrófila sea lo suficientemente lipófila para permitir (o aumentar) la solubilidad de la molécula en un disolvente no iónico. Como el emparejamiento de iones aumenta el reparto de la molécula a una fase orgánica, la mayoría del trabajo en este campo se ha dirigido hacia la extracción de moléculas iónicas en disolventes orgánicos, separación de las moléculas mediante cromatografía, reacción de moléculas hidrófilas en disolventes orgánicos, y así sucesivamente. Con respecto a la absorción de fármaco, la mayoría del trabajo se ha limitado a la administración de un fármaco a la piel, ojos, cavidad nasal o cavidad vaginal *(véanse, por ejemplo,* J. Hadgraft, "Skin Deep," European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 58, 291-299, 2004; Quintanar-Guerrero y col., Application of the Ion-Pair Concept to Hydrophilic Substances with Special Emphasis on Peptides," Pharmaceutical Research 14, 119-127, 1997). Se ha notificado muy poco trabajo en el estado de la técnica para mejorar la biodisponibilidad de fármacos administrados por vía oral usando pares iónicos.

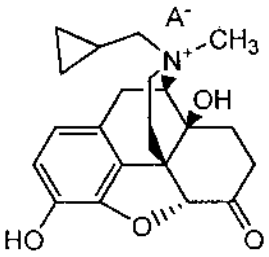
Los inventores postularon que un par iónico entre la metilnaltrexona cargada positivamente y un resto cargado negativamente crearía una "pareja" que es más hidrófoba que el bromuro de metilnaltrexona y mejoraría, por tanto, la absorción de metilnaltrexona en el estómago. Se formaron varios pares iónicos usando metilnaltrexona y aniones. Uno de estos pares iónicos se formó contra metilnaltrexona y dodecil (lauril) sulfato.

Se descubrió, inesperadamente, que metilnaltrexona y un excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable, que forma un par iónico o sal con metilnaltrexona cuando se disuelve en solución, en una forma farmacéutica sólida junto con un disgregante de acción rápida (por ejemplo, un disgregante generador de dióxido de carbono) era eficaz para inducir un efecto laxante.

Aunque sin desear quedar vinculado a ninguna teoría particular, se cree que hay un efecto gástrico local *y* un efecto sistémico, que combina la consecución del efecto laxante cuando se utilizan las formulaciones y las preparaciones de la invención. Dicho efecto doble podría sugerir que el efecto laxante se podría conseguir usando las formulaciones orales de la invención en niveles plasmáticos máximos menores de los demostrados como eficaces para la inyección subcutánea.

La presente invención se refiere a pares iónicos de metilnaltrexona y un excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable, procedimientos para formar dichos pares iónicos, procedimientos para seleccionar dichos pares iónicos, uso de dichos pares iónicos, composiciones que incluyen dichos pares iónicos, formulaciones sólidas orales de metilnaltrexona y un excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable, incluidas formulaciones que contienen un disgregante de acción rápida (por ejemplo, un disgregante efervescentes o productor de dióxido de carbono), así como los procedimientos de usan dichas composiciones y formulaciones de las mismas.

La presente invención se define en las reivindicaciones 1-24. En un aspecto, la presente invención proporciona una sal de metilnaltrexona de la fórmula:



en la que metilnaltrexona es el catión de la sal, y A^- es un anión de un excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable que comprende un grupo alifático C_{4-30} saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, cíclico o acíclico, que está opcionalmente sustituido. La metilnaltrexona es (R)-N-metilnaltrexona como se muestra en la fórmula anterior. El excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable puede ser ácido. En determinadas realizaciones, el excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable tiene un pK_a de 3 o menos. Por ejemplo, el excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable puede incluir un resto sulfato, sulfonato, nitrato, nitrito, fosfato o fosfonato. En una realización, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende un grupo ($-OSO_3^-$). Sin pretender quedar vinculado por teoría particular alguna, dichos grupos químicos funcionales con valores de pK_a igual o menor de 3 permiten que el par iónico permanezca unido entre sí al pH ácido que se encuentra en el estómago. Esto se debe a que la base conjugada del excipiente queda desprotonada y cargada negativamente, y la metilnaltrexona es una amina cuaternaria que está cargada positivamente. El excipiente farmacéuticamente aceptable también incluye una parte hidrófoba. De acuerdo con la invención, la parte hidrófoba es una cadena alifática C_{4-30} ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, cíclica o acíclica, que puede estar opcionalmente sustituida. El excipiente farmacéuticamente aceptable comprende un grupo alifático C_{4-30} saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, cíclico o acíclico, que está opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, se trata de un grupo alquilo C_{4-30} saturado, no ramificado, acíclico, no sustituido. En algunas realizaciones, se trata de un grupo alquilo C_{7-15} saturado, no ramificado, acíclico, no sustituido. En algunas realizaciones, se trata de un grupo n-alquilo C_{12}. En algunas realizaciones, es dodecil (lauril) sulfato. Sin pretender quedar vinculado por teoría alguna, se cree que la cadena alifática convierte al excipiente en anfifílico y de tipo tensioactivo, lo que ayuda al transporte del par iónico a través de la capa de difusión no agitada que reviste la superficie interior del tracto GI, aumentando de esta manera la disponibilidad de la metilnaltrexona para la membrana GI para obtener efectos locales en los sitios del receptor y/o absorción a través de las barreras lipófilas, tales como el revestimiento del tracto GI, *por ejemplo,* el estómago y parte superior del duodeno. En determinadas realizaciones, el par iónico de la metilnaltrexona es una sal que es sólida a temperatura ambiente.

De acuerdo con otro aspecto de la presente divulgación, se proporciona una composición. La composición es la sal o el par iónico anteriormente descrito. La sal o el par iónico puede comprender al menos el 2%, al menos el 5%, al menos el 10%, al menos el 20%, al menos el 30%, al menos el 50%, al menos el 75%, al menos el 90%, al menos el 95% o al menos el 99% de la metilnaltrexona de la composición.
En algunas realizaciones, la composición es una composición farmacéutica. De acuerdo con la invención, se proporciona una composición farmacéutica. La composición contiene (R)-W-metilnaltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la formulación contiene de 10 al 75% de (R)-W-metilnaltrexona basándose en el peso total de la composición.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición para su administración por vía oral. La composición incluye (R)-W-metilnaltrexona y dodecil sulfato de sodio (SDS) como excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable que forma un par iónico o sal con metilnaltrexona cuando se disuelve en solución, aumentando de esta forma el coeficiente de reparto octanol/agua de la metilnaltrexona. Cuando la composición se disuelve en una solución acuosa, la metilnaltrexona tiene un coeficiente de reparto octanol/agua aparente de al menos 0,25 en condiciones ácidas y, en algunas realizaciones, a un pH comprendido entre 1 y 4. Un pH comprendido entre 1 y 4 se utiliza para simular las condiciones fisiológicas del estómago. En determinadas realizaciones, el coeficiente de reparto octanol/agua aparente para la metilnaltrexona es al menos de 0,5, 1,0, 5,0, 10, 20, o 30 a un pH comprendido entre 1 y 4. La presente memoria descriptiva también divulga otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Típicamente, el excipiente farmacéuticamente aceptable tiene un pKa de 3 o menos de tal forma que la base conjugada del excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable siga desprotonada y no se una de forma no covalente a la metilnaltrexona catiónica en las condiciones fisiológicas que se encuentran en el estómago (es decir, una solución a pH ácido).

La composición puede incluir también un disgregante de acción rápida, en la que la composición se disuelve en un plazo de 15 minutos en el estómago. En al menos una realización, al menos el 50% de la metilnaltrexona de la composición se disuelve en 15 minutos. En otras realizaciones, al menos el 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, o incluso el 99% de la metilnaltrexona de la composición se disuelve en 15 minutos. En cualquiera de las realizaciones anteriores, la metilnaltrexona de la composición se puede disolver en un plazo de 10 minutos o incluso en un plazo de 5 minutos. La disolución de la composición en el estómago se puede simular en estudio *in vitro* con un aparato de disolución provisto de paletas a 100 rpm en 900 ml de HCl 0,1 N a 37 ºC. En algunas

realizaciones, el disgregante es un disgregante de acción rápida. En determinadas realizaciones, la composición tiene un perfil de disolución prácticamente similar al representado gráficamente en la *Figura 2.* En algunas realizaciones, el disgregante es un disgregante efervescente (es decir, uno que desprenda un gas). Al crear burbujas de gas dentro de la composición, la composición se descompone más rápidamente liberando de esta forma metilnaltrexona. Se ha descubierto que los disgregantes efervescentes son especialmente útiles para ayudar en la disolución de comprimidos que contienen metilnaltrexona y dodecil sulfato. En determinadas realizaciones, el disgregante es un disgregante efervescente que puede generar dióxido de carbono cuando la composición entra en contacto con un medio acuoso. En cualquiera de las realizaciones, el disgregante efervescente puede ser un bicarbonato o un carbonato. En cualquiera de las realizaciones, el disgregante efervescente puede ser bicarbonato de sodio.

De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona un procedimiento para preparar una formulación de metilnaltrexona. El procedimiento incluye combinar una sal sólida farmacéuticamente aceptable de metilnaltrexona (que no es un par iónico de la metilnaltrexona y un excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable), tal como bromuro o yoduro de metilnaltrexona, con dodecil sulfato de sodio (SDS) como excipiente anfifílico (esto es, no el par iónico entre la metilnaltrexona y el excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable) para formar una mezcla. La mezcla se puede granular por vía húmeda. En determinadas realizaciones, una granulación húmeda de metilnaltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable, al menos un disgregante, al menos un aglutinante, al menos un agente quelante, al menos un agente humectante y, opcionalmente, al menos una carga, se preparan y conforman para obtener una forma farmacéutica sólida. En determinadas realizaciones, una granulación húmeda se forma combinando por vía seca metilnaltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un aglutinante, el excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, un disgregante; y granulando la mezcla seca con una solución de un agente quelante y/o un agente humectante para formar una granulación húmeda. La granulación húmeda se puede secar y molturar, y la granulación seca molturada combinarse con un disgregante adicional (por ejemplo, bicarbonato de sodio) y, opcionalmente, un lubricante y/o un abrillantador, antes de preparar una forma farmacéutica sólida. La presente memoria descriptiva divulga, además, sales sólidas farmacéuticamente aceptables como excipiente anfifílico.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona composiciones para su administración por vía oral que comprenden una sal de la (R)-W-metilnaltrexona y el anión del excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, dodecil sulfato). En algunas realizaciones, las composiciones para su administración por vía oral son formulaciones en comprimido. En algunas realizaciones, las composiciones para su administración por vía oral son formulaciones en cápsula.

En general, las formulaciones para su administración por vía oral comprenden metilnaltrexona, el excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable como se ha descrito anteriormente, y un disgregante y, además opcionalmente comprende uno o más componentes adicionales, tales como, por ejemplo, aglutinantes, transportadores, agentes quelantes, antioxidantes, cargas, lubricantes, agentes humectantes, o combinaciones de los mismos. En cualquiera de las realizaciones anteriores, las formulaciones orales son formulaciones en comprimido. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una forma farmacéutica unitaria que comprende una formulación o composición descrita en el presente documento.

La presente divulgación proporciona también procedimientos para la administración por vía oral de metilnaltrexona en cualquier contexto en el que dicha administración sea deseable. Por ejemplo, las formulaciones son útiles para prevenir, tratar o reducir la gravedad de los efectos secundarios resultantes de la administración de opioides, incluida la inhibición de la motilidad intestinal o la disfunción gastrointestinal (por ejemplo, estreñimiento, constricción del esfínter GI), náuseas, emesis, y prurito. Las composiciones y formulaciones son útiles para su administración a pacientes que reciben tratamiento agudo con opioides (por ejemplo, pacientes que padecen de íleo postquirúrgico o disfunción gastrointestinal como resultado de la administración aguda de opioides). Dichas formulaciones son también útiles para su administración a sujetos que reciben administración crónica de opioides (por ejemplo, pacientes terminales que reciben terapia con opioides (por ejemplo, una paciente de SIDA, una paciente de cáncer, un paciente con una enfermedad cardiovascular); sujetos que reciben terapia con opioides crónica para gestión del dolor; sujetos que reciben terapia con opioides para el mantenimiento de la abstinencia de opioides). En algunas realizaciones, el sujeto está bajo terapia con opioides para gestión del dolor crónico. En otras realizaciones, el sujeto está bajo terapia con opioides para gestión del dolor agudo. En determinadas realizaciones, el dolor es dolor no producido por neoplasia (por ejemplo, dolor de espalda, dolor neuropático, dolor asociado a fibromialgia, artrosis, *etc.).* En determinadas realizaciones, el dolor es un dolor crónico no producido por neoplasia. En determinadas realizaciones, el dolor es un dolor producido por neoplasia. En determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona un procedimiento que comprende la etapa de reducir uno o más efectos secundarios de la terapia con opioides en un sujeto que recibe terapia con opioides que comprende administrar al sujeto una formulación en comprimido proporcionada, tal como se describe en el presente documento. En otras

realizaciones, la presente divulgación proporciona un procedimiento para reducir uno o más efectos de la actividad opioidea endógena en un sujeto (por ejemplo, íleo postparto) que comprende administrar al sujeto una formulación. En algunas realizaciones, el sujeto no es un paciente en tratamiento de mantenimiento con metadona. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el sujeto puede estar en ayunas, o no. En una realización importante, el sujeto ha ayunado durante la noche.

Breve descripción de los dibujos

La *Figura 1* muestra el perfil de disolución de comprimidos y cápsulas de metilnaltrexona en 900 ml de HCl 0,1 N, a 37 grados centígrados, paleta a 100 rpm.

La *Figura 2* muestra el perfil de disolución de comprimidos de metilnaltrexona (150 mg) formulados con dodecil sulfato de sodio y un disgregante efervescente, bicarbonato de sodio (como se describe en el Ejemplo 5), a 37 grados centígrados, paleta a 100 rpm, analizado usando un espectrofotómetro Cary 50

Las *Figuras 3* muestran una gráfica del tiempo y el porcentaje de pacientes que tienen una primera respuesta de efecto laxante en pacientes con dolor crónico debido a neoplasia que reciben una formulación de comprimido SDS con bromuro de (R)-*N*-metilnaltrexona (300 mg o 450 mg) después de 10 horas en ayunas.

La *Figura 4* incluye datos de caracterización de sulfato de MNTX-heptilo. La *Figura 4A* es el espectro de RMN ^{1}H del sulfato de MNTX-heptilo. La *Figura 4B* es un cromatograma HPLC del sulfato de MNTX-heptilo. La *Figura 4C* es el espectro de UV del sulfato de MNTX-heptilo.

La *Figura 5* incluye los datos de caracterización del sulfato de MNTX-heptilo. La *Figura 5A* es el espectro de RMN ^{1}H del MNTX-dodecil sulfato. La *Figura 5B* es un cromatograma HPLC del MNTX-dodecil sulfato. La *Figura 5C* es el espectro de UV del MNTX-dodecil sulfato.

La *Figura 6* incluye los datos de caracterización del MNTX-dodecil sulfato. La *Figura 6A* es el espectro de RMN ^{1}H del MNTX-laurato de sodio. La *Figura 6B* es un cromatograma HPLC del MNTX-laurato de sodio. La *Figura 6C* es el espectro de UV del MNTX-laurato de sodio.

Descripción detallada de determinadas realizaciones de la invención

Definiciones

El término "alifático", tal como se usa en el presente documento, incluye hidrocarburos alifáticos, tanto saturados como insaturados, de cadena lineal (es decir, no ramificados), ramificados, acíclicos, cíclicos, o policíclicos, que están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos funcionales. Como apreciará un experto en la técnica, se pretende que, en el presente documento, "alifático" incluya, pero sin limitación, restos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo. Así pues, tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" incluye grupos alquilo lineales, ramificados y cíclicos. Una convención análoga se aplica a otros términos genéricos tales como "alquenilo", "alquinilo", y similares. Además, tal como se usa en el presente documento, los términos “alquilo", "alquenilo", "alquinilo", y similares abarcan grupos tanto sustituidos como no sustituidos. En determinadas realizaciones, tal como se usa en el presente documento, se utiliza "alquilo inferior" para indicar aquellos grupos alquilo (cíclico, acíclico, sustituido, no sustituido, ramificado o no ramificado) que tiene 1-6 átomos de carbono.

En determinadas realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo utilizados en la invención contienen 1-30 átomos de carbono alifáticos. En determinadas realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo utilizados en la invención contienen 10-30 átomos de carbono alifáticos. En determinadas realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo utilizados en la invención contienen 5-25 átomos de carbono alifáticos. En determinadas realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo utilizados en la invención contienen 5-20 átomos de carbono alifáticos. En determinadas realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo utilizados en la invención contienen 10-20 átomos de carbono alifáticos. En determinadas realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo utilizados en la invención contienen 15-25 átomos de carbono alifáticos. En algunas otras realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo utilizados en la invención contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones adicionales, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo utilizados en la invención contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo utilizados en la invención contienen 1-4 átomos de carbono. Por tanto, los grupos alifáticos ilustrativos incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, restos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, -CH_2-ciclopropilo, vinilo, alilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclobutilo, -CH_2-ciclobutilo, n-pentilo, sec-pentilo, isopentilo, terc-pentilo, ciclopentilo, -CH_2-ciclopentilo, n-hexilo, sec-hexilo, ciclohexilo, -CH_2-ciclohexilo, heptilo, octilo (caprilo), nonilo, decilo (cáprico), undecilo, dodecilo (laurilo), tridecilo, tetradecilo, hexadecilo (cetilo), heptadecilo, octadecilo (estearilo), eicosilo (araquidilo), docosilo, tetracosilo, hexacosilo, octacosilo, triacontilo, y similares, que de nuevo, pueden llevar uno o más sustituyentes.

Algunos ejemplos de sustituyentes de los restos alifáticos anteriormente descritos incluyen, pero no se limitan a un sustituyente alifático; heteroalifático; arilo; heteroarilo; arilalquilo; heteroarilalquilo; alcoxi; ariloxi; heteroalcoxi; heteroariloxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; F; Cl; Br; I; -OH; $-NO_2$; -CN; $-CF_3$; $-CH_2CF_3$; $-CHCl_2$; $-CH_2OH$; $-CH_2CH_2OH$; $-CH_2NH_2$;$-CH_2SO_2CH_3$; $-C(O)R_x$; $-CO_2(R_x)$; $-CON(R_x)_2$; $-OC(O)R_x$; $-OCO_2R_x$; $-OCON(R_x)_2$; $-N(R_x)_2$;$-S(O)_2R_x$; y $-NR_x(CO)R_x$; en la que cada aparición de R_x incluye independientemente, pero sin limitación, sustituyentes alifáticos, heteroalifáticos, arilo, heteroarilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo, en la que cualquiera de los sustituyentes alifático, heteroalifático, arilalquilo, o heteroarilalquilo anteriormente descrito y, en el presente documento, puede estar sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado, ser cíclico o acíclico, y en la que cualquiera de los sustituyentes arilo o heteroarilo anteriormente descrito y, en el presente documento, puede estar sustituido o no sustituido.

