

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 863**

51 Int. Cl.:

A61K 47/18 (2007.01)

A61K 31/485 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.08.2007 PCT/US2007/017430**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.02.2008 WO08019115**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2007 E 07836531 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2017 EP 2046388**

54 Título: **Formulaciones para administración parenteral de compuestos y sus usos**

30 Prioridad:

04.08.2006 US 835574 P

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

22.02.2018

73 Titular/es:

**WYETH LLC (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017-5755, US**

72 Inventor/es:

**SHAH, SYED, M.;
OFSLAGER, CHRISTIAN;
FAWZI, MAHDI, B. y
BAZHINA, NATALYIA**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 655 863 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones para administración parenteral de compuestos y sus usos

Antecedentes de la invención

5 Los opiáceos se usan ampliamente en pacientes con cánceres avanzados y otras enfermedades terminales para disminuir el sufrimiento. Los opiáceos son medicamentos narcóticos que activan receptores opiáceos ubicados en el sistema nervioso central para aliviar el dolor. Los opiáceos, sin embargo, también reaccionan con receptores fuera del sistema nervioso central, lo que produce efectos secundarios que incluyen estreñimiento, náuseas, vómitos, retención urinaria y picazón intensa. Los más notables son los efectos en el tracto gastrointestinal (GI) donde los opiáceos inhiben el vaciado gástrico y la actividad motriz propulsora del intestino, disminuyendo así la tasa de tránsito intestinal que puede producir estreñimiento. La efectividad de los opiáceos para el dolor a menudo es limitada debido a los efectos secundarios resultantes, que pueden ser debilitantes y, a menudo, hacen que los pacientes dejen de usar analgésicos opiáceos.

15 Además de los efectos secundarios inducidos por opiáceos analgésicos, los estudios han sugerido que los compuestos y receptores opiáceos endógenos también pueden afectar la actividad del tracto gastrointestinal (GI) y pueden estar implicados en la regulación normal de la motilidad intestinal y el transporte por la mucosa de fluidos tanto en animales como en el hombre (Koch, T. R, et al., *Digestive Diseases and Sciences* 1991, 36, 712-728; Schuller, A.G.P., et al., *Society of Neuroscience Abstracts* 1998, 24, 524, Reisine, T., and Pasternak, G., *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics Ninth Edition* 1996, 521-555 and Bagnol, D., et al., *Regul. Pept.* 1993, 47, 259-273). Por lo tanto, un nivel fisiológico anormal de compuestos endógenos y/o actividad del receptor puede conducir a la disfunción intestinal.

20 El documento WO2004/091623 describe una composición farmacéutica de metilnaltrexona, en la que la preparación después del tratamiento en autoclave tiene una concentración de los productos de degradación que no excede el 2% de la metilnaltrexona en la preparación.

25 Por ejemplo, los pacientes que se han sometido a procedimientos quirúrgicos, especialmente cirugía del abdomen, a menudo sufren de disfunción intestinal, tal como íleo postoperatorio (o posquirúrgico), que puede ser causado por fluctuaciones en los niveles de opiáceos naturales. Del mismo modo, las mujeres que han dado a luz recientemente sufren de íleo posparto, que se cree que es causado por fluctuaciones opiáceas naturales similares como resultado del estrés del parto. La disfunción intestinal asociada con el íleo postoperatorio o posparto generalmente puede durar por lo general de 3 a 5 días, con algunos casos graves que duran más de una semana. La administración de analgésicos opiáceos a un paciente después de la cirugía, que ahora es una práctica casi universal, puede exacerbar la disfunción intestinal, lo que retrasa la recuperación de la función intestinal normal, prolonga la estadía en el hospital y aumenta los costos de atención médica.

35 Se han estudiado antagonistas opiáceos tales como naloxona, naltrexona y nalmeveno como un medio para antagonizar los efectos periféricos indeseables de los opiáceos. Sin embargo, estos agentes actúan no solo en los receptores opiáceos periféricos, sino también en los sitios del sistema nervioso central, de modo que a veces revierten los efectos analgésicos beneficiosos de los opiáceos o causan síntomas de abstinencia de opiáceos. Los enfoques preferidos para uso en el control de los efectos secundarios inducidos por opiáceos incluyen el uso de compuestos antagonistas opiáceos periféricos que no cruzan fácilmente la barrera hematoencefálica. Por ejemplo, el compuesto del antagonista opiáceo μ periférico metilnaltrexona y compuestos relacionados se han descrito para usar en el control de efectos secundarios inducidos por opiáceos en pacientes (por ejemplo, estreñimiento, prurito, náuseas y/o vómitos). Véase, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,972,954, 5,102,887, 4,861,781, y 4,719,215; y Yuan, C. -S. et al. *Drug and Alcohol Dependence* 1998, 52, 161.

40 Se han descrito formulaciones del antagonista del receptor opiáceo μ periférico metilnaltrexona (por ejemplo, véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,608,075, 6,274,591, y 6,559,158). Sin embargo, se ha encontrado que la metilnaltrexona en determinados medios y bajo determinadas condiciones forma productos de degradación. Por ejemplo, véase el documento US 2004266806A1. Es deseable proporcionar formas de dosificación que sean capaces de administrar eficazmente metilnaltrexona sin degradación extensa de la metilnaltrexona en condiciones de refrigeración y/o temperatura ambiente.

Resumen de la invención

50 La presente invención proporciona determinadas formulaciones de metilnaltrexona. En algunas realizaciones, la invención proporciona formulaciones que tienen características de estabilidad de vida útil mejoradas del compuesto activo en refrigeración, así como en condiciones de temperatura ambiente. Las formulaciones proporcionadas son útiles para la administración parenteral de metilnaltrexona. En este documento se describen procedimientos para la producción y uso de tales formulaciones, así como productos y kits que contienen formulaciones proporcionadas.

55 En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica según la reivindicación 1.

La composición farmacéutica comprende además un agente estabilizante adicional. En algunas realizaciones, se selecciona un agente estabilizante adicional a partir de ácido benzoico, ácido cítrico, glicólico, láctico, málico y maleico.

5 En determinadas realizaciones, una formulación comprende metilnaltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un agente quelante de calcio (EDTA de calcio o un derivado de EDTA de calcio), un agente estabilizante (glicina), un agente isotónico y un solvente acuoso. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica comprende metilnaltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, EDTA de calcio, glicina y cloruro de sodio, en una solución acuosa.

10 En general, las composiciones farmacéuticas proporcionadas son útiles para prevenir, tratar o reducir la gravedad de los efectos secundarios que resultan del uso de opiáceos, incluida la inhibición de la disfunción gastrointestinal (por ejemplo, estreñimiento, hipomotilidad intestinal, impactación, hipomotilidad gástrica, constricción del esfínter GI, aumento del tono del esfínter, inhibición de la motilidad gastrointestinal, inhibición de la motilidad intestinal, inhibición del vaciado gástrico, retraso del vaciado gástrico, evacuación incompleta, náuseas, emesis (vómitos), hinchazón, distensión abdominal), enrojecimiento cutáneo, sudoración, disforia, prurito, retención urinaria, etc. Las
15 composiciones farmacéuticas proporcionadas son útiles para la administración a pacientes que reciben tratamiento con opiáceos a corto plazo (por ejemplo, pacientes que se recuperan de cirugía (abdominal, ortopédica, cirugía por lesiones por traumatismo, etc.), pacientes que se recuperan de lesiones por traumatismo y pacientes que se recuperan del nacimiento del niño). Las composiciones farmacéuticas también son útiles para la administración a
20 sujetos que reciben administración crónica de opiáceos (por ejemplo, pacientes terminales que reciben terapia opiácea (por ejemplo, un paciente con SIDA, un paciente con cáncer, un paciente cardiovascular); sujetos que reciben terapia con opiáceos crónica para el manejo del dolor (por ejemplo, dolor); sujetos que reciben terapia opiácea para el mantenimiento de la abstinencia de opiáceos).

Los usos adicionales de las composiciones farmacéuticas proporcionadas incluyen la prevención, el tratamiento o la
25 reducción de la gravedad de los síntomas asociados con trastornos o afecciones que resultan de la actividad normal o aberrante de los opiáceos endógenos. Tales trastornos o afecciones incluyen, pero no se limita a, íleo (por ejemplo, íleo posparto, íleo paralítico), disfunción gastrointestinal que se desarrolla después de cirugía abdominal (por ejemplo, colectomía, que incluye, pero no se limita a, hemicolectomía derecha, hemicolectomía izquierda, hemicolectomía transversal, eliminación de colectomía y resección anterior baja) tal como íleo postoperatorio y estreñimiento idiopático. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas también son útiles en el tratamiento de
30 afecciones que incluyen, por ejemplo, cánceres que implican angiogénesis, trastornos inflamatorios (por ejemplo, trastorno del intestino irritable), inmunosupresión, trastornos cardiovasculares (por ejemplo, bradicardia, hipotensión) inflamación crónica y/o dolor crónico, anemia de células falciformes, heridas vasculares y retinopatía, disminución de la secreción biliar, disminución de la secreción pancreática, espasmo biliar y aumento del reflujo gastroesofágico.

Breve descripción del dibujo

35 Figura 1A y Figura 1B: Efecto de CaEDTA y NaEDTA sobre la formación de 2', 2-bis metilnaltrexona en presencia de hierro a 40 °C (Figura 1A) y temperatura ambiente, 25 ° (Figura 1B). Tanto el EDTA de calcio como el EDTA de sodio son inhibidores efectivos de la formación del agente de degradación 2', 2' bis metilnaltrexona.