El término "anfifílico" tal como se usa en el presente documento para describir una molécula, se refiere a las propiedades hidrófobas e hidrófilas simultáneas de una molécula. Típicamente, las moléculas anfifílicas tienen un grupo polar soluble en agua (por ejemplo, un fosfato, ácido carboxílico, sulfato) unido a un grupo no polar insoluble en agua (por ejemplo, un hidrocarburo). El término anfifílico es sinónimo de anfipático. Los ejemplos de moléculas anfifílicas incluyen el dodecil (lauril) sulfato de sodio, ácidos grasos, fosfolípidos, y sales biliares. Las moléculas anfifílicas pueden estar no cargadas, o ser catiónicas o aniónicas.

Tal como se usa en el presente documento, el término "velocidad de disolución" se refiere a la cantidad de tiempo que tarda un principio activo o composición del mismo (por ejemplo, una sal de metilnaltrexona) en disolverse en un disolvente. La velocidad de disolución puede depender de una variedad de factores que incluyen el mezclado, la temperatura, el pH, el disolvente, el tamaño de partícula, etc. La velocidad de disolución de un fármaco o composición del mismo afecta a la biodisponibilidad del fármaco. En determinadas circunstancias, la velocidad de disolución se utiliza para determinar la disponibilidad del fármaco a partir de las formas farmacéuticas sólidas.

Tal como se usa en el presente documento, una "cantidad eficaz" de un compuesto o composición o formulación farmacéuticamente aceptable puede conseguir un efecto terapéutico y/o profiláctico deseado. En algunas realizaciones, una "cantidad eficaz" es al menos una cantidad mínima de un compuesto, o formulación o composición que contiene un compuesto, que es suficiente para tratar uno o más síntomas de un trastorno o dolencia asociada con la modulación de los receptores opioideos μ periféricos, tales como los efectos secundarios asociados al tratamiento analgésicos con opioides (por ejemplo, disfunción gastrointestinal (por ejemplo, dismotilidad con estreñimiento, *etc.),* náuseas, emesis, *etc.).* En determinadas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto, composición, o formulación que contiene un compuesto, es suficiente para tratar los síntomas asociados con una enfermedad asociada con una actividad anómala de los opioides endógenos o del receptor opioideo μ periféricos (por ejemplo, estreñimiento idiopático, íleus, *etc.).* En algunas realizaciones, el término "cantidad eficaz", tal como se usa con respecto a una cantidad de metilnaltrexona o sal de metilnaltrexona, significa una cantidad de metilnaltrexona o sal de metilnaltrexona suficiente para conseguir un efecto laxante en un paciente.

El término "disgregante efervescente", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un material que produce efervescencia, dando como resultado una disgregación rápida de la forma farmacéutica tras el contacto con un medio acuoso. De forma típica, el disgregante efervescente es una base (por ejemplo, carbonato) que reacciona con un ácido (por ejemplo, HCl en el estómago) para formar dióxido de carbono. Por lo tanto, dichos disgregantes efervescentes incluyen disgregantes productores de dióxido de carbono. Las fuentes de carbonato incluyen, pero sin limitación, sales de carbonato y de bicarbonato tales como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, sesquicarbonato de sodio, glicinocarbonato de sodio, carbonato de L-lisina, carbonato de lisina, y carbonato de calcio. Los disgregantes efervescentes son conocidos en la técnica para conseguir una disgregación rápida de las formas farmacéuticas.

Tal como se usa en el presente documento, el término "lipofilicidad" se refiere a la capacidad de un compuesto para asociarse o disolverse en una grasa, lípido, aceite, o disolvente no polar. La lipofilidad y la hidrofobicidad se pueden usar para describir la misma tendencia de una molécula para disolverse en grasas, aceites, lípidos, y disolventes no polares.

Tal como se usa en el presente documento, el término "revestimiento no funcional" es un revestimiento que no afecta significativamente las características de liberación de uno o más principios activos terapéuticos a partir de una formulación, cuando esta se administra. Los ejemplos de un revestimiento no funcional incluyen un revestimiento de sellado (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa o alcohol polivinílico). En determinadas realizaciones, un revestimiento no funcional es un revestimiento de pulido o un revestimiento de sellado.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "dolor no producido por una neoplasia" se refiere a un "dolor no producido por cáncer".

La expresión "coeficiente de reparto aparente", tal como se usa en el presente documento, se refiere al cociente de concentración de un compuesto en cualquier forma en las dos fases de una mezcla de dos

disolventes inmiscibles, en el equilibrio. En determinadas realizaciones, los dos disolventes inmiscibles son octanol y agua. El coeficiente de reparto aparente se puede determinar en diferentes condiciones, por ejemplo, la temperatura, el pH, la concentración, etc. Se ha descubierto que los coeficientes de reparto aparentes son de utilidad para estimar la distribución de los compuestos en el organismo. Coeficientes de reparto aparentes más altos denotan un compuesto más hidrófobo (más lipófilo), mientras que coeficientes de reparto aparentes más bajos denotan un compuesto hidrófilo. El coeficiente de reparto aparente de un compuesto se puede determinar según procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, en la U.S. Pharmacopeia. El coeficiente de reparto aparente se puede determinar mediante el procedimiento utilizado para determinar los coeficientes de reparto aparentes de del dodecil sulfato de metilnaltrexona y del heptilsulfato de metilnaltrexona en los Ejemplos.

El término "sujeto", tal como se usa en el presente documento, significa un mamífero, e incluye sujetos humanos y animales, tales como animales domésticos (por ejemplo, caballos, perros, gatos, etc.) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratones, ratas, perros, chimpancés, simios, etc.).

Los términos "padece" o "que padece", tal como se usa en el presente documento, se refieren a una o más dolencias con las que se ha diagnosticado a un paciente, o que se sospecha que tiene.

El término "esferoide", tal como se usa en el presente documento, tiene su significado entendido en la materia, que significa un material en forma de partículas prácticamente esféricas. En muchas realizaciones, los esferoides preparados o utilizados de acuerdo con la presente invención tienen un tamaño comprendido en el intervalo de 1-1500 micrómetros. En algunas realizaciones, dichos esferoides tienen un tamaño comprendido en el intervalo de 20-1500 micrómetros. En algunas realizaciones, dichos esferoides tienen un tamaño comprendido en el intervalo de 20-1000 micrómetros. En algunas realizaciones, dichos esferoides tienen un tamaño comprendido en el intervalo de 20-500 micrómetros. En algunas realizaciones, dichos esferoides tienen un tamaño comprendido en el intervalo de 20-300 micrómetros. En determinadas realizaciones, los esferoides tienen un intervalo de tamaño en el que al menos el 80% de los esferoides están comprendidos en el intervalo de 20-325 micrómetros. En algunas realizaciones, los esferoides tienen un intervalo de tamaño en el que al menos el 50% de los esferoides están comprendidos en el intervalo de 45-120 micrómetros.

Los términos "tratar" o "que trata", tal como se usa en el presente documento, se refieren a aliviar de forma parcial o completa, inhibir, retrasar el inicio de, reducir la incidencia de, mejorar y/o aliviar un trastorno o dolencia, o uno o más síntomas del trastorno, enfermedad o dolencia.

"Principio terapéuticamente activo" o "principio activo" se refiere a una sustancia, incluida una sustancia biológicamente activa, que es útil para terapia (por ejemplo, terapia para seres humanos, terapia veterinaria), incluyendo el tratamiento profiláctico y terapéutico. Los principios terapéuticamente activos incluyen moléculas orgánicas que son compuestos farmacéuticos, péptidos, proteínas, carbohidratos, monosacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, nucleoproteínas, mucoproteínas, lipoproteínas, polipéptidos o proteínas sintéticas, moléculas pequeñas unidas a una proteína, glicoproteínas, esteroides, ácidos nucleicos, ADN, ARN, nucleótidos, nucleósidos, oligonucleótidos, oligonucleótidos de sentido contrario, lípido, hormonas y vitaminas. Los agentes terapéuticamente activos incluyen cualquier sustancia usada como medicina para el tratamiento, la prevención, el retraso, la reducción o la mejora de una enfermedad, dolencia o trastorno. Entre los agentes terapéuticamente activos de utilidad en las formulaciones de la presente invención están los compuestos antagonistas del receptor opioideo, compuestos opioides analgésicos, y similares. Se proporciona más adelante una descripción detallada de los compuestos útiles como agentes terapéuticamente activos. Un agente terapéuticamente activo incluye un compuesto que aumenta el efecto o la eficacia de un segundo compuesto, por ejemplo, mejorando la potencia o reduciendo los efectos adversos de un segundo compuesto.

La expresión "forma farmacéutica unitaria" tal como se usa en el presente documento se refiere a una unidad físicamente discreta de una formulación proporcionada adecuada para el sujeto que se va a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de la formulación proporcionada se decidirá por el médico a cargo del tratamiento, dentro del alcance del buen criterio médico. El nivel específico de dosificación eficaz para cualquier sujeto a u organismo concreto dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno que se esté tratando y la severidad del trastorno; la actividad del principio activo específico utilizado; la formulación específica utilizada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la alimentación del sujeto; el momento de administración, y la velocidad de excreción del principio activo específico utilizado; duración del tratamiento; fármacos y/o terapias adicionales utilizadas combinadas o coincidentes con el uno o más compuestos específicos empleados; y factores similares bien conocidos en la técnica médica.

El término "pK_a," tal como se usa en el presente documento, se refiere al $-\log_{10}K_a$, en la que K_a es la constante de disociación ácida. El pK_a mide la fortaleza de un ácido en solución, sobre una escala logarítmica. La constante de disociación ácida, K_a, es la constante del equilibrio de disociación de un compuesto en un protón y su base conjugada, que de forma simbólica se escribe como:

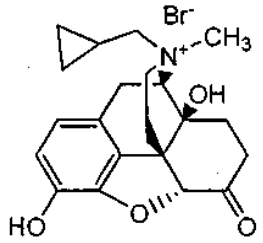
$$HA \rightleftarrows A^- + H^+.$$

Composiciones y formulaciones de metilnaltrexona

Tal como se usa en el presente documento, metilnaltrexona se refiere a (R)-*N*-metilnaltrexona. (R)-*N*-metilnaltrexona, un antagonista del receptor opioideo μ de acción periférica, se ha estudiado y utilizado para tratar la disfunción intestinal en pacientes a los que se administran opioides. De manera sorprendente, las preparaciones entéricamente revestidas de metilnaltrexona no demuestran consistentemente un efecto sustancial para tratar el estreñimiento inducido por opioides. A diferencia de las sugerencias de la técnica anterior relativas a la metilnaltrexona por vía oral, las concentraciones locales de metilnaltrexona en el tracto intestinal alejadas del estómago no son eficaces para inducir un efecto laxante y tratar el estreñimiento.

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona una composición que comprende metilnaltrexona y dodecil sulfato de sodio como excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que la composición en solución proporciona un coeficiente de reparto octanol/agua aparente para la metilnaltrexona de al menos 0,25 en condiciones ácidas, en determinadas realizaciones a un pH de entre 1 y 4. En algunas realizaciones, dichas composiciones se formulan para su administración por vía oral. En algunas realizaciones, una composición para su administración por vía oral se formula como un comprimido. La metilnaltrexona para su uso en dichas composiciones y formulaciones puede estar en cualquiera de una variedad de formas. Por ejemplo, las formas de metilnaltrexona adecuadas para su uso en las composiciones y formulaciones de la invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, polimorfos (es decir, formas cristalinas), co-cristales, hidratos, solvatos, y similares. Se puede usar cualquier forma de metilnaltrexona en las composiciones o formulaciones, pero la forma debería permitir el emparejamiento de iones con el excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones, y formulaciones de las mismas, comprenden una sal de fórmula I:

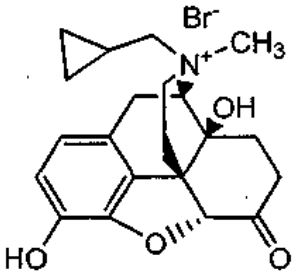


en la que A^- es un anión adecuado. En determinadas realizaciones, A^- es el anión de un ácido de Brönsted. Los ácidos de Brönsted ilustrativos incluyen haluros de halógeno, ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico. En determinadas realizaciones, A^- es cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro, sulfato, bisulfato, tartrato, nitrato, citrato, bitartrato, carbonato, fosfato, malato, maleato, fumarato sulfonato, metilsulfonato, formiato, carboxilato, sulfato, sal de metilsulfato o de succinato. En determinadas realizaciones, A^- es trifluoroacetato. En determinadas realizaciones, A^- es bromuro. En determinadas realizaciones, A^- es un anión de un excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable. Este anión es dodecil sulfato. La presente memoria descriptiva divulga además determinadas realizaciones, en la que A^- es un excipiente anfifílico ácido farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, el excipiente farmacéuticamente aceptable tiene un pK_a de 3 o menos. En determinadas realizaciones, el excipiente farmacéuticamente aceptable tiene un pK_a de 2 o menos. En determinadas realizaciones, el excipiente farmacéuticamente aceptable has a pK_a entre 1 y 2. En determinadas realizaciones, el excipiente farmacéuticamente aceptable tiene un pK_a de 1 o menos. En determinadas realizaciones, el anión del excipiente farmacéuticamente aceptable incluye un resto sulfato, sulfonato, fosfato, fosfonato, nitrato o nitrito. En determinadas realizaciones, el anión del excipiente farmacéuticamente aceptable incluye un grupo sulfato ($-OSO_3^-$). En determinadas realizaciones, el anión es butilsulfato, pentilsulfato, hexilsulfato, heptilsulfato, octilsulfato, nonilsulfato, decilsulfato, undecilsulfato, dodecil sulfato, tridecilsulfato, tetradecilsulfato, pentadecilsulfato, hexadecilsulfato, heptadecilsulfato, octadecilsulfato, eicosilsulfato, docosilsulfato, tetracosilsulfato, hexacosilsulfato, octacosilsulfato y triacontilsulfato.

La metilnaltrexona en la composición o formulación de la presente invención puede tener múltiples aniones (por ejemplo, bromuro y dodecil (lauril) sulfato) asociado con la misma.

Las composiciones, y formulaciones, de la invención, comprenden bromuro de (*R*)-*N*-metilnaltrexona. El bromuro de (*R*)-*N*-metilnaltrexona, que también se conoce como "MNTX" y se describe en la publicación de solicitud de patente internacional PCT con número de publicación WO 2006/127899. El nombre químico del (*R*)-*N*-metilnaltrexona es metobromuro de (R)-*N*-(ciclopropilmetil) noroximorfona. El bromuro de (*R*)-*N*-metilnaltrexona tiene la fórmula molecular $C_{21}H_{26}NO_4Br$ y un peso molecular de 436,36 g/mol. El bromuro de

(*R*)-*N*-metilnaltrexona tiene la siguiente estructura:



Bromuro de (*R*)-*N*-metilnaltrexona

donde el compuesto está en la configuración (*R*) con respecto al nitrógeno cuaternario. En determinadas realizaciones de la presente invención, al menos el 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,85%, 99.9%, o 99.95% del compuesto está en la configuración (*R*) con respecto al nitrógeno. Los procedimientos para determinar la cantidad de bromuro de (*R*)-*N*-metilnaltrexona, presente en una muestra, en comparó con la cantidad de bromuro de (*S*)-*N*-metilnaltrexona presente en la misma muestra, se describen detalladamente en el documento WO 2006/127899. En otras realizaciones, la metilnaltrexona contiene un 0,15%, un 0,10% o menos de bromuro de (*S*)-*N*-metilnaltrexona.

La composición de la presente invención, o formulación de la misma, comprende del 10% al 75%, del 25% al 55%, el 40%, o hasta el 50% del catión (*R*)-*N*-metilnaltrexona, basándose en el peso total de la formulación. En determinadas realizaciones, una composición, o formulación de la misma, proporcionada, comprende desde el 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, o 75% del catión (*R*)-*N*-metilnaltrexona, basándose en el peso total de la composición o formulación dada. Se entenderá que el catión (*R*)-*N*-metilnaltrexona y el anión SDS del excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable pueden existir en la composición como un par iónico o pueden existir como sales separadas emparejadas con otros contraiones tales como bromuro y sodio, o mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, una composición, o formulación de la misma, comprende del 7% al 75%, 25% al 55%, o 40% al 50% de catión (*R*)-*N*-metilnaltrexona y el anión dodecil sulfato, basándose en el peso total de la composición o formulación. En determinadas realizaciones, una composición, o formulación de la misma, comprende el 7%, 8%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, o el 75% del catión (*R*)-*N*-metilnaltrexona y anión dodecil sulfato, basándose en el peso total de la composición o formulación.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (*R*)-*N*-metilnaltrexona y SDS como excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable. El excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable aumenta la lipofilia de la composición, permitiendo de esta forma aumentar el transporte a través de la capa de difusión no agitada del tracto GI, dando como resultado un aumento de la permeación a través de las membranas biológicas. En determinadas realizaciones, el excipiente aumenta la lipofilia del fármaco. En determinadas realizaciones, el excipiente es un tensioactivo. En algunas realizaciones, el excipiente es un tensioactivo aniónico. En determinadas realizaciones, el excipiente es un tensioactivo aniónico que forma un par iónico o sal con la metilnaltrexona cargada positivamente. Dichos tensioactivos aniónicos son conocidos en la técnica y se caracterizan normalmente por tener un extremo lipófilo y una parte aniónica. El excipiente de la composición de la presente invención es dodecil (lauril) sulfato de sodio. La presente memoria descriptiva divulga además fosfatos alifáticos, ácidos grasos, y sales y derivados de los mismos como excipientes anfifílicos farmacéuticamente aceptables.

Como medida de la lipofilia del par iónico resultante, una solución de la composición proporciona un coeficiente de reparto octanol/agua aparente para la metilnaltrexona de al menos 0,25 a un pH entre 1 y 4. El coeficiente de reparto octanol/agua aparente, tal como se usa en el presente documento, se determina a temperatura ambiente a una concentración de aproximadamente 0,5 mg/ml. Los procedimientos ilustrativos para la determinación del coeficiente de reparto octanol/agua aparente para las sales de metilnaltrexona se describe en los ejemplos siguientes.

Un excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable especialmente útil incluye aquellos que aumentan la absorción oral de metilnaltrexona. En determinadas realizaciones, el excipiente aumenta la absorción de metilnaltrexona en el estómago. En determinadas realizaciones, el excipiente aumenta la capacidad de la metilnaltrexona para atravesar las barreras lipófilas. En determinadas realizaciones, el excipiente aumenta la lipofilia de la metilnaltrexona formando un par iónico con la metilnaltrexona catiónica. El emparejamiento de iones aumenta el reparto de la metilnaltrexona en una fase orgánica, tal como una bicapa lipídica. En determinadas realizaciones, el excipiente forma un par iónico con la metilnaltrexona de tal forma que, cuando la composición está en solución, la metilnaltrexona tiene un coeficiente de reparto octanol/agua aparente de al menos 0,25 a un pH entre 1 y 4. En determinadas realizaciones, el coeficiente de reparto octanol/agua aparente de al menos 0,5 a un pH entre 1 y 4. En determinadas realizaciones, el coeficiente de reparto octanol/agua aparente de al menos 0,75 a un pH entre 1 y 4. En determinadas realizaciones, el coeficiente de

reparto octanol/agua aparente de al menos 1,0 a un pH entre 1 y 4. En determinadas realizaciones, el coeficiente de reparto octanol/agua aparente de al menos 10 a un pH entre 1 y 4. En determinadas realizaciones, el coeficiente de reparto octanol/agua aparente de al menos 15 a un pH entre 1 y 4. En determinadas realizaciones, el coeficiente de reparto octanol/agua aparente de al menos 20 a un pH entre 1 y 4. En determinadas realizaciones, el coeficiente de reparto octanol/agua aparente de al menos 25 a un pH entre 1 y 4. En determinadas realizaciones, el coeficiente de reparto octanol/agua aparente de al menos 30 a un pH entre 1 y 4.

Tal como se usa en el presente documento, el término "sulfato alifático" se refiere a un compuesto que tiene un resto sulfato en un extremo y una cola alifática, que es recta o ramificada, y saturada o insaturada. La cola alifática puede estar sustituida, y puede incluir también grupos cíclicos. En algunas realizaciones, la cola alifática es un grupo C_4 a C_{30}. En determinadas realizaciones, la cola alifática es un grupo C_7 a C_{20}. En determinadas realizaciones, la cola alifática es un grupo C_{10} a C_{20}. En determinadas realizaciones, la cola alifática es un grupo alifático C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, o C_{15}. En determinadas realizaciones, el grupo alifático es un grupo *n*-alquilo, que está saturado, no ramificado y no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo alifático es un *n*-alquilo C_7-C_{20}. En determinadas realizaciones, el grupo alifático es un *n*-alquilo C_{10}-C_{15}.

En determinadas realizaciones, el excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable es un compuesto de fórmula:

$$R^1\text{-}OSO_2OH$$

o una sal del mismo, en la que R^1 es un grupo alifático $C_{4\text{-}30}$ que está saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, y cíclico o acíclico, y el grupo alifático está opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno o hidroxilo. En determinadas realizaciones, cada R^1 es un grupo alifático $C_{4\text{-}10}$. En determinadas realizaciones, cada R^1 es un grupo alifático $C_{10\text{-}15}$. En determinadas realizaciones, cada R^1 es un grupo alifático $C_{15\text{-}20}$. En determinadas realizaciones, cada R^1 es un grupo alifático $C_{20\text{-}30}$. En determinadas realizaciones, R^1 está insaturado. En determinadas realizaciones, R^1 está saturado. En determinadas realizaciones, R^1 está no ramificado. En determinadas realizaciones, R^1 está ramificado. En determinadas realizaciones, R^1 está sustituido. En determinadas realizaciones, R^1 está no sustituido. En determinadas realizaciones, R^1 está saturado, no ramificado y no sustituido. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo $C_{4\text{-}30}$. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo $C_{5\text{-}15}$. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo $C_{5\text{-}10}$. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo $C_{10\text{-}15}$. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_6. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_7. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_8. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_9. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_{10}. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_{11}. En algunas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_{12}. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_{13}. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_{14}. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_{15}. En determinadas realizaciones, el excipientes es una forma de sal sódica.

En determinadas realizaciones, el excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable es un compuesto de fórmula:

$$R^1\text{-}SO_2OH$$

o una sal del mismo, en la que R^1 es un grupo alifático $C_{4\text{-}30}$ que está saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, y cíclico o acíclico, y el grupo alifático está opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno o hidroxilo. En determinadas realizaciones, cada R^1 es un grupo alifático $C_{4\text{-}10}$. En determinadas realizaciones, cada R^1 es un grupo alifático $C_{10\text{-}15}$. En determinadas realizaciones, cada R^1 es un grupo alifático $C_{15\text{-}20}$. En determinadas realizaciones, cada R^1 es un grupo alifático $C_{20\text{-}30}$. En determinadas realizaciones, R^1 está insaturado. En determinadas realizaciones, R^1 está saturado. En determinadas realizaciones, R^1 está no ramificado. En determinadas realizaciones, R^1 está ramificado. En determinadas realizaciones, R1 está sustituido. En determinadas realizaciones, R^1 está no sustituido. En determinadas realizaciones, R^1 está saturado, no ramificado y no sustituido. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo $C_{4\text{-}30}$. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo $C_{5\text{-}15}$. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo $C_{5\text{-}10}$. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo $C_{10\text{-}15}$. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_6. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_7. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_8. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_9. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_{10}. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_{11}. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_{12}. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_{13}. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_{14}. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_{15}. En determinadas realizaciones, el excipientes es una forma de sal sódica.

En determinadas realizaciones, el excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable es un compuesto de fórmula:

$$R^1\text{-}P(O)_2OH$$

o una sal del mismo, en la que R^1 es un grupo alifático $C_{4\text{-}30}$ que está saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, y cíclico o acíclico, y el grupo alifático está opcionalmente sustituido con uno o más grupos

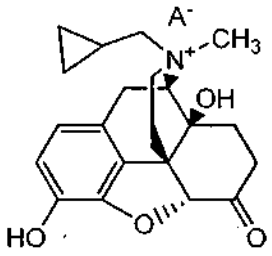
halógeno o hidroxilo. En determinadas realizaciones, cada R^1 es un grupo alifático C_{4-10}. En determinadas realizaciones, cada R^1 es un grupo alifático C_{10-15}. En determinadas realizaciones, cada R^1 es un grupo alifático C_{15-20}. En determinadas realizaciones, cada R^1 es un grupo alifático C_{20-30}. En determinadas realizaciones, R^1 está insaturado. En determinadas realizaciones, R^1 está saturado. En determinadas realizaciones, R^1 está no ramificado. En determinadas realizaciones, R^1 está ramificado. En determinadas realizaciones, R1 está sustituido. En determinadas realizaciones, R^1 está no sustituido. En determinadas realizaciones, R^1 está saturado, no ramificado y no sustituido. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_{4-30}. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_{5-15}. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_{5-10}. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_{10-15}. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_6. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_7. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_8. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_9. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_{10}. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_{11}. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_{12}. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_{13}. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_{14}. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_{15}. En determinadas realizaciones, el excipientes es una forma de sal sódica.

En determinadas realizaciones, el excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable es un compuesto de fórmula:

$$R^1\text{-}OP(O)_2OH$$

o una sal del mismo, en la que R^1 es un grupo alifático C_{4-30} que está saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, y cíclico o acíclico, y el grupo alifático está opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno o hidroxilo. En determinadas realizaciones, cada R^1 es un grupo alifático C_{4-10}. En determinadas realizaciones, cada R^1 es un grupo alifático C_{10-15}. En determinadas realizaciones, cada R^1 es un grupo alifático C_{15-20}. En determinadas realizaciones, cada R^1 es un grupo alifático C_{20-30}. En determinadas realizaciones, R^1 está insaturado. En determinadas realizaciones, R^1 está saturado. En determinadas realizaciones, R^1 está no ramificado. En determinadas realizaciones, R^1 está ramificado. En determinadas realizaciones, R1 está sustituido. En determinadas realizaciones, R^1 está no sustituido. En determinadas realizaciones, R^1 está saturado, no ramificado y no sustituido. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_{4-30}. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_{5-15}. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_{5-10}. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_{10-15}. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_6. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_7. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_8. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_9. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_{10}. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_{11}. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_{12}. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_{13}. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_{14}. En determinadas realizaciones, R^1 es *n*-alquilo C_{15}. En determinadas realizaciones, el excipientes es una forma de sal sódica.

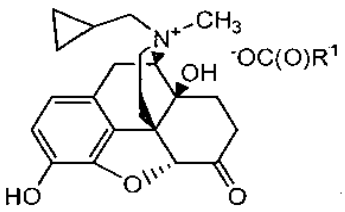
El experto en la técnica reconocerá que la metilnaltrexona puede formar un par iónico o sal con un excipiente anfifílico aniónico farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II:



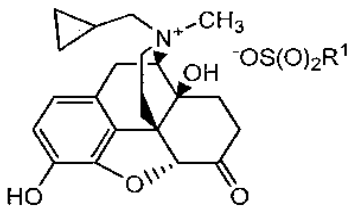
II

en la que A^- es un excipiente anfifílico aniónico farmacéuticamente aceptable.

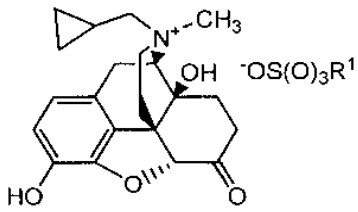
En algunos aspectos, la metilnaltrexona puede formar un par iónico con cualquiera de las fórmulas R^1-COOH, R^1-SO_2OH, R^1-OSO_2OH, R^1-$P(O)_2OH$, R^1-$OP(O)_2OH$, o una sal correspondiente, tal como se describe en el presente documento. Así pues, de acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de la fórmula **II**, fórmula **IV**, fórmula **V**, fórmula **VI**, o fórmula **VII**:



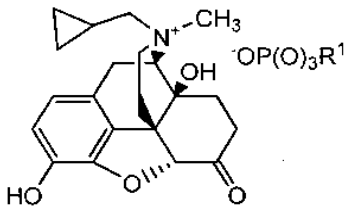
III



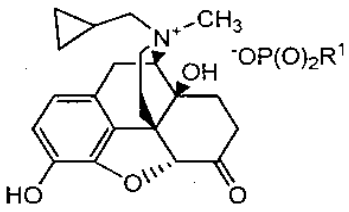
IV



V



VI



VII

en la que R^1 es un grupo alifático C_{4-30} que está saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, y cíclico o acíclico, y el grupo alifático está opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno o hidroxilo.

En algunas realizaciones, el excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable es dodecil (lauril) sulfato de sodio (también conocido como SDS o SLS), heptilsulfato de sodio, heptilsulfonato de sodio, perfluorooctanesulfonato (PFOS), y similares.

En algunas realizaciones se proporcionan composiciones, *es decir,* composiciones farmacéuticas que comprenden metilnaltrexona y dodecil (lauril) sulfato de sodio (también conocido como SDS o SLS).

En algunas realizaciones, una composición, o formulación de la misma, proporcionada, comprende del 5% al 80% del excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable, basándose en el peso total de la composición, o formulación de la misma. En determinadas realizaciones, en la composición o formulación se usa del 5% al 25% de excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, una composición, o formulación de la misma, proporcionada, comprende un 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, u 80% del excipiente, basándose en el peso total de la composición, o formulación de la misma.

Algunos excipientes anfifílicos farmacéuticamente aceptables y sus correspondientes pares iónicos con metilnaltrexona son menos solubles, en comparación con el bromuro de metilnaltrexona en un ambiente acuoso. En determinadas realizaciones, por lo tanto, la presente invención proporciona una composición o formulación que comprende metilnaltrexona, o una sal de la misma, un excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable, y un disgregante. La incorporación de un disgregante de acción rápida adecuado en las composiciones o formulaciones facilita la rotura de los comprimidos u otras formas farmacéuticas sólidas, en particular, la rotura rápida de comprimidos u otras formas farmacéuticas sólidas en el estómago. Así pues, la inclusión de disgregantes de acción rápida es deseable en formas farmacéuticas sólidas, tales como comprimidos, que contienen principio activo. La cantidad de disgregante variará dependiendo del tipo y cantidad del excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable (y, opcionalmente, otros ingredientes). Los expertos en la materia sabrán cómo fabricar una forma farmacéutica sólida que se disuelva en el estómago según los parámetros anteriormente descritos. Existen modelos *in vitro* para realizar dichas determinaciones, tales como el ensayo de disolución de la United States Pharmacopeia (USP), el ensayo de disgregación USP, etc. En algunas realizaciones, al menos el 50% de la metilnaltrexona de la composición se disuelve en 15 minutos. En otras realizaciones, al menos el 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, o incluso el 99% de la metilnaltrexona

de la composición se disuelve en 15 minutos. En algunas realizaciones, las cantidades de metilnaltrexona indicadas anteriormente se disuelven en 10 minutos, o incluso en 5 minutos. Tal como se usa en el presente documento, por disolver un determinado porcentaje en el estómago dentro de un periodo de tiempo concreto, se entiende el porcentaje de la metilnaltrexona, como catión o como sal tal como un par iónico, en la composición que se convertirá dé un sólido en una solución cuando la composición se introduce en 900 ml de HCl 1 N HCl a 37 ºC, paleta a 100 rpm.

Los disgregantes adecuados son conocidos en la técnica e incluyen, pero sin limitación, agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, crospovidona (PVP reticulado), carboximetil almidón de sodio (glicolato de almidón-sodio), carboximetilcelulosa de sodio reticulada (croscarmelosa), almidón pregelatinizado (almidón 1500), almidón microcristalino, almidón insoluble en agua, carboximetilcelulosa de calcio, silicato de aluminio y magnesio (Veegum), y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el disgregante es crospovidona. En determinadas realizaciones, el disgregante es un disgregante efervescente. Los disgregantes efervescentes pueden generar dióxido de carbono en un medio acuoso, especialmente en un medio acuoso ácido tal como el contenido del estómago. En determinadas realizaciones, el disgregante es un bicarbonato, tal como bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$) o bicarbonato de potasio ($KHCO_3$). En determinadas realizaciones, el disgregante es un carbonato. En determinadas realizaciones, el disgregante es carbonato de sodio (Na_2CO_3). En determinadas realizaciones, el disgregante es carbonato de calcio ($CaCO_3$). En determinadas realizaciones, la composición o formulación comprende al menos dos disgregantes. Por ejemplo, la composición o formulación puede incluir un disgregante efervescente y un disgregante que no sea efervescente. En determinadas realizaciones, la composición o formulación comprende bicarbonato de sodio y crospovidona como disgregantes. En algunas realizaciones, las formulaciones proporcionadas comprenden del 1% al 25%, del 1% al 15%, 1% al 10%, o 2% al 5%, de disgregante, basándose en el peso total de la formulación. En algunas realizaciones, las formulaciones proporcionadas comprenden el 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 7%, 8%, 10%, 12%, o 15% de disgregante, basándose en el peso total de la formulación. En determinadas realizaciones, la composición o formulación incluye un material y/o revestimiento que retarda o previene la disolución de la forma farmacéutica sólida en la cavidad oral. Preferentemente, la forma farmacéutica se descompone o se disgrega rápidamente en el estómago, no en la cavidad oral.

De acuerdo con la reivindicación 22, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar una formulación de metilnatrexona que comprende además componentes adicionales. En determinadas realizaciones, una composición se formula en un comprimido que comprende además uno o más componentes adicionales, tales como, por ejemplo, aglutinantes, transportadores, disgregantes, agentes quelantes, antioxidantes, cargas, agentes humectantes, lubricantes, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, una composición se formula en un comprimido que comprende además un antioxidante y uno o más componentes, tales como, por ejemplo, aglutinantes, transportadores, agentes quelantes, cargas, agentes humectantes, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, una composición se formula en un comprimido que comprende además un disgregante y uno o más componentes, tales como, por ejemplo, aglutinantes, transportadores, agentes quelantes, antioxidantes, cargas, agentes humectantes, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, una composición se formula en un comprimido que comprende además un antioxidante, un disgregante, y uno o más componentes, tales como, por ejemplo, aglutinantes, transportadores, agentes quelantes, cargas, agentes humectantes, o combinaciones de los mismos. Dichos componentes adicionales se describen con más detalle en el presente documento, *más adelante.*

En determinadas realizaciones, las formulaciones farmacéuticamente aceptables obtenidas de acuerdo con el procedimiento de la presente invención se proporcionan como comprimidos que comprenden una composición que comprende (*R*)-*N*-metilnaltrexona y SDS como excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable, y al menos un disgregante, y al menos un aglutinante, al menos un agente quelante, y al menos un agente humectante. En alguna de dichas realizaciones, dichos comprimidos comprenden una composición que comprende metilnaltrexona y SDS como excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable, un aglutinante, un agente quelante, un disgregante, y un agente humectante. En determinadas realizaciones, dichos comprimidos comprenden una composición que comprende metilnaltrexona y SDS como excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable, un antioxidante, y uno o más de un aglutinante, un agente quelante, un disgregante, y un agente humectante. De acuerdo con algunas realizaciones, las formulaciones proporcionadas comprenden comprimidos que tienen un revestimiento no funcional. En algunas realizaciones, las formulaciones proporcionadas comprenden además un antioxidante.

El experto en la técnica apreciará rápidamente que, en algunos casos, un componente particular encajaría adecuadamente en más de una categoría. Además, como se apreciará, el mismo componente puede realizar a veces diferentes funciones, o puede realizar más de una función, en el contexto de una formulación en particular, por ejemplo, dependiendo de la cantidad del ingrediente y/o de la presencia de otros ingredientes y/o uno o más principios activos.

Los agentes mojantes son bien conocidos en la técnica, y normalmente facilitan la interacción entre un principio activo, tal como uno que sea hidrófobo, con las moléculas de agua del ambiente acuoso circundante.

Los agentes mojantes ilustrativos incluyen agentes poloxámero, éteres polioxietilenados, ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietilenados, ésteres de ácidos grasos polioxietilenados, ésteres de ácido graso de polietilenglicol, aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado, éter de alquilo polioxietilenado, polisorbatos, tales como polisorbato 80, alcohol cetílico, ésteres de glicerilo de ácido graso (por ejemplo, triacetina, monoestearato de glicerol, y similares), estearato de polioximetileno, dodecil sulfato de sodio, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de sacarosa de ácido graso, cloruro de benzalconio, aceite de ricino polietoxilado, y docusato de sodio, y similares, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los comprimidos proporcionados comprenden del 1% al 25% de agente humectante, basándose en el peso total de los comprimidos. En algunas realizaciones, los comprimidos proporcionados comprenden el 1%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, o 20% de agente humectante, basándose en el peso total de los comprimidos dados.