Figuras 2A, 2B, 2C y 2D: Efecto de CaEDTA sobre la formación de 7-dihidroxi metilnaltrexona en soluciones. Se
40 evaluó el efecto de CaEDTA y NaEDTA sobre la formación de 7-dihidroxi metilnaltrexona en presencia de hierro a 40 °C (Figura 2A) y temperatura ambiente, 25° (Figura 2B). El EDTA de calcio, pero no el EDTA de sodio es un inhibidor eficaz de la formación del agente de degradación 7-dihidroxi-metilnaltrexona. Se evaluó el efecto de CaEDTA sobre la formación de 7-dihidroxi-metilnaltrexona en solución después de un mes de almacenamiento a temperatura ambiente (Figura 2C) y a 40 °C (Figura 2D). La presencia de CaEDTA redujo la formación de 7-dihidroxi-metilnaltrexona a cualquier temperatura. Después de un mes a temperatura ambiente, el nivel se redujo de
45 0.34% a 0.11%; y a 40 °C/75% de HR, el nivel se redujo desde 0.64% a 0.14%. La presencia de NaEDTA en las muestras puede incluso aumentar los niveles de 7-dihidroxi-metilnaltrexona formados.

Figura 3A y Figura 3B: Efecto de CaEDTA en la solución de metilnaltrexona sobre la formación de un agente de
50 degradación metilnaltrexona que tiene un RRT de 0.79 ("el agente de degradación 0.79"). Se evaluó el efecto de CaEDTA y NaEDTA en la formación del agente de degradación 0.79 a temperatura ambiente, 25° (Figura 3A) y a 40 °C (Figura 3B). El EDTA de calcio no fue eficaz para inhibir la formación del producto de degradación 0.79 y puede aumentar los niveles de formación de agente de degradación.

La figura 4 representa degradantes identificados de metilnaltrexona, respectivos tiempos de retención relativa (RRT), y catálisis asociada y/o inhibidores de la formación que se han identificado.

Descripción detallada de determinadas realizaciones de la invención

55 Se proporcionan composiciones farmacéuticas que tienen características de estabilidad mejoradas en determinadas condiciones. Las composiciones permiten períodos de almacenamiento prolongados y también para el

almacenamiento en condiciones favorables de temperatura ambiente. Las composiciones permiten de este modo una administración mejorada de agentes terapéuticos a sujetos que se benefician del uso de metilnaltrexona.

Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas proporcionadas son útiles para tratar, prevenir, retrasar o disminuir la gravedad o incidencia de efectos secundarios asociados con la administración de opiáceos, incluida la disfunción gastrointestinal (por ejemplo, estreñimiento, hipomotilidad intestinal, impactación, hipomotilidad gástrica, constricción del esfínter GI, aumento del tono del esfínter, inhibición de la motilidad gastrointestinal, inhibición de la motilidad intestinal, inhibición del vaciado gástrico, retraso en el vaciado gástrico, evacuación incompleta, náuseas, emesis (vómitos), hinchazón, distensión abdominal), disforia, prurito, 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 e inmunosupresión asociada con el uso de analgesia narcótica, etc. Los efectos adicionales de la administración de opiáceos pueden incluir, por ejemplo, migración aberrante o proliferación de células endoteliales (por ejemplo, células endoteliales vasculares), aumento de angiogénesis, y aumento en la producción de factor letal a partir de agentes infecciosos oportunistas (por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*). Las composiciones farmacéuticas son útiles para la administración a pacientes que reciben tratamiento a corto plazo con opiáceos (por ejemplo, pacientes que padecen de disfunción gastrointestinal posoperatoria que reciben administración de opiáceos a corto plazo). Las composiciones farmacéuticas también son útiles para la administración a sujetos que reciben administración crónica de opiáceos (por ejemplo, pacientes terminales que reciben terapia opiácea tales como un paciente con SIDA, un paciente con cáncer, un paciente cardiovascular, sujetos que reciben terapia opiácea crónica para el manejo del dolor; sujetos que reciben terapia opiácea para mantenimiento de la abstinencia de opiáceos).

Los usos adicionales de las composiciones proporcionadas incluyen, por ejemplo, prevención, retraso, tratamiento o reducción de la gravedad de los síntomas asociados con trastornos o afecciones que resultan de la actividad normal o aberrante de los opiáceos endógenos. Tales trastornos o afecciones incluyen, entre otros, íleo (por ejemplo, íleo posparto, íleo paralítico), disfunción gastrointestinal que se desarrolla después de cirugía abdominal (por ejemplo, colectomía, que incluye, pero no se limita a, hemicolectomía derecha, hemicolectomía izquierda, hemicolectomía transversal, eliminación de colectomía y resección anterior baja) tal como íleo postoperatorio y estreñimiento idiopático. Las composiciones proporcionadas también son útiles en el tratamiento de afecciones que incluyen cánceres que implican angiogénesis, inmunosupresión, anemia de células falciformes, heridas vasculares, retinopatía, y tratamiento de trastornos