En determinadas realizaciones, un agente humectante es un polisorbato. En algunas realizaciones, un agente humectante es polisorbato 80, también conocido como Tween 80, y disponible de Sigma-Aldrich, entre otras fuentes. En algunas realizaciones, los comprimidos proporcionados comprenden del 1% al 25% de polisorbato 80, del 1% al 5%, del 2% al 5%, 3%, o al 4%, basándose en el peso total de los comprimidos dados. En determinadas realizaciones, los comprimidos proporcionados comprenden el 1%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, o 20% de polisorbato 80, basándose en el peso total de los comprimidos dados. Sin pretender quedar vinculado a ninguna teoría particular, el polisorbato 80 también puede actuar como un potenciador de la absorción. Adicionalmente, sin desear quedar vinculado a ninguna teoría particular, el polisorbato 80 puede facilitar el adelgazamiento de la capa de moco creada en el tracto gastrointestinal de forma que la metilnaltrexona remanente en la capa de moco se libera más rápidamente para una absorción rápida.

La adición de uno o más agentes quelantes puede ser especialmente útil en formulaciones que incluyen metilnaltrexona, y dichos agentes pueden proporcionar protección de la degradación catalizada por metales y/o de la precipitación de la metilnaltrexona. Los agentes quelantes adecuados son conocidos de los expertos en la materia, e incluyen cualquier agente quelante farmacéuticamente aceptable. Los agentes quelantes habituales incluyen, pero no se limitan a, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y derivados del mismo, ácido etilenglicol-bis-(2-aminoetil)-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA) y derivados del mismo, ácido dietilentriaminapentaacético (DTPA) y derivados del mismo, N,N-bis(carboximetil)glicina (NTA) y derivados de la misma, ácido nitrilotriacético y derivados del mismo, ácido cítrico y derivados del mismo, niacinamida y derivados de la misma, y desoxicolato de sodio, y derivados del mismo.

En algunas realizaciones, el agente quelante se selecciona del grupo que consiste en EDTA o derivados del mismo. En algunas realizaciones, el agente quelante se selecciona del grupo que consiste en EDTA calcio disódico, EDTA diamónico, EDTA dipotásico, EDTA disódico, TEA-EDTA, EDTA tetrasódico, EDTA tripotásico, EDTA trisódico, HEDTA, y HEDTA trisódicos, y sales relacionadas del mismo. En algunas realizaciones, el agente quelante es EDTA disódico, EDTA trisódico o EDTA calcio disódico. En algunas realizaciones, el agente quelante es EDTA cálcico (edetato de calcio) o un derivado de sal de calcio de EDTA o un EGTA calcio o un derivado de sal de calcio de EGTA. En algunas realizaciones, el agente quelante es EDTA calcio disódico, tales como, por ejemplo, hidrato de EDTA calcio disódico (edetato de calcio disodio hidratado). El EDTA calcio está disponible de Sigma-Aldrich, entre otras fuentes. En algunas realizaciones, las formulaciones proporcionadas comprenden del 0,01% al 5%, del 0,01% al 4%, del 0,01% al 3%, del 0,01% al 2%, del 0,01% al 1%, del 0,1% al 5%, del 0,1% al 4%, del 0,1% al 4%, del 0,1% al 3%, del 0,1% al 2%, 0,1% al 1%, o 0,1 % al 0.5% del agente quelante, basándose en el peso total de la formulación. En algunas realizaciones, las formulaciones proporcionadas comprenden el 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, o 0,6% del agente quelante, basándose en el peso total de la formulación.

Los aglutinantes adecuados (también denominados como "diluyentes" y/o "cargas") son conocidos en la técnica. Por ejemplo, los aglutinantes adecuados incluyen pero no se limitan al almidón, PVP (polivinilpirrolidona), HPC (hidroxipropil celulosa) de bajo peso molecular, celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®), celulosa microcristalina silicificada (Prosolv 50), HPMC (hidroxipropil metilcelulosa) de bajo peso molecular, carboximetil celulosa de bajo peso molecular, etilcelulosa, alginatos, gelatina, óxido de polietileno, acacia, dextrina, sacarosa, silicato de aluminio y magnesio, y polimetacrilatos. Las cargas incluyen agentes seleccionados entre el grupo que consiste en celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®), almidón, lactitol, lactosa, una sal inorgánica de calcio adecuada, sacarosa, glucosa, manitol, ácido silícico, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden del 5%, al 90%, o del 10% al 50%, o del 10% al 40%, o del 10% al 45% de aglutinante, basándose en el peso total de la formulación. En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden del 10%, 15%, 16%, 20%, 24%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, o 50% del aglutinante, basándose en el peso total de los comprimidos. En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden celulosa microcristalina como aglutinante. En determinadas realizaciones, las formulaciones comprenden los aglutinantes, celulosa microcristalina y celulosa microcristalina sililada.

En determinadas realizaciones, las formulaciones provistas pueden comprender uno o más antioxidantes. Dichos antioxidantes incluyen los conocidos de los expertos en la técnica. Los antioxidantes ilustrativos incluyen ácido ascórbico, y sales y ésteres del mismo; ácido cítrico, y sales y ésteres del mismo; hidroxianisol butilado ("BHA"); hidroxitolueno butilado ("BHT"); tocoferoles (por ejemplo, *d*-alfa tocoferol, *dl*-alfa tocoferol, acetato de *d*-alfa tocoferol, acetato de *dl*-alfa tocoferol, beta tocoferol, delta tocoferol, gamma tocoferol, y

similares), y carotenoides (por ejemplo, vitamina A, luteína y zeaxantina). En determinadas realizaciones, una formulación comprende ácido ascórbico. En algunas realizaciones, una formulación comprende hasta un 10% de uno o más antioxidantes en peso. En algunas realizaciones, una formulación provista comprende del 0,01% al 5% de uno o más antioxidantes en peso. En algunas realizaciones, una formulación provista comprende del 1,0% al 10% de uno o más antioxidantes en peso. En determinadas realizaciones, una formulación provista comprende el 1%, 2%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, o 10% de uno o más antioxidantes en peso.

En determinadas realizaciones, las formulaciones pueden comprender un lubricante. Los lubricantes, en general, son sustancias usadas en las formas farmacéuticas sólidas para reducir la fricción durante la compresión. Dichos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, oleato de sodio, estearato sódico, estearato de calcio, estearato de cinc, estearato de magnesio, polietilenglicol, talco, aceite mineral, ácido esteárico, benzoato de sodio, acetato sódico, cloruro de sodio, y otros materiales conocidos para el experto en la técnica. En determinadas realizaciones, el lubricante es una sal de estearato. En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden del 0,1% al 7%, o 0,2% al 1% de lubricante, basándose en el peso total de la formulación dada. En determinadas realizaciones, el lubricante es estearato de magnesio y está disponible de Sigma-Aldrich, entre otras fuentes.

En determinadas realizaciones, las formulaciones pueden comprender un revestimiento no funcional. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el comprimido puede comprender un revestimiento no funcional. En algunas realizaciones, el revestimiento no funcional es un revestimiento de sellado. Por ejemplo, un revestimiento de sellado adecuado se puede aplicar en forma de solución (por ejemplo, una solución de HPMC) a una concentración del 1% en peso al 25% en peso y, preferentemente, del 1% en peso al 10% en peso. Tras el secado, en condiciones adecuadas, el revestimiento de sellado inicial está en el intervalo del 1% en peso al 3% en peso, o 2% en peso, del comprimido sin revestir. Dicho revestimiento de sellado puede comprender un polímero, HPMC) y puede ser un revestimiento de sellado comercialmente disponible tal como Opadry® Clear (Colorcon, Inc.), o HPMC E3. Tras el secado, el revestimiento de sellado puede representar del 1% al 10% del aumento de peso de la formulación revestida total. En determinadas realizaciones, la formulación puede comprender un revestimiento para evitar la disgregación de la forma farmacéutica en la cavidad oral.

En determinadas realizaciones, la formulación para su administración por vía oral puede comprenden (a) del 10% al 75% de bromuro de (*R*)-*N*-metilnaltrexona, basándose en el peso total de la formulación; (b) 5% al 80% de un excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable, basándose en el peso total de la formulación; (c) 0,01% al 5% de un agente quelante, basándose en el peso total de la formulación; (d) 1% al 25% de un agente humectante, basándose en el peso total de la formulación; (e) 5% al 90% de un aglutinante, basándose en el peso total de la formulación; (f) 1% al 25% de un disgregante, basándose en el peso total de la formulación; (g) 0,1% al 7% de un lubricante, basándose en el peso total de la formulación; y opcionalmente, (h) 0,01 % al 5% de un antioxidante, basándose en el peso total de la formulación. En determinadas realizaciones, el bromuro de metilnaltrexona de la formulación es bromuro de (*R*)-*N*-metilnaltrexona. En la composición de acuerdo con la invención, el excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable es dodecil (lauril) sulfato de sodio. En determinadas realizaciones, el agente quelante es una sal de EDTA (por ejemplo, EDTA calcio). En determinadas realizaciones, el agente humectante es polisorbato 80. En determinadas realizaciones, el disgregante es bicarbonato de sodio. En otras realizaciones, el disgregante es crospovidona. En determinadas realizaciones, el disgregante es una combinación de bicarbonato de sodio y crospovidona. En determinadas realizaciones, el lubricante es estearato de magnesio. En determinadas realizaciones, el antioxidante es ácido ascórbico. En determinadas realizaciones, la invención proporciona una formulación en comprimido para su administración por vía oral que comprende un 30% de bromuro de metilnaltrexona, 10% de dodecil sulfato de sodio, 11% de celulosa microcristalina, 5% de crospovidona, 0,25% de EDTA calcio, 2% de polisorbato 80, 30% de Prosolv 50, 11% de bicarbonato de sodio, 2% de talco, 0,5% de dióxido de silicio coloidal, y 0,25 de estearato de magnesio. Los expertos en la materia entenderán que, dependiendo de la manera de fabricar el comprimido u otra formulación de la invención descrita en el presente documento, la metilnaltrexona puede existir emparejada con el bromuro, emparejada con el anión del excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable, o alguna combinación de los anteriores.

Producción

En determinadas realizaciones, las composiciones y formulaciones se preparan según procedimientos que incluyen una etapa de extrusión/esferonización. En algunas realizaciones, las formulaciones se fabrican mediante granulación húmeda de una formulación provista, seguido por una extrusión/esferonización para formar esferoides. A continuación, los esferoides dados se secan y se molturan para formar un polvo que se combina con uno o varios aglutinantes y disgregantes adecuados. Posteriormente, la mezcla resultante se moltura y se combina con un lubricante adecuado y se comprimido para formar comprimidos. En determinadas realizaciones, se aplica un revestimiento no funcional.

En algunas realizaciones, los comprimidos se preparan según procedimientos que no incluyen una etapa de extrusión/esferonización y, de acuerdo con dichos procedimientos, se fabrican mediante granulación húmeda. Tras el secado, la granulación se moltura para formar un granulado en polvo que se combina con uno o varios aglutinantes y disgregantes adecuados. Posteriormente, la mezcla resultante se moltura y se combina con un

lubricante adecuado y se comprimido para formar comprimidos. En determinadas realizaciones, se aplica un revestimiento no funcional.

Forma farmacéutica unitaria

Las formulaciones de metilnatrexona se pueden preparar como una forma farmacéutica unitaria. De hecho, un comprimido es, de forma típica, una forma farmacéutica unitaria. En algunas realizaciones, una forma farmacéutica unitaria contiene 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, o 500 mg, 525 mg, 550 mg, 575 mg, 600 mg, 625 mg, 650 mg, 675 mg, 700 mg, 725 mg, 750 mg, 775 mg, 800 mg, 825 mg, 850 mg, 875 mg, 900 mg, 925 mg, 950 mg, 975 mg, 1000 mg, 1025 mg, 1050 mg, 1075 mg, 1100 mg, 1125 mg, 1150 mg, 1175 mg, 1200 mg, 1225 mg, 1250 mg, 1275 mg, 1300 mg, 1325 mg, 1350 mg, 1375 mg, 1400 mg, 1425 mg, 1450 mg, 1475 mg, o 1500 mg de bromuro de metilnaltrexona. En algunas realizaciones, una forma farmacéutica unitaria contiene entre 50 mg y 900 mg, inclusive, o entre 150 mg y 450 mg, inclusive, de bromuro de metilnaltrexona. En algunas realizaciones, una forma farmacéutica unitaria contiene 50 mg, 75 mg, 150 mg, 225 mg, 300 mg, 450 mg, 600 mg, o 900 mg de bromuro de metilnaltrexona. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica unitaria comprende metilnaxtrexona y un excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable, *por ejemplo,* dodecil (lauril) sulfato de sodio (también conocido como SDS o SLS).

Administración.

Las composiciones de la presente invención se pueden usar para su administración a un paciente según sea necesario para proporcionar una cantidad eficaz de metilnaxtrexona. El dicho uso, el paciente puede recibir metilnaltrexona por vía oral o una formulación de la misma, al menos una vez al día. En otras realizaciones, el paciente puede recibir metilnaltrexona por vía oral o una formulación de la misma, como máximo una vez al día. En determinadas realizaciones, el paciente puede recibir metilnaltrexona por vía oral o una formulación de la misma, no más de una vez al día. En determinadas realizaciones, el paciente puede recibir metilnaltrexona por vía oral o una formulación de la misma según necesidad. En determinadas realizaciones, el paciente puede recibir metilnaltrexona por vía oral o una formulación de la misma según necesidad, pero no más de una vez al día. Por ejemplo, una forma farmacéutica unitaria de una formulación proporcionada se puede administrar a un paciente por vía oral en un solo día, por ejemplo, una dosis unitaria de 150 mg, 300 mg, o 450 mg de bromuro de metilnaltrexona o una cantidad molar equivalente de metilnaltrexona. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento de un efecto secundario inducido por opioides en un paciente que lo necesita. Dicho uso puede comprender la etapa de administrar a dicho paciente por vía oral uno o más comprimidos de la presente invención en los que dicho comprimido proporciona 150 mg, 300 mg, o 450 mg de metilnaltrexona o una cantidad molar equivalente de bromuro de metilnaltrexona, *por ejemplo,* metilnaltrexona y un excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable tal como dodecil (lauril) sulfato de sodio (también conocido como SDS o SLS). La divulgación divulga adicionalmente heptilsulfato de sodio, heptilsulfonato de sodio, perfluorooctanosulfonato (PFOS) como excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, una única formulación en comprimido de la presente invención proporciona 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 300 mg, o 450 mg de bromuro de metilnaltrexona, o moles equivalentes de otra forma salina, o metilnaltrexona y un excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable, es decir, dodecil (lauril) sulfato de sodio (también conocido como SDS o SLS).

Como se ha definido anteriormente, en determinadas realizaciones, el término "cantidad eficaz", tal como se usa con respecto a una cantidad de metilnaltrexona, significa una cantidad de metilnaltrexona suficiente para conseguir un efecto laxante en un paciente. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz significa una cantidad de metilnaltrexona suficiente para conseguir un efecto laxante en un paciente en un plazo de 24 horas, en un plazo de 12 horas, en un plazo de 8 horas, en un plazo de 5 horas, en un plazo de 4 horas, en un plazo de 3 horas, en un plazo de 2 horas, o en el plazo de 1 hora, desde la administración a dicho paciente. En algunas realizaciones, cantidad eficaz significa una cantidad de metilnaltrexona suficiente para conseguir un efecto laxante en un plazo de 4 horas desde la administración al paciente. En algunas realizaciones, cantidad eficaz significa una cantidad de metilnaltrexona suficiente para conseguir un efecto laxante en un plazo de 4 horas desde la administración al paciente para al menos el 99%, al menos el 95%, al menos el 90%, al menos el 85%, al menos el 80%, al menos el 75% o al menos el 50% de todas las dosis administradas. En algunas realizaciones, cantidad eficaz significa una cantidad de metilnaltrexona suficiente para conseguir un efecto laxante en un plazo de 4 horas desde la administración al paciente para todas las dosis administradas durante las primeras cuatro semanas de dosificación.

De acuerdo con la presente divulgación, las formulaciones se pueden administrar a un paciente en ayunas. Tal como se usa en el presente documento, el término "en ayunas" significa que el paciente no ha ingerido ningún alimento durante al menos 2 horas, al menos 4 horas, durante al menos 6 horas, durante al menos 8 horas, durante al menos 10 horas, o durante al menos 12 horas antes de la administración de una formulación proporcionada. En determinadas realizaciones, el término "en ayunas" significa ayuno durante la noche. Se cree que se observarán efectos mejorados en pacientes en ayunas que en pacientes que no estén en ayunas. Estos efectos se verán amplificados en pacientes a los que se administre metilnatrexona en un comprimido provisto, en comparación con pacientes que reciben la misma dosis en forma de cápsula. Así pues, se cree

que la administración de una formulación de metilnaltrexona en forma de comprimido a un paciente en ayunas es ventajosa.

En otras realizaciones, las formulaciones se pueden administrar a un paciente que no esté en ayunas. Por lo tanto, no existe el requisito de que el paciente no haya comido antes de administrar metilnaltrexona.

Productos de combinación y administración combinada

También se apreciará que las composiciones y formulaciones provistas se puedan emplear en tratamientos de combinación, es decir, las formulaciones proporcionadas se pueden administrar simultáneamente con, antes de, o después de, uno o más procedimientos terapéuticos o médicos adicionales deseados. Los tratamientos combinados particulares (compuestos terapéuticos o procedimientos) a emplear en un régimen combinado tendrá en cuenta la compatibilidad de los tratamientos y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado a conseguir. También se apreciará que las terapias utilizadas pueden conseguir un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, se puede administrar una formulación en paralelo con otro compuesto usado para tratar el mismo trastorno), o se pueden conseguir diferentes efectos (por ejemplo, control de cualesquiera efectos secundarios). Tal como se usa en el presente documento, los compuestos terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar o prevenir una enfermedad, o dolencia, particular, se conocen como "adecuados para la enfermedad, o dolencia, que se estén tratando".

En algunas realizaciones, metilnaltrexona o un par iónico o formulación de la invención y uno o más principios activos adicionales se pueden administrar conjuntamente en una sola formulación (por ejemplo, forma farmacéutica unitaria); en otras realizaciones, metilnaltrexona y uno o más principios activos adicionales se pueden administrar como formulaciones separadas. En determinadas realizaciones, metilnaltrexona y/o uno o más principios activos adicionales se pueden administrar en múltiples dosis.

En algunas realizaciones, el otro principio activo administrado en combinación con un par iónico de metilnaltrexona o formulación de la invención es un opioide. El tratamiento combinado de metilnaltrexona y un opioide puede permitir el alivio simultáneo del dolor y la minimización de los efectos secundarios asociados a los opioides (por ejemplo, efectos gastrointestinales (por ejemplo, vaciado gástrico retrasado, motilidad del tracto GI alterada)). De acuerdo con, y en determinadas realizaciones, la presente invención proporciona una forma farmacéutica unitaria que comprende una combinación de metilnaltrexona con un opioide conjuntamente en una forma farmacéutica en monocapa (por ejemplo, un comprimido). En algunas realizaciones, dicha forma farmacéutica unitaria puede ser un comprimido bicapa que comprenda metilnaltrexona en una capa y un opioide en otra capa. En una realización específica, la forma farmacéutica unitaria combinada es adecuadas para su administración por vía oral.

Los opioides útiles para analgesia son conocidos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos opioides incluyen, pero sin limitación, alfentanilo, anileridina, asimadolina, bremazocina, burprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), dihidrocodeína, difenoxilato, etilmorfina, fedotozina, fentanilo, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, levalorfán, acetato de levometadilo, levofranol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-glucurónido, nalbufina, nalorfina, nicomorfina, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, propiram, propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tilidina, trimebutina, y tramadol. En algunas realizaciones, el opioide es al menos un opioide seleccionado entre alfentanilo, buprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, dihidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levofranol, meperidina (petidina), metadona, morfina, nalbufina, nicomorfina, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, propiram, propoxifeno, sufentanilo y/o tramadol. En determinadas realizaciones de la presente invención, el opioide se selecciona entre morfina, codeína, oxicodona, hidrocodona, dihidrocodeína, propoxifeno, fentanilo, tramadol, y mezclas de los mismos. En una realización particular, el opioide es loperamida. En otras realizaciones, el opioide es un agonista mixto tal como butorfanol. En algunas realizaciones, el sujeto recibe más de un opioide, por ejemplo, morfina y heroína o metadona y heroína.

Típicamente, la cantidad del uno o varios principios activos administrados en una terapia de combinación puede no superar la cantidad que normalmente se administraría en monoterapia con el uno o varios agentes de interés. En determinadas realizaciones, la cantidad del otro principio activo administrado en una terapia de combinación puede ser menor que la administrada normalmente en monoterapia con el uno o varios agentes de interés. Por ejemplo, en determinadas realizaciones de la presente invención, la cantidad de principio activo adicional puede estar comprendida del 50% al 100% de la cantidad normalmente presente en una formulación que comprende dicho compuesto como el único agente terapéutico.

En determinadas realizaciones, las formulaciones también se pueden usar junto con y/o en combinación con tratamientos convencionales para la disfunción gastrointestinal para ayudar en la mejora del estreñimiento y la disfunción intestinal. Por ejemplo, los tratamientos convencionales incluyen, pero no se limitan a, la estimulación funcional del tracto intestinal, agentes de reblandecimiento de las heces, laxantes (por ejemplo, laxantes de difenilmetano, laxantes catárticos, laxantes osmóticos, laxantes salinos), agentes formadores de volumen y laxantes, lubricantes, hidratación intravenosa y descompresión nasogástrica.

Usos y kits de composiciones y formulaciones

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables tal como se describe en el presente documento que comprende (*R*)-*N*-metilnaltrexona que se puede usar para administración por vía oral de utilidad para la administración de dichos compuestos en cualquier contexto en el que dicha administración es deseable. En determinadas realizaciones, las formulaciones proporcionadas son de utilidad para la administración de metilnaltrexona para antagonizar efectos secundarios indeseables del tratamiento analgésico con opioides (por ejemplo, efectos gastrointestinales (por ejemplo, vaciado gástrico retrasado, motilidad del tracto GI alterada)). Además, las formulaciones se pueden usar para tratar sujetos que tengan patologías que mejoran por la unión a los receptores opioideos μ, o en cualquier tratamiento en el que se desee la supresión temporal del sistema de receptores opioideos μ (por ejemplo, íleus). En determinadas realizaciones de la presente invención, los procedimientos de uso de las formulaciones provistas son en sujetos humanos.

En consecuencia, la administración de las formulaciones provistas puede ser ventajosa para el tratamiento, la prevención, la mejora, el retraso o la reducción de los efectos secundarios del uso de opioides, tales como, por ejemplo, disfunción gastrointestinal (por ejemplo, inhibición de la motilidad intestinal, estreñimiento, constricción del esfínter GI, náuseas, emesis (vómito)), espasmos biliares, disfunción intestinal debida a opioides, cólicos, disforia, pruritis, retención urinaria, depresión de la respiración, constricción papilar, efectos cardiovasculares, rigidez de la pared torácica y supresión de la tos, depresión de la respuesta al estrés, y supresión inmunitaria asociada con el uso de analgesia con narcóticos, o combinaciones de los mismos. El uso de una formulación puede ser beneficioso, por tanto, desde un punto de vista de la calidad de vida de los sujetos que experimentan el uso de opioides, así como para reducir las complicaciones que surgen del estreñimiento crónico, tales como hemorroides, supresión del apetito, descomposición de la mucosa, septicemia, riesgo de cáncer de colon e infarto de miocardio.

En algunas realizaciones, la formulaciones proporcionadas son de utilidad para su administración a un sujeto que experimenta un uso agudo de opioides. En algunas realizaciones, las formulaciones provistas son de utilidad para su administración a pacientes que padecen una disfunción gastrointestinal postquirúrgica.

En determinadas realizaciones, las formulaciones proporcionadas son también útiles para su administración a sujetos que experimentan el uso crónico de opioides (por ejemplo, pacientes en estado terminales que reciben terapia con opioides tal como un paciente de SIDA, una paciente de cáncer, un paciente cardiovascular; sujetos que reciben terapia con opioides crónica para gestión del dolor; sujetos que experimentan terapia con opioides para el mantenimiento de la abstinencia de opioides). En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que utiliza el tratamiento para la gestión del dolor crónico. En determinadas realizaciones, el dolor es dolor no producido por neoplasia (por ejemplo, dolor de espalda, dolor neuropático, dolor asociado a fibromialgia, osteoartritis). En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente en estado terminal. En otras realizaciones, el sujeto es una persona que experimenta un tratamiento de mantenimiento por abstinencia de opioides.

En determinadas realizaciones, las formulaciones descritas en este documento pueden utilizarse para su administración a sujetos que se han seleccionado para el tratamiento con metilnaltrexona. En realizaciones específicas, el sujeto se selecciona basándose en el sujeto que tiene un riesgo mayor de desarrollar una o más de las dolencias definidas anteriormente. En otra realización, el sujeto se selecciona basándose en el uso de la terapia con opioides para la gestión del dolor, o basándose en tener una o más de las dolencias definidas en el presente documento. En determinadas realizaciones, el sujeto está estreñido, o tiene un historial de estreñimiento debido al terapia con opioides. En una realización, un sujeto estreñido no ha tenido un movimiento intestinal en los últimos tres días. En una realización, un sujeto estreñido ha tenido menos de tres movimientos intestinales en la semana anterior. En determinadas realizaciones, un sujeto estreñido ha tenido menos de tres movimientos intestinales sin rescate por semana de promedio en las últimas cuatro semanas consecutivas, y uno o más de los siguientes: (a) heces duras o grumosas, (b) tensión durante los movimientos intestinales, y/o (c) sensación de evacuación incompleta tras los movimientos intestinales.

En determinadas realizaciones, el sujeto se selecciona para el tratamiento con una formulación de metilnaltrexona descrita en el presente documento basándose en el uso de opioides, *por ejemplo,* para el dolor no causado por neoplasia. El sujeto puede estar usando opioides de forma intermitente o regular. En una realización, el sujeto que se selecciona ha estado tomando opioides por necesidad. En una realización, el sujeto que se ha seleccionado ha estado tomando opioides durante menos de una semana. En una realización, el sujeto que se ha seleccionado ha estado tomando opioides durante el transcurso de al menos una semana. En otra realización, el sujeto que se ha seleccionado ha estado tomando opioides durante el transcurso de al menos dos semanas. En otra realización, el sujeto que se ha seleccionado ha estado tomando opioides durante el transcurso de al menos tres semanas. En otra realización, el sujeto que se ha seleccionado ha estado tomando opioides durante el transcurso de al menos cuatro semanas. En otra realización, el sujeto que se ha seleccionado ha estado tomando opioides durante el transcurso de al menos tres meses. En otra realización, el sujeto que se ha seleccionado ha estado tomando opioides durante el transcurso de al menos seis meses. En otra realización, el sujeto que se ha seleccionado ha estado tomando opioides durante el transcurso de al menos doce meses. En otra realización, el sujeto que se ha seleccionado ha estado tomando opioides durante el transcurso de más de un año. En otra realización, el sujeto que se ha seleccionado ha

estado tomando opioides al menos en días alternos durante el transcurso de al menos dos semanas. En una realización, el sujeto que se ha seleccionado ha estado recibiendo al menos 7 dosis > 25 mg de equivalentes de morfina oral durante al menos 14 días. En una realización, el sujeto que se ha seleccionado ha estado recibiendo una dosis diaria > 50 mg de equivalentes de morfina oral durante al menos 14 días. En una realización, el sujeto que se ha seleccionado está estreñido debido al terapia con opioides y ha estado recibiendo una dosis diaria de >50 mg de equivalentes de morfina oral durante al menos 14 días. En determinadas realizaciones, el sujeto ha estado recibiendo una dosis diaria > 50 mg de equivalentes de morfina oral durante al menos 14 días; y ha tenido menos de tres (3) movimientos intestinales sin rescate por semana de promedio en las últimas cuatro semanas consecutivas que estuvieron asociados con uno o más de los siguientes: (a) Heces de tipo 1 o 2, según la escala Bristol Stool Form Scale durante al menos el 25% de los movimientos intestinales sin rescate, (b) tensión durante al menos el 25% de los movimientos intestinales; y/o (c) una sensación de evacuación incompleta después de al menos el 25% de los movimientos intestinales sin rescate. Un movimiento intestinal sin rescate se refiere a un movimiento intestinal no asociado con el uso de laxantes en las 24 horas anteriores al movimiento intestinal.

En determinadas realizaciones, el sujeto seleccionado para el tratamiento con una formulación de metilnaltrexona descrita en el presente documento es un sujeto que padece estreñimiento inducido por opioides. En determinadas realizaciones, el sujeto seleccionado para el tratamiento con una formulación de metilnaltrexona descrita en el presente documento es un sujeto que está recibiendo cuidados paliativos, y padece estreñimiento inducido por opioides. En determinadas realizaciones, el sujeto seleccionado para el tratamiento con una formulación de metilnaltrexona descrita en el presente documento es un sujeto que está recibiendo cuidados paliativos, y está padeciendo estreñimiento inducido por opioides cuando la respuesta al tratamiento con laxantes (por ejemplo, bisacodilo, senokot, docusato) no ha sido suficiente. En determinadas realizaciones, el sujeto seleccionado para el tratamiento con una formulación de metilnaltrexona descrita en el presente documento es un sujeto con dolor no procedente de neoplasia que padece estreñimiento inducido por opioides. En determinadas realizaciones, el sujeto seleccionado para el tratamiento con una formulación de metilnaltrexona descrita en el presente documento es un sujeto que tiene dolor no procedente de neoplasia que está padeciendo estreñimiento inducido por opioides cuando la respuesta al tratamiento con laxantes (por ejemplo, bisacodilo, senokot, docusato) no ha sido suficiente. En determinadas realizaciones, el sujeto seleccionado para el tratamiento con una formulación de metilnaltrexona descrita en el presente documento no ha respondido al tratamiento convencional con laxantes. En determinadas realizaciones, el sujeto seleccionado para el tratamiento con una formulación de metilnaltrexona descrita en el presente documento ha respondido al tratamiento convencional con laxantes. En determinadas realizaciones, el sujeto seleccionado para el tratamiento con una formulación de metilnaltrexona descrita en el presente documento recibe simultáneamente tratamiento con laxantes.

Los usos alternativos o adicionales para las formulaciones provistas descritas en el presente documento son de utilidad para tratar los efectos del uso de opioides, incluyendo, *por ejemplo,* migración o proliferación anómala de células endoteliales (por ejemplo, las células endoteliales vasculares), aumento de la angiogénesis, y aumento en la producción de factor letal a partir de agentes infecciosos oportunistas (por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa).* Los usos ventajosos adicionales de las formulaciones provistas incluyen el tratamiento de supresión inmune inducida por opioides, inhibición de la angiogénesis, inhibición de la proliferación vascular, tratamiento del dolor, tratamiento de las dolencias inflamatorias tales como el síndrome del intestino inflamatorio, tratamiento de enfermedades infecciosas y enfermedades del sistema musculoesquelético tales como osteoporosis, artritis, osteítis, periostitis, miopatías, y tratamiento de enfermedades autoinmunitarias.

En determinadas realizaciones, las formulaciones proporcionadas se pueden utilizar en la prevención, inhibición, reducción, retraso, disminución o tratamiento de la disfunción gastrointestinal, que incluyen, pero sin limitación, síndrome del intestino irritable, disfunción intestinal inducida por opioides, colitis, íleo postquirúrgico o postparto, náuseas y/o vómitos, disminución de la motilidad y el vaciado gástrico, inhibición del estómago, y propulsión del intestino delgado y/o grueso, aumento de la amplitud de las contracciones segmentales o propulsivas, constricción del esfínter de Oddi, aumento del tono del esfínter anal, alteración del reflejo alterado con distención rectal, disminución en las secreciones gástricas, biliares, pancreáticas o intestinales, aumento de la absorción de agua a partir del contenido intestinal, reflujo gastroesofágico, gastroparesis, calambres, hinchazón, dolor e incomodidad abdominal o epigástrico, estreñimiento, estreñimiento idiopático, disfunción gastrointestinal postquirúrgica tras la cirugía abdominal (por ejemplo, colectomía (por ejemplo, hemicolectomía derecha, hemicolectomía izquierda, hemicolectomía transversal, colectomía con extracción, resección inferior anterior), histerectomía), y absorción retardada de las medicaciones administradas por vía oral o sustancias nutritivas.

Las formulaciones proporcionadas son también de utilidad en el tratamiento de dolencias, incluidas los cánceres, que implican la angiogénesis, la inmunosupresión, anemia de células falciformes, heridas vasculares, y retinopatía, tratamiento de trastornos asociados con inflamación (por ejemplo, síndrome del intestino irritable), la inmunosupresión, la inflamación crónica.

En otras realizaciones, las formulaciones proporcionadas y las formas farmacéuticas unitarias son de utilidad en la preparación de medicamentos, que incluyen, pero no se limitan a medicamentos útiles en el tratamiento de efectos secundarios del uso de opioides, incluidos los efectos secundarios gastrointestinales (por ejemplo, inhibición de la motilidad intestinal, constricción del esfínter GI, estreñimiento), náuseas, emesis, vómitos, disforia, pruritos, una de sus combinaciones. Las formulaciones provistas son de utilidad para las preparaciones de medicamentos, de utilidad para el tratamiento de pacientes que reciben tratamiento agudo con opioides (por ejemplo, pacientes que sufren disfunción gastrointestinal postquirúrgica que reciben administración aguda de opioides) o sujetos que utilizan opioides de forma crónica (por ejemplo, pacientes en estado terminales que reciben terapia con opioides tal como un paciente de SIDA, una paciente de cáncer, un paciente con una enfermedad cardiovascular; sujetos que reciben terapia con opioides crónica para gestión del dolor (dolor producido por neoplasia, o no); o sujetos que experimentan terapia con opioides para el mantenimiento de la abstinencia de opioides). Además, preparación de medicamentos útiles en el tratamiento del dolor, tratamiento de las dolencias inflamatorias tales como el síndrome del intestino inflamatorio, tratamiento de enfermedades infecciosas, tratamiento de enfermedades del sistema musculoesquelético tales como osteoporosis, artritis, osteítis, periostitis, miopatías, tratamiento de enfermedades autoinmunitarias y supresión inmunitaria, tratamiento disfunción gastrointestinal postquirúrgica tras la cirugía abdominal (por ejemplo, colectomía (por ejemplo, hemicolectomía derecha, hemicolectomía izquierda, hemicolectomía transversal, colectomía con extracción, resección inferior anterior), estreñimiento idiopático, e íleo (por ejemplo, íleo postoperatorio, íleo postparto), y tratamiento de trastornos tales como cánceres que implican la angiogénesis, inflamación crónica y/o dolor crónico, anemia de células falciformes, heridas vasculares, y retinopatía,

En otras realizaciones adicionales más, se proporcionan aplicaciones veterinarias (por ejemplo, tratamiento de animales domésticos, *por ejemplo,* caballo, perros, gatos) como uso de las formulaciones provistas. Así pues, se contempla el uso de las formulaciones provistas en aplicaciones veterinarias análogas a las anteriormente analizadas para los sujetos humanos. Por ejemplo, la inhibición de la motilidad gastrointestinal equina, tal como el cólico y el estreñimiento, que pueden ser fatales para un caballo. El dolor resultante padecido por un caballo con cólico puede dar como resultado un choque inductor de muerte, mientras que un caso de estreñimiento a largo plazo también puede causar la muerte del caballo. El tratamiento de equinos con antagonistas del receptor opioideo periférico se ha descrito, *por ejemplo,* en la publicación de patente de Estados Unidos n.º 2005/0124657, publicada el 20 de enero de 2005.

Siguen estando abarcadas por la invención los envases y/o kits farmacéuticos que comprenden las formulaciones descritas en el presente documento, y un recipiente (por ejemplo, un envase de lámina o plástico, u otro recipiente adecuado). En dichos kits se proporcionan adicionalmente instrucciones para usar dichos kits.

Para que la invención descrita en el presente documento se pueda entender más completamente, se definen los siguientes ejemplos. Se debería entender que dichos ejemplos tienen solamente fines ilustrativos.

Ejemplos

Ejemplo 1 (Referencia)

El bromuro de metilnaltrexona se puede preparar según los procedimientos descritos detalladamente en la solicitud de patente internacional PCT con número de publicación WO 2006/127899, u obtenerse de fuentes comerciales tales como Covidien, Saint Louis, Mo. Las formulaciones que contienen metilnaltrexona se prepararon usando excipientes farmacéuticamente aceptables. Se prepararon esferoides que contienen metilnaltrexona. Las cápsulas se prepararon rellenando las cápsulas con los esferoides. Algunas cápsulas se prepararon para contener esferoides revestidos entéricamente, dichos esferoides se disuelven solamente tras pasar por el estómago. Las cápsulas, sin revestimiento entérico, o tras la disolución del revestimiento entérico, se disolverán durante 10-30 minutos. Los comprimidos también se prepararon a partir de esferoides, usando técnicas convencionales. Los comprimidos se disolvieron en 10 minutos.

Los esferoides se prepararon mediante un procedimiento de granulación húmeda seguido por extrusión y esferonización, tal como se describe en el siguiente procedimiento general. El bromuro de metilnaltrexona y los excipientes farmacéuticamente aceptables se combinaron en solución acuosa. Se añadió agua hasta que se obtuvo una masa húmeda adecuada para extrusión. La masa húmeda se hizo pasar por una extrusora, y el extrudato se esferonizó en un esferonizador. Los esferoides resultantes se secaron en un secador de lecho fluidizado y se hicieron pasar por un tamiz. Los esferoides no revestidos se almacenaron en un recipiente adecuado.

Ejemplo 2 (Referencia)

Administración de cápsulas que contienen esferoides de metilnaltrexona entéricamente revestidos

Cápsulas que contienen esferoides de metilnaltrexona entéricamente revestidos, como se describe en el Ejemplo 1, se sometieron a ensayo en pacientes que padecían estreñimiento inducido por opioides. Los

pacientes de este estudio eran pacientes en tratamiento de mantenimiento no crónico con metadona. Los pacientes tenían dolor crónico no producido por neoplasia (no de cáncer) donde la patología no neoplásica subyacente al dolor crónico (por ejemplo, artrosis, dolor de espalda, dolor neuropático) tenía antecedentes médicos documentados de al menos 2 meses antes de la selección, dolor estable durante al menos 1 mes. Los pacientes recibieron terapia con opioides durante al menos un mes, y a una dosis diaria mayor de o igual a 20 mg de equivalentes de morfina al día dos semanas antes de la visita de selección y durante el periodo de la visita de selección, sin cambios previstos durante el estudio. Los pacientes también tenían antecedentes médicos de estreñimiento debido al uso de opioides durante al menos un mes antes de la visita de selección. El estreñimiento se define como menos de tres movimientos intestinales a la semana de promedio, y 1 o más de los siguientes: (i) heces duras o grumosas durante al menos el 25% de los movimientos intestinales, (ii) una sensación de evacuación incompleta después de al menos el 25% de los movimientos intestinales, (iii) tensión durante al menos el 25% de los movimientos intestinales.

Los pacientes recibieron cápsulas de metilnaltrexona entéricamente revestida que contenían 10 mg, 50 mg, 150 mg, 300 mg o 450 mg de metilnaltrexona. El nivel plasmático máximo promedio de metilnaltrexona resultante de las dosis fue como se indica: (i) para 10 mg, menos de 1 ng/ml, (ii) para 50 mg, menos de 5 ng/ml, (iii) para 150 mg, menos de 5 ng/ml, (ii) para 300 mg, menos de 10 ng/ml, y (v) para 450 mg, menos de 20 ng/ml. Estas cápsulas que contenían preparaciones de metilnaltrexona entéricamente revestida no fueron eficaces para tratar el estreñimiento inducido por opioides. No indujeron efecto laxante, y no produjeron más movimientos intestinales en los pacientes con respecto a los controles.

Ejemplo 3 (Referencia)

Administración de cápsulas que contienen metilnaltrexona no entéricamente revestida

Cápsulas que contenían esferoides de metilnaltrexona, pero sin el revestimiento entérico, preparadas como se describe en el Ejemplo 1, se sometieron a ensayo en pacientes que recibían opioides para dolor no procedente de neoplasia. Los pacientes de este estudio eran pacientes en tratamiento de mantenimiento no crónico con metadona. Los pacientes se seleccionaron sobre la base de los mismos criterios que los criterios utilizados en el Ejemplo 2, salvo que la dosis diaria mínima de opioides era igual o mayor a 30 mg, en lugar de 20 mg de equivalentes de morfina. Se sometieron a ensayo dosis de 150 mg, 300 mg, 450 mg y 600 mg. Estas dosis dieron como resultado niveles plasmáticos promedio máximos comprendidos entre 15 y 40 ng/ml, del orden de 3 o más veces inferiores a los niveles plasmáticos máximos promedio asociados con dosis eficaces de una inyección subcutánea de metilnaltrexona. Estas cápsulas que contienen esferoides sin el revestimiento entérico no indujeron efecto laxante, y no produjeron más movimientos intestinales en la población de pacientes con respecto a los controles.

Administración de comprimidos que contienen metilnaltrexona no entéricamente revestida

Comprimidos que contenían esferoides de metilnaltrexona, sin revestimiento entérico, preparadas como se describe en el Ejemplo 1, se sometieron a ensayo en pacientes que recibían opioides para dolor no procedente de neoplasia. Los pacientes de este estudio eran pacientes en tratamiento de mantenimiento no crónico con metadona. Los pacientes se seleccionaron sobre la base de los mismos criterios que los criterios utilizados en el Ejemplo 3.
Se sometieron a ensayo dosis de 150 mg, 300 mg, 450 mg y 600 mg. Estas dosis dieron como resultado niveles plasmáticos promedio máximos comprendidos entre 7 y 40 ng/ml. Estos comprimidos sin revestimiento entérico mostraron una actividad estadísticamente significativa a una dosis, pero no indujeron efecto laxante de forma consistente para todas las dosis.

Tanto los comprimidos como las cápsulas que contienen esferoides no revestidos tenían composiciones similares, salvo que los esferoides estaban comprimidos con excipientes farmacéuticamente aceptables para conformar los comprimidos, mientras que los esferoides se encapsularon en envolturas de gelatina dura para preparar las cápsulas. Una vez en contacto con un medio acuoso, los comprimidos se disgregan inmediatamente, y prácticamente la totalidad del fármaco se disuelve en menos de 10 minutos. Por el contrario, las envolturas de las cápsulas tardaron 10 minutos en disolverse, y al menos 30 para la disolución completa del fármaco desde la cápsulas. (Figura 1) Los niveles plasmáticos asociados con ambas formas farmacéuticas que contienen esferoides no revestidos fueron variables (los comprimidos produjeron niveles plasmáticos máximos promedio más consistentes, en comparación con la cápsula) y se solapan entre los sujetos.

Ejemplo 4

Determinación del coeficiente de reparto

Se prepararon pares iónicos de metilnaltrexona con excipientes anfifílicos farmacéuticamente aceptables, y el coeficiente de reparto octanol-agua aparente (APC) se midió y se comparó con el del bromuro de metilnaltrexona. Una cantidad predeterminada de cada MNTX-heptilsulfato y MNTX-dodecil se disolvió en 2 ml de 1-octanol que se había saturado con agua. Dos ml de agua que se había saturado con 1-octanol se añadió

a cada solución salina de MNTX. Las mezclas se agitaron durante la noche a temperatura ambiente, y 1 ml de la fase 1-octanol se diluyó a continuación en 10 ml de la fase móvil usada para el análisis cromatográfico (HPLC) de las muestras. Y 1 ml de la fase acuosa se diluyó hasta 5 ml con la fase móvil. A continuación, las muestras se analizaron mediante HPLC para determinar el coeficiente de reparto equivalente y el logP para cada sal de MTNX. El pH de las fases acuosas de cada una de las sales estaba comprendido entre 4,5 y 6,8. (El coeficiente de reparto notificado para MNTX es 0,025 y el LogP es -1,605.)

Sal de MNTX	mg utilizados	APC	Log P
MNTX-heptilsulfato	21,323	1,961	0,292
MNTX-dodecil sulfato	15,175	32,014	1,505
MNTX-laurato	12,843	2,131	0,328

Ejemplo 5

Preparación de comprimidos que contienen bromuro de metilnaltrexona y dodecil sulfato de sodio

El presente ejemplo describe la preparación de comprimidos que contienen metilnaltrexona, dodecil sulfato de sodio (SDS), y un disgregante efervescente (bicarbonato de sodio). La formulación cuantitativa de los comprimidos de metilnaltrexona (150 mg) se proporciona en la Tabla 5-1.

Tabla 5-1: Composición de comprimidos de 150 mg de bromuro de metilnaltrexona con SDS sin revestir

Ingrediente	% p/p	mg dosis unitaria/comprimido
Granulación		
Bromuro de metilnaltrexona[a]	28,95	150,00
Celulosa microcristalina	11,30	58,54
Dodecil sulfato de sodio	9,65	50,00
Crospovidona	1,83	9,48
Polisorbato 80 (calidad vegetal)	2,07	10,73
Edetato de calcio disódico dihidrato	0,28	1,46
Agua purificada[b]	NA	40,03
Mezcla		
Celulosa microcristalina silicificada	28,95	150,00
Crospovidona	3,00	15,52
Bicarbonato de sodio	11,30	58,54
Talco	1,93	10,00
Dióxido de silicio coloidal	0,49	2,50
Mezcla final		
Estearato de magnesio	0,25	1,28
Total	100.0%	518,05mg

[a] Basándose en el 100% de pureza "como tal" la cantidad se puede ajustar dependiendo de la potencia actual, con los correspondientes ajustes realizados en la celulosa microcristalina.
[b] Eliminado mediante secado. No aparece en la forma farmacéutica final.

Procedimiento de fabricación y envasado: Procedimiento

1. Combinar bromuro de metilnaltrexona, celulosa microcristalina, dodecil sulfato de sodio (SDS), y crospovidona en un granulador.

2. Preparar una solución que contiene edetato de calcio disódico y polisorbato 80 en agua purificada.

3. Durante el mezclado de la mezcla de la Etapa 1, añadir la solución de edetato de calcio disódico/polisorbato 80 durante aproximadamente 4 minutos. Se podría añadir más cantidad de agua para obtener la granulación correcta. Nota: las etapas de granulación se pueden completar en sublotes para obtener lotes de tamaño mayor.

4. Secar la granulación.

5. Usando un molino adecuado, molturar la granulación del punto 4.

6. Añadir el material del punto 5 a un mezclador adecuado.

7. Registrar el rendimiento del molino y ajustar los niveles de excipientes para la mezcla final.

8. Tamizar opcionalmente la crospovidona, celulosa microcristalina silicificada, bicarbonato de sodio, talco, dióxido de silicio y estearato de magnesio a través del tamiz adecuado.

9. Añadir al mezclador crospovidona, bicarbonato de sodio, talco y celulosa microcristalina silicificada, y mezclar

10. Tamizar opcionalmente la mezcla de la Etapa 9 a través del tamiz adecuado y añadir al mezclador y combinar.

11. Opcionalmente, tomar una porción de la mezcla, añadir el dióxido de silicio y mezclar la bolsa.

12. Opcionalmente, transferir la premezcla del dióxido de silicio y añadir al mezclador y combinar.

13. Tomar una porción de la mezcla, añadir al estearato de magnesio y mezclar la bolsa. Nota: La Etapa 13 puede no ser necesaria para lotes mayores de 50 kg.

14. Transferir la premezcla de estearato de magnesio y combinar en l mezcladora y mezclar.

15. Registrar el rendimiento final de la mezcla.

16. Comprimir la mezcla final de la etapa 15 usando una máquina de compresión adecuada provista del utillaje que pueda producir comprimidos con la especificación requerida.

17. Pesar el rendimiento de los comprimidos aceptables.

Ejemplo 6

Comprimidos que incluyen bromuro de metilnaltrexona (150 mg), dodecil sulfato de sodio (SDS), y bicarbonato de sodio se fabricaron usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5. El comprimido se introdujo en un aparato de disolución con paletas a 100 rpm en 900 ml de HCl 0,1 N a 37 ºC. Se tomaron muestras en los puntos temporales especificados, que se analizaron mediante HPLC. Se determinaron las velocidades de disolución de dos comprimidos. El perfil de disolución del comprimido de SDS con bicarbonato de sodio se muestra en la *Figure 2.* Más del 90% de la metilnaltrexona procedente de los comprimidos se disolvió en un periodo de 11 minutos.

Ejemplo 7

Administración de las formulaciones proporcionadas a perros con alteración en la fisiología GI

La biodisponibilidad oral y los perfiles farmacocinéticos de los comprimidos que contenían bromuro de metilnaltrexona (150 mg), dodecil sulfato de sodio (SDS) y bicarbonato de sodio, preparadas como se describe en el Ejemplo 5, se compararon con comprimidos que contenían esferoides de metilnaltrexona no revestidos, pero que no contenían un transportador anfifílico farmacéuticamente aceptable o un desintegrante efervescente, preparados como se describe en el Ejemplo 1. Usando perro Beagle macho con la fisiología GI alterada, se administraron atropina (~20 mg/kg; IV) y pentagastrina (~10 mg/kg; IM) 15 minutos antes de administrar la formulación y otra dosis de pentagastrina (10 mg/kg; IM) se administró 30 minutos después de la dosis. La atropina ralentiza la motilidad GI canina, y la pentagrastrina disminuye el pH, dando como resultado condiciones GI muy similares a las de los seres humanos. Las formulaciones (150 mg de MNTX) se dosificaron a seis perros (9,4 - 13.7 kg) mediante administración por vía oral seguido de ayuno durante la noche, y se extrajeron muestras de sangre a 0 (predosis), 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, and 48 horas después de la dosificación; el plasma se separó y se analizó para determinar el contenido de metilnaltrexona.

Los perfiles de concentración plasmática de metilnaltrexona-tiempo para los perros individuales se sometió a análisis farmacocinético no compartimenta izado (WinNonlin, Modelo 200). Los resultados se resumen en la Tabla 7-1 siguiente.

Tabla 7-1. Parámetros farmacocinéticos individuales y promedio (± DT) de MNTX en perros con la fisiología GI regulada después de una única administración oral de 150 mg de formulaciones prototipo de MNTX

Formulación	Perro	Dosis (mg/kg)	Cmáx (ng/ml)	$ABC_{0-\infty}$ (h*ng/ml)
Comprimido sin SDS	Promedio ± DT	15,2 ± 0,46	565 ± 206	2091 ± 572
Comprimido con SDS	Promedio ± DT	15,7 ± 0,91	978 ± 322	2983 ± 720

Tal como se resume en la Tabla 7-1 anterior, la administración por vía oral de la formulación del comprimido prototipo que contienen el agente de emparejamiento de iones dodecil (lauril) sulfato de sodio dio como resultado una exposición sistémica de metilnaltrexona cualitativamente mayor que los comprimidos que no contenían el agente de emparejamiento.

Ejemplo 8

Este ejemplo notifica la eficacia de la metilnaltrexona en la formulación de comprimidos de SDS a una dosis de 300 y 450 mg administrada por vía oral a sujetos con dolor crónico no procedente de neoplasia. Los sujetos inscritos en este estudio tenían antecedentes médicos de estreñimiento debido al uso de opioides durante al menos un mes antes de la visita de selección. El estudio era un estudio en fase 1, en abierto de dosis única en pacientes hospitalizados. Los sujetos recibieron metilnaltrexona en una sola dosis (2x150 mg o 3x150 mg) de la formulación del comprimido SLS después de una noche de ayuno de al menos 10 horas. La dosis se tomó por vía oral con 240 ml de agua a temperatura ambiente a aproximadamente las 0800 horas del día 1. La medicación con opioides se proporcionó a aproximadamente la misma hora cada día. Cada sujeto participó en el estudio durante aproximadamente 3 semanas. Este incluyó una evaluación con cribado durante 3 semanas antes de la administración del artículo de ensayo y un periodo de 2 días/1 noche en pacientes hospitalizados.

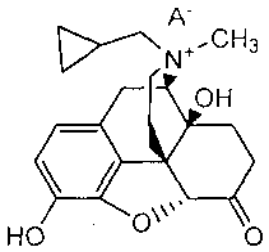
Los resultados se presentan en la Tabla 3. Las figuras muestran una representación gráfica de la comparación entre el tiempo y el porcentaje de pacientes que tienen una primera respuesta de efecto laxante en pacientes con dolor crónico debido a neoplasia que recibieron un comprimido de metilnaltrexona (300 mg y 450 mg) SDS después de un ayuno de 10 horas. La formulación del comprimido SLS dio como resultado un aumento en el porcentaje de efecto laxante en un plazo de 4 horas y en un plazo de 24 horas en los pacientes sujeto.

En el Ejemplo 8, el porcentaje de pacientes que experimentaron efecto laxante en un plazo de 4 horas tras recibir una dosis única inicial de 450 mg de la formulación SDS de la invención fue aproximadamente del 41%. En el Ejemplo 8, el porcentaje de pacientes que experimentaron efecto laxante en un plazo de 24 horas tras recibir una dosis única inicial de 450 mg de la formulación SDS de la invención fue aproximadamente del 72%.

El estudio anterior no se diseñó para establecer una significancia estadística del efecto laxante. No hubo grupo placebo. Se resalta que, históricamente, en estudios grandes de pacientes con dolor no procedente de neoplasia diseñados con criterios de inclusión/exclusión similares, pero más rigurosos, el porcentaje de sujetos que recibieron placebo que experimentaron efecto laxante en un plazo de 4 horas fue de aproximadamente el 9%-13%. Un experto en la técnica apreciará que la respuesta del placebo en el presente estudio podría ser diferente de la obtenida en estudios anteriores debido a factores tales como el menor tamaño del estudio y los criterios de inclusión/exclusión diferentes. Aunque sin desear quedar vinculado a ninguna teoría, se cree que podría existir un mecanismo doble implicado en la consecución del efecto laxante cuando se administra una dosis por vía oral, y que los niveles plasmáticos necesarios para conseguir el efecto laxante cuando la dosificación se realiza por vía oral pueden ser inferiores a los necesarios cuando se administra por vía subcutánea.

REIVINDICACIONES

1. Una sal de fórmula (I):



I

en la que A^- es un anión de un excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable que comprende un grupo alifático C_{4-30} saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, cíclico o acíclico, que está opcionalmente sustituido.

2. La sal de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el excipiente farmacéuticamente aceptable tiene un pK_a de 3 o menos.

3. La sal de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende un grupo sulfato ($-OSO_3^-$).

4. La sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende un grupo alifático C_{4-30} acíclico que está opcionalmente sustituido.

5. La sal de acuerdo con la reivindicación 1-3, en la que el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende un grupo *n*-alquilo C_{12}.

6. La sal de acuerdo con la reivindicación 1, en la que A^- es dodecil sulfato.

7. Una composición farmacéutica para su administración por vía oral que comprende una forma farmacéutica sólida que comprende (i) (*R*)-*N*-metilnaltrexona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (ii) dodecil sulfato de sodio (SDS) como excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable, en la que la formulación contiene del 10% al 75% de (*R*)-*N*-metilnaltrexona, en base al peso total de la composición.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en la que la metilnaltrexona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y el excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable forman un par iónico cuando se disuelven en solución.

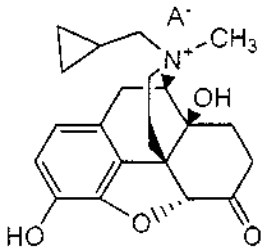
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en la que el par iónico se forma cuando la metilnaltrexona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y el excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable se disuelven en solución a un pH mayor de aproximadamente 1 y menor de aproximadamente 4.

10. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, que comprende además un disgregante.

11. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 7-10, en la que al menos un 50%, al menos un 75%, o al menos un 90% de la composición se disuelve en un aparato de disolución con paletas a 100 rpm en 900 ml de HCl 0,1 N a 37 ºC en un plazo de aproximadamente 15 minutos.

12. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 7-11, en la que la composición en solución tiene un coeficiente de reparto aparente octanol/agua para la metilnaltrexona de al menos 0,25, al menos 0,1, al menos 10, al menos 20, o al menos 30 a un pH entre 1 y 4.

13. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-12, en la que la composición comprende un compuesto de fórmula (I):



I

en la que A^- es el anión del excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable.

14. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10-13, en la que el disgregante es un disgregante efervescente, por ejemplo bicarbonato o bicarbonato de sodio.

15. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-14, en la que la composición es un comprimido.

16. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-15, en la que la composición es un comprimido que comprende al menos uno o más de un aglutinante, un agente quelante, un agente humectante, un lubricante, un revestimiento no funcional, o un antioxidante, y combinaciones de los mismos.

17. La composición de acuerdo con la reivindicación 16, en la que la composición comprende un agente quelante, tal como EDTA o una sal del mismo, tal como EDTA calcio disódico.

18. La composición de acuerdo con la reivindicación 16, en la que la composición comprende un lubricante tal como estearato de magnesio.

19. La composición de acuerdo con la reivindicación 16, en la que la composición comprende un antioxidante tal como ácido ascórbico.

20. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-19 para su uso en el tratamiento de uno o más efectos secundarios de terapia con opioides en un sujeto.

21. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 20, en la que los efectos secundarios se seleccionan entre la inhibición de la motilidad intestinal, disfunción gastrointestinal, estreñimiento, hipomotilidad intestinal, impactación fecal, hipomotilidad gástrica, constricción del esfínter GI, aumento del tono del esfínter, inhibición de la motilidad gastrointestinal, inhibición del vaciado gástrico, vaciado gástrico retrasado, evacuación incompleta, náuseas, emesis, rubor cutáneo, hinchazón, distensión abdominal, sudoración, disforia; prurito, y retención urinaria.

22. Un procedimiento de preparación de una formulación de metilnaltrexona que comprende las etapas de:

preparar una granulación húmeda que comprende metilnaltrexona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y dodecil sulfato de sodio (SDS) como excipiente anfifílico farmacéuticamente aceptable, y al menos un disgregante, al menos un aglutinante, al menos un agente quelante, al menos un agente humectante y, opcionalmente, al menos una carga; y
conformar una forma farmacéutica sólida.

23. Un envase para varios días que comprende varias composiciones en dosis unitaria de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-19.

24. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 preparada según el procedimiento de la reivindicación 22.

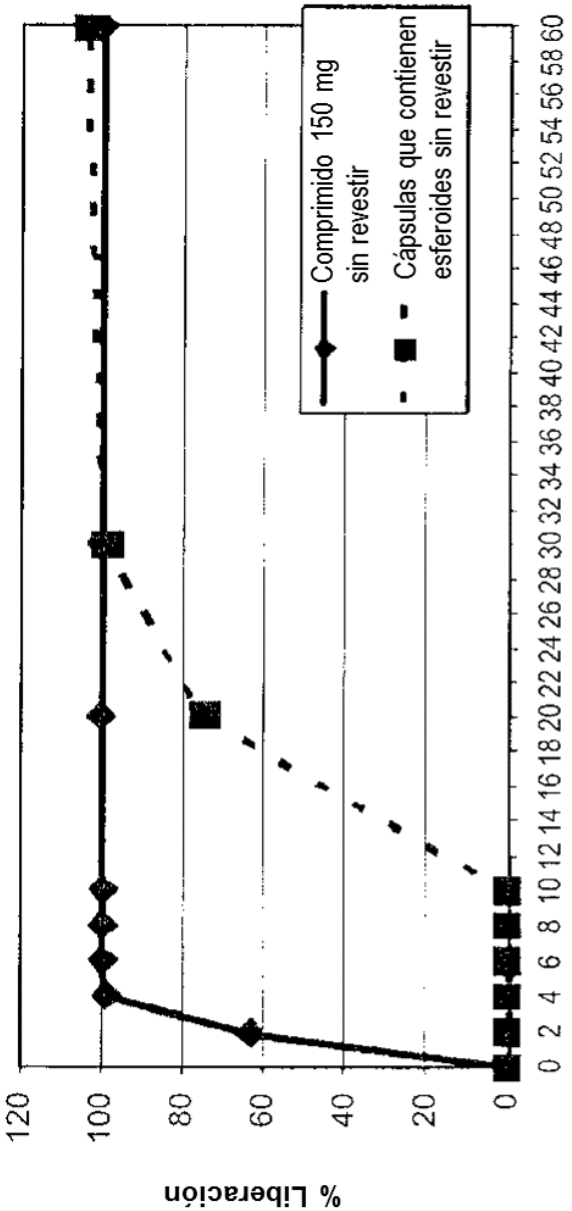

% Liberación
120
100
80
60
40
20
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 42 44 46 48 50 52 54 56 58 60
Tiempo (minutos)
Comprimido 150 mg sin revestir
Cápsulas que contienen esferoides sin revestir

FIG. 1

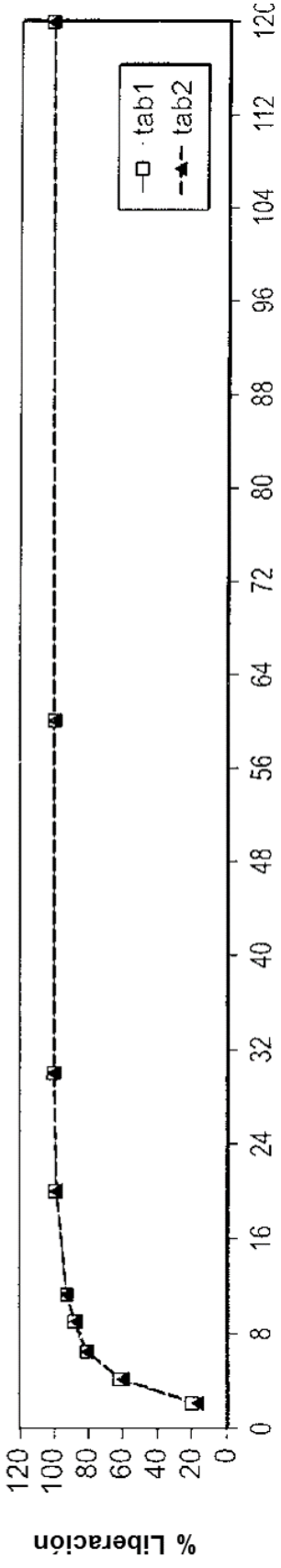

% Liberación
120
100
80
60
40
20
0
0 8 16 24 32 40 48 56 64 72 80 88 96 104 112 120
Tiempo (minutos)
tab1
tab2

FIG. 2

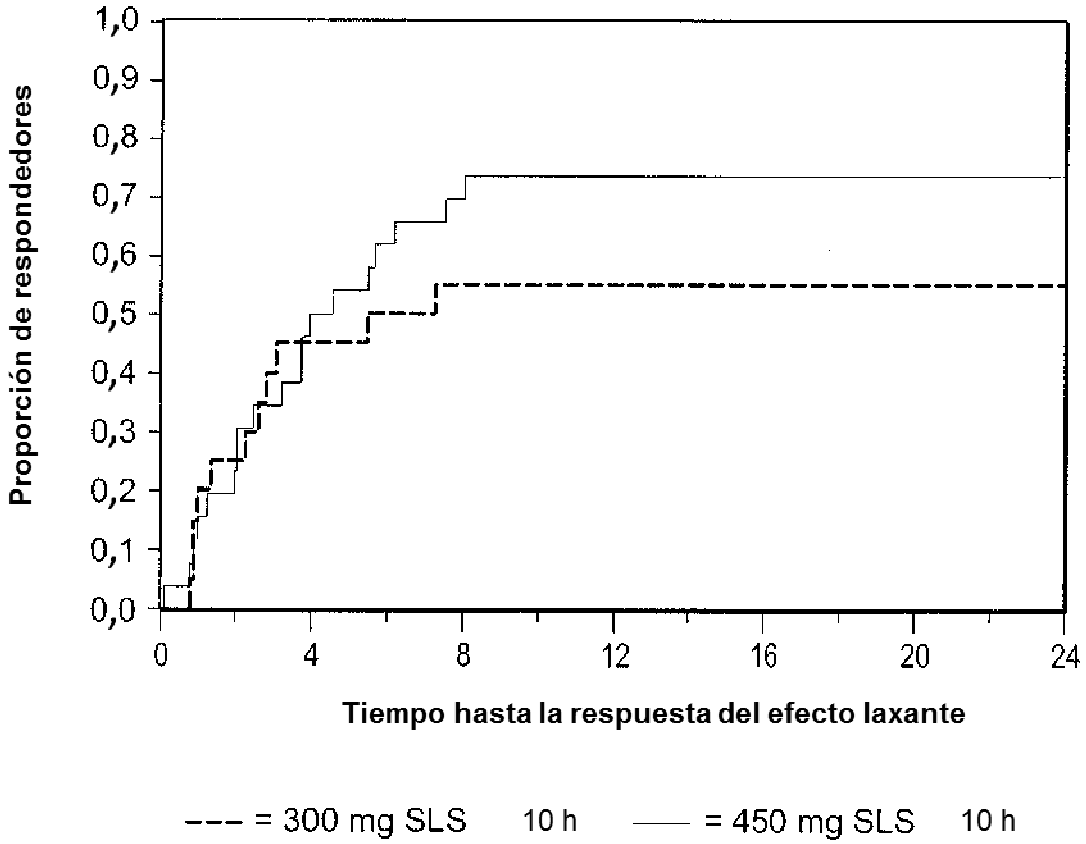

Proporción de respondedores
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
0
4
8
12
16
20
24
Tiempo hasta la respuesta del efecto laxante
--- = 300 mg SLS 10 h
—— = 450 mg SLS 10 h

FIG. 3

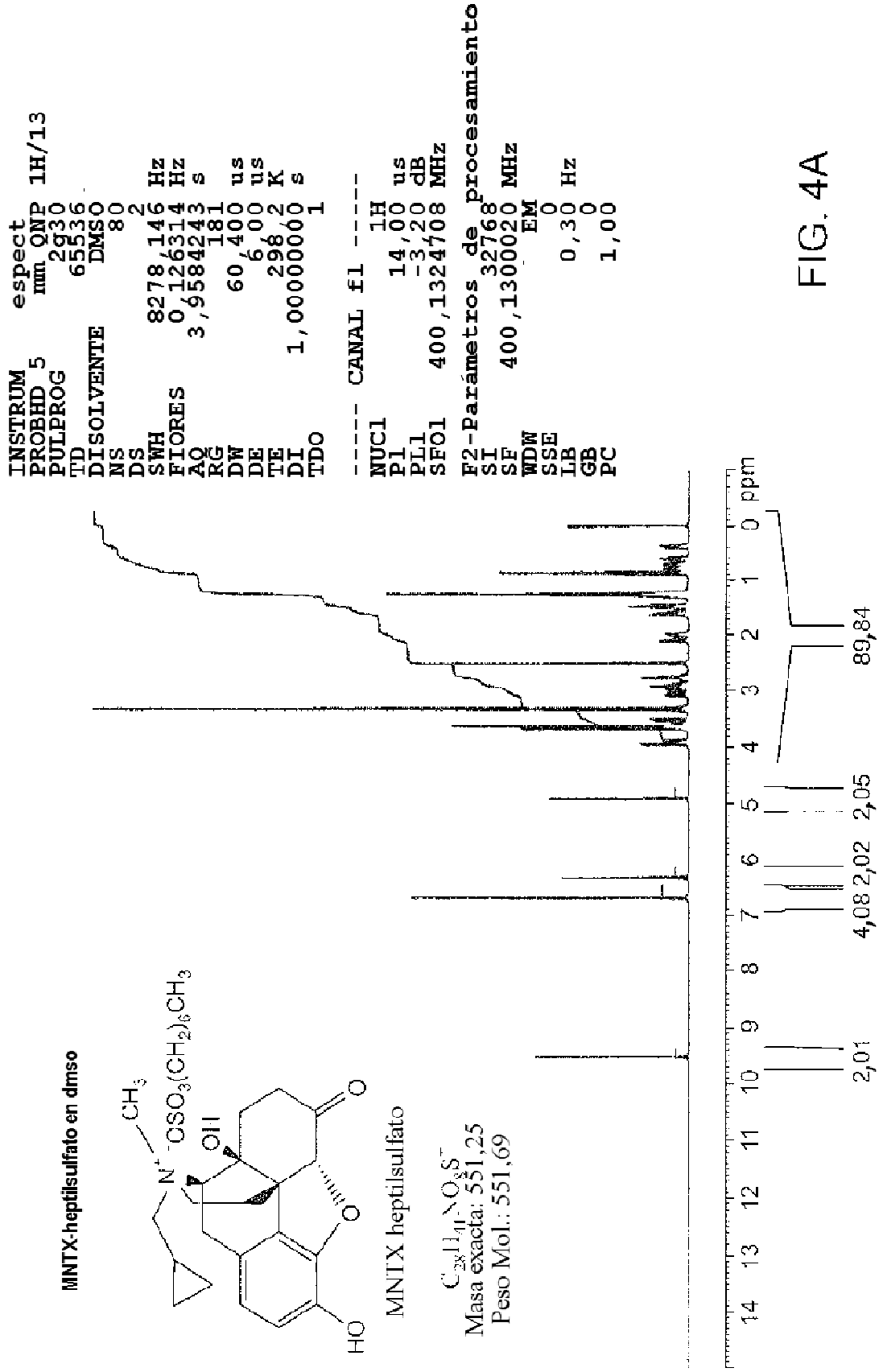

MNTX-heptilsulfato en dmso
INSTRUM espect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG 2g30
TD 65536
DISOLVENTE DMSO
NS 80
DS 2
SWH 8278,146 Hz
FIORES 0,126314 Hz
AQ 3,9584243 s
RG 181
DW 60,400 us
DE 6,00 us
TE 298,2 K
DI 1,00000000 s
TDO 1
----- CANAL f1 -----
NUC1 1H
P1 14,00 us
PL1 -3,20 dB
SFO1 400,1324708 MHz
F2-Parámetros de procesamiento
SI 32768
SF 400,1300020 MHz
WDW EM
SSE 0
LB 0,30 Hz
GB 0
PC 1,00
MNTX heptilsulfato
Masa exacta: 551,25
Peso Mol.: 551,69
2,01
4,08
2,02
2,05
89,84
ppm

FIG. 4A

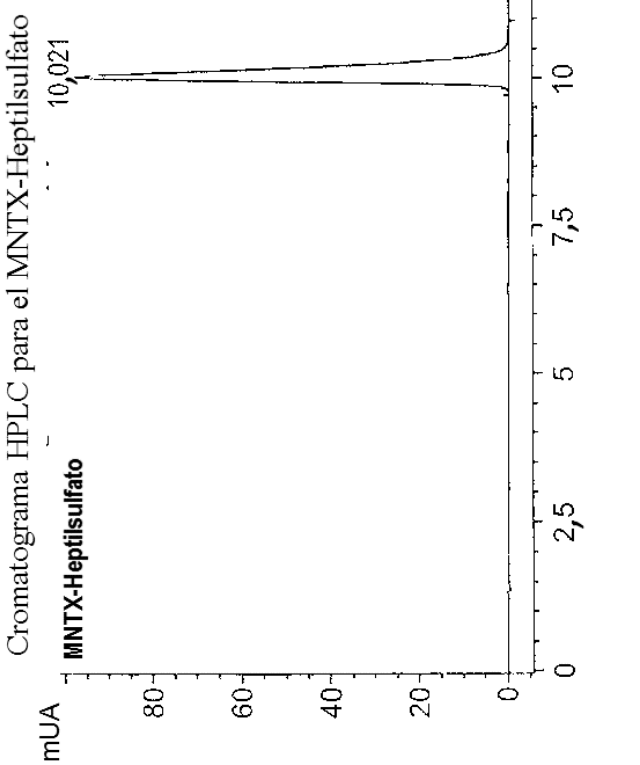

Cromatograma HPLC para el MNTX-Heptilsulfato
MNTX-Heptilsulfato
10,021
mUA
80
60
40
20
0
0
2,5
5
7,5
10
12,5
15
17,5
20
22,5
min

FIG. 4B

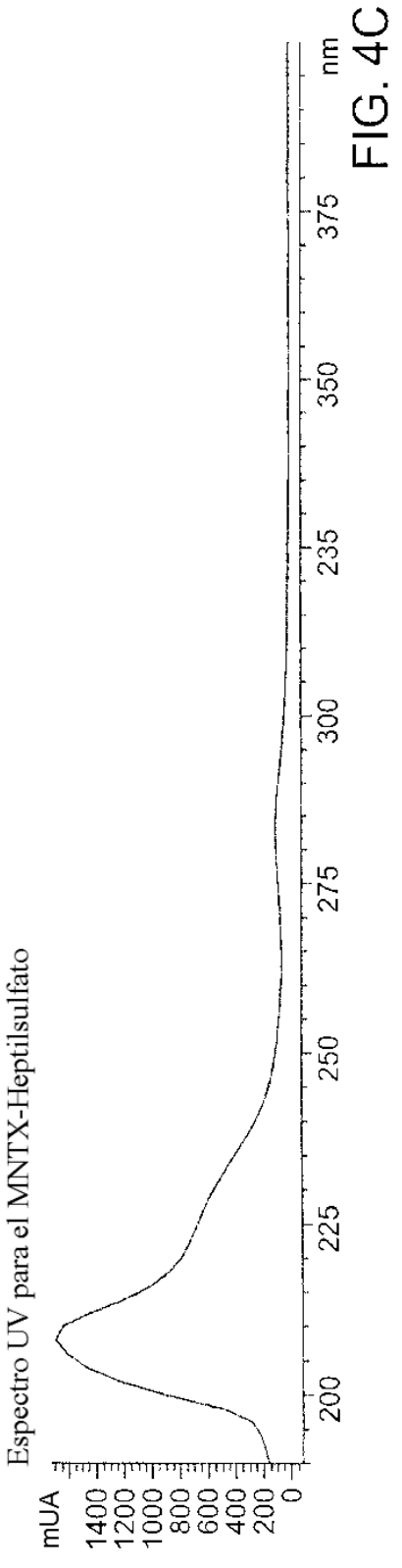

Espectro UV para el MNTX-Heptilsulfato
mUA
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
200
225
250
275
300
350
375
nm

FIG. 4C

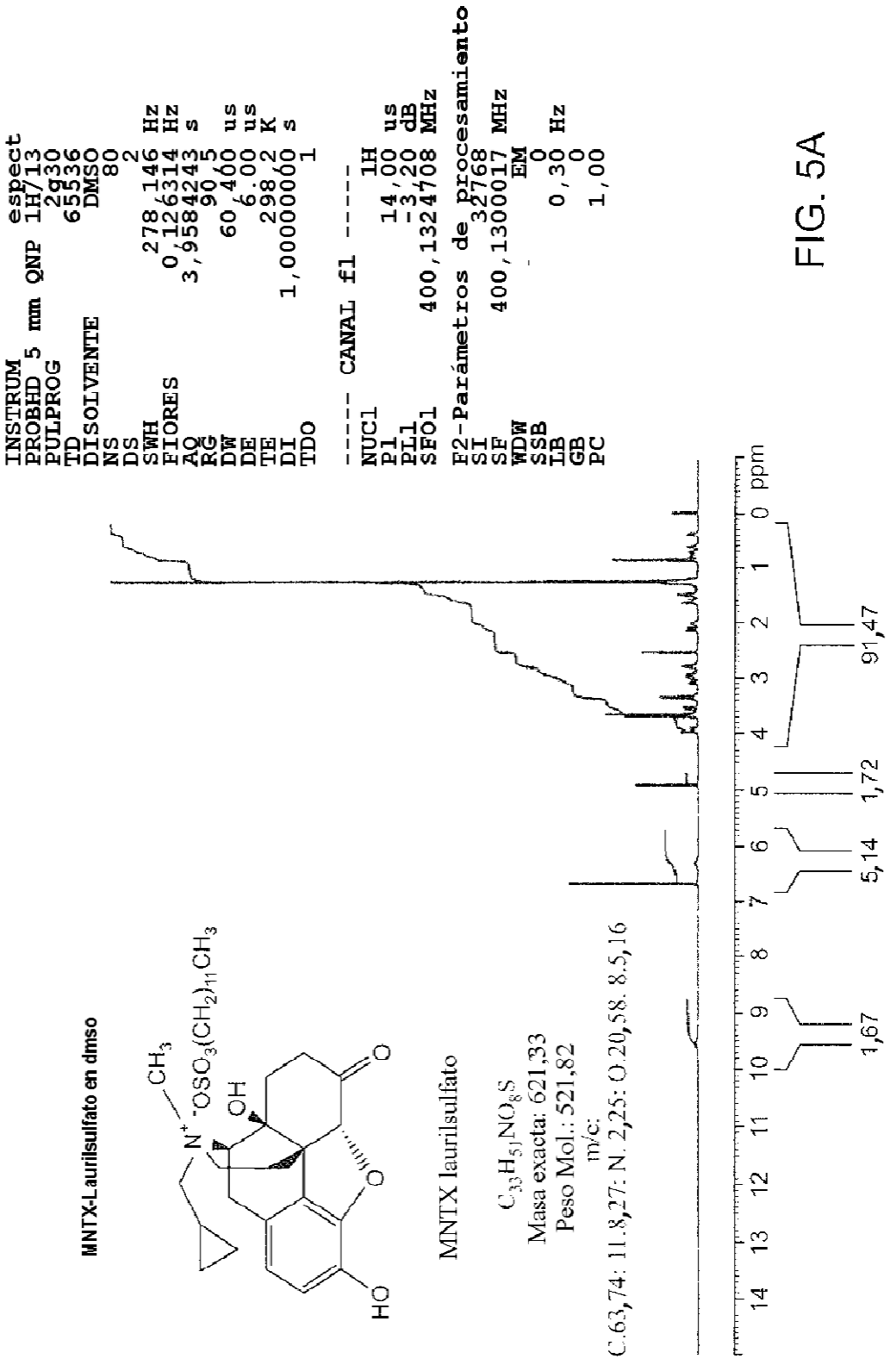

MNTX-Laurilsulfato en dmso
INSTRUM espect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG 2g30
TD 65536
DISOLVENTE DMSO
NS 80
DS 2
SWH 278,146 Hz
FIORES 0,126314 Hz
AQ 3,9584243 s
RG 90.5
DW 60,400 us
DE 6.00 us
TE 298.2 K
DI 1,00000060 s
TDO 1
----- CANAL f1 -----
NUC1 1H
P1 14,00 us
PL1 -3,20 dB
SFO1 400,1324708 MHz
F2-Parámetros de procesamiento
SI 32768
SF 400,1300017 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0,30 Hz
GB 0
PC 1,00
MNTX laurilsulfato
$C_{33}H_{51}NO_8S$
Masa exacta: 621,33
Peso Mol.: 521,82
m/c:
C.63,74: 11.8,27: N. 2,25: O.20,58. 8.5,16
1,67
5,14
1,72
91,47
ppm

FIG. 5A

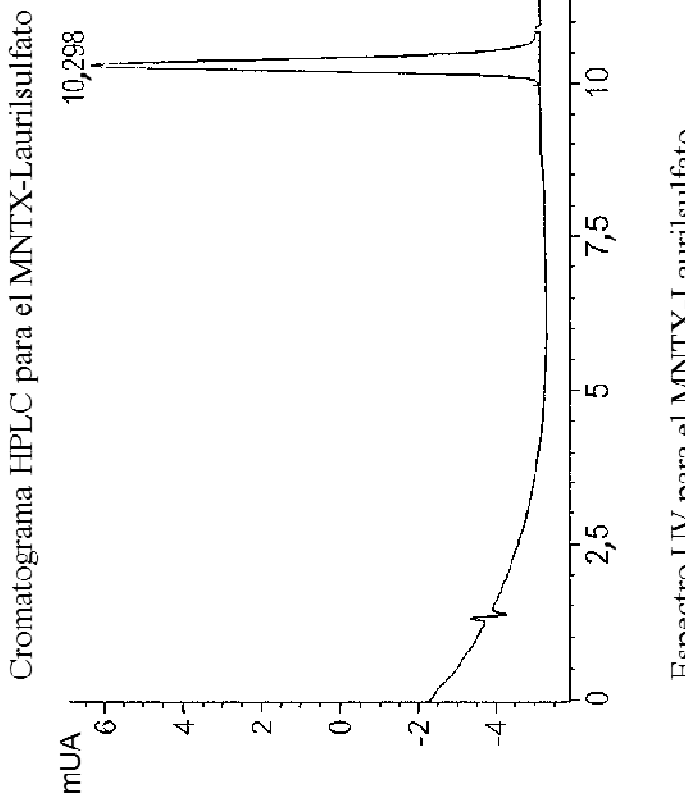

Cromatograma HPLC para el MNTX-Laurilsulfato
10,298
mUA
6
4
2
0
-2
-4
0
2,5
5
7,5
10
12,5
15
17,5
20
22,5
min

FIG. 5B

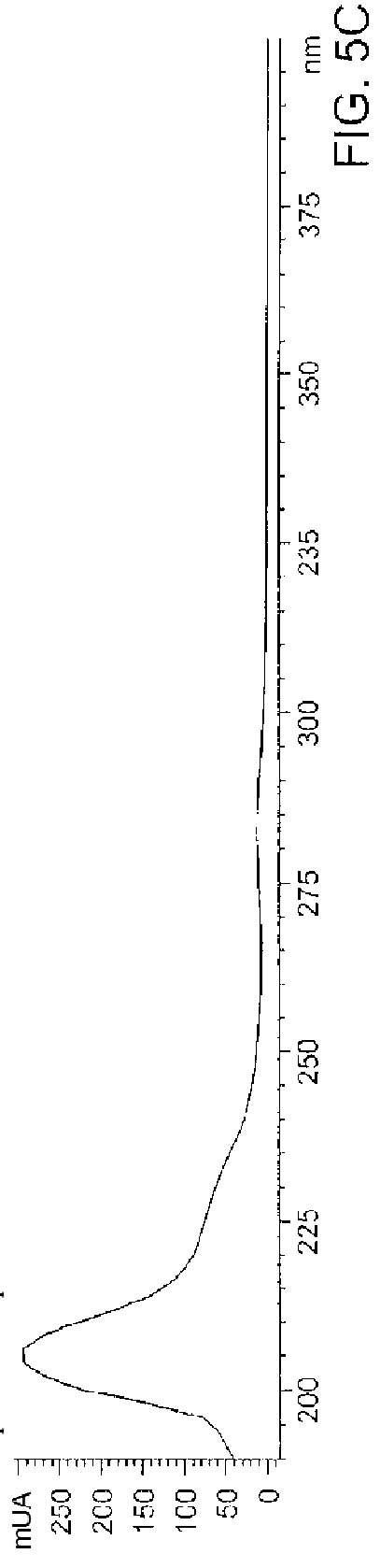

Espectro UV para el MNTX-Laurilsulfato
mUA
250
200
150
100
50
0
200
225
250
275
300
350
375
nm

FIG. 5C

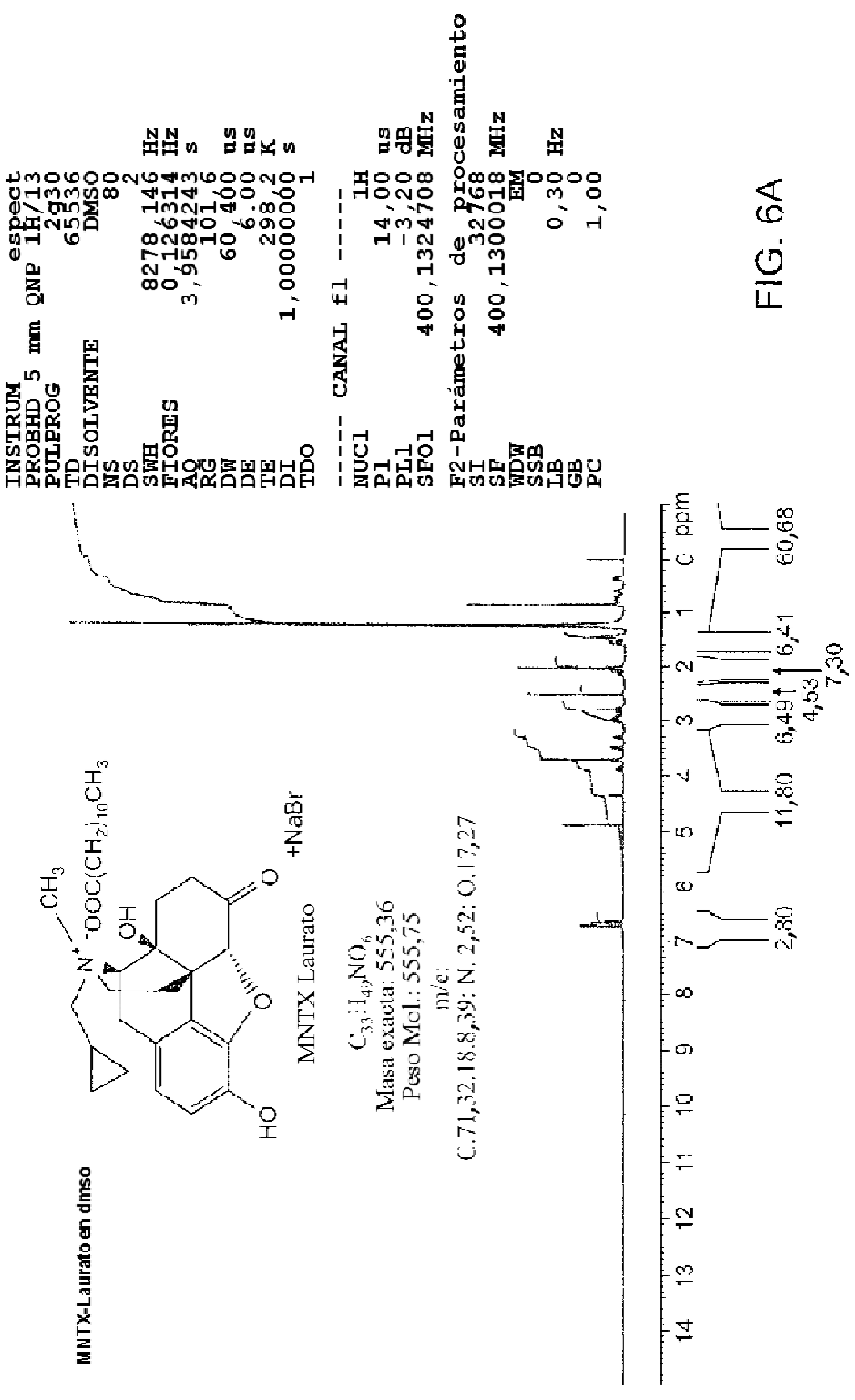

MNTX-Laurato en dmso
INSTRUM espect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG 2g30
TD 65536
DISOLVENTE DMSO
NS 80
DS 2
SWH 8278,146 Hz
FIORES 0,1263314 Hz
AQ 3,9584243 s
RG 101,6
DW 60,400 us
DE 6,00 us
TE 298,2 K
DI 1,00000060 s
TDO 1
---- CANAL f1 -----
NUC1 1H
P1 14,00 us
PL1 -3,20 dB
SFO1 400,1324708 MHz
F2-Parámetros de procesamiento
SI 32768
SF 400,1300018 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0,30 Hz
GB 0
PC 1,00
MNTX Laurato +NaBr
$C_{31}H_{49}NO_6$
Masa exacta: 555,36
Peso Mol.: 555,75
m/e:
C, 71,32; H, 8,89; N, 2,52; O, 17,27
2,80
11,80
6,49
4,53
6,41
7,30
60,68
ppm

FIG. 6A

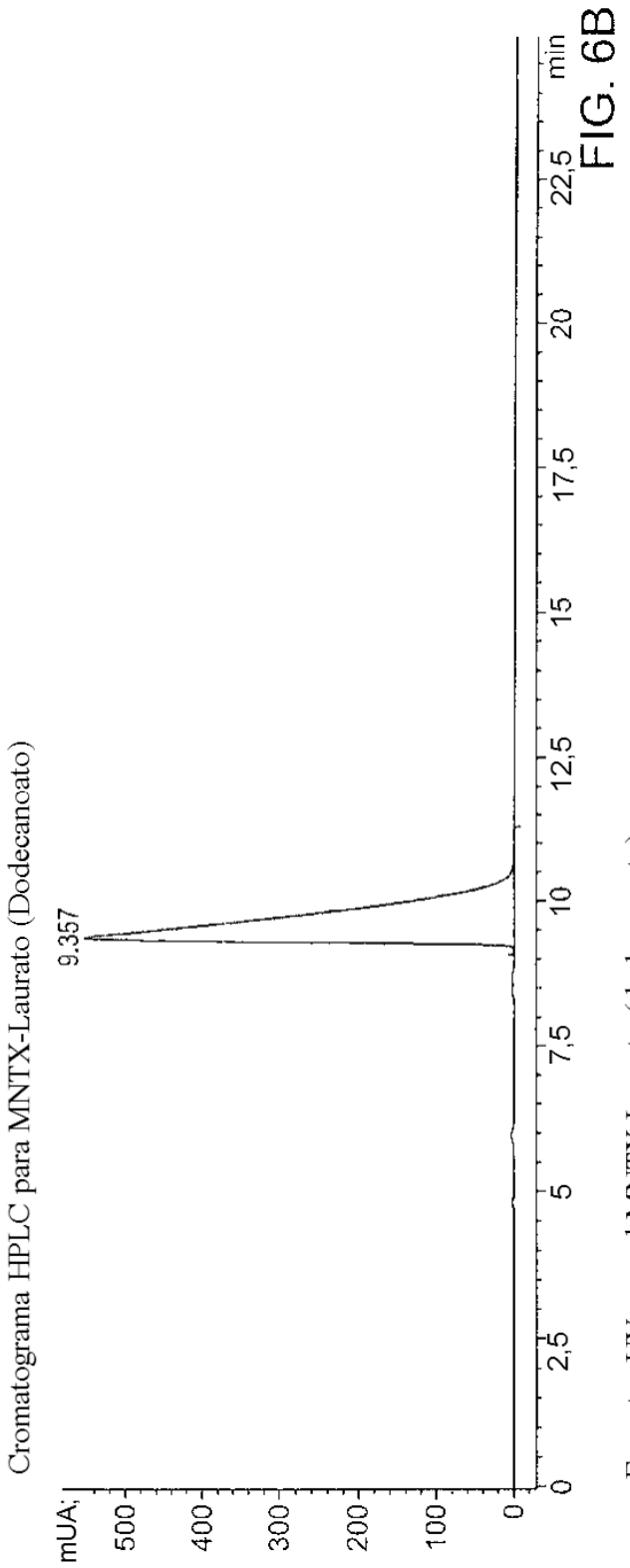

Cromatograma HPLC para MNTX-Laurato (Dodecancato)
mUA
9,357
500
400
300
200
100
0
0
2,5
5
7,5
10
12,5
15
17,5
20
22,5
min

FIG. 6B

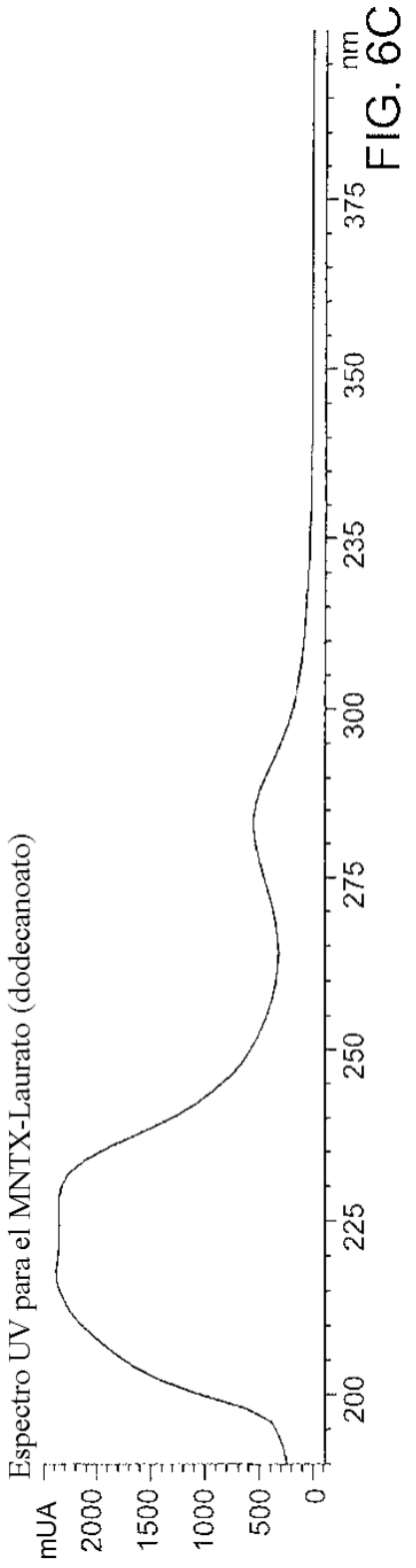

Espectro UV para el MNTX-Laurato (dodecanoato)
mUA
2000
1500
1000
500
0
200
225
250
275
300
235
350
375
nm

FIG. 6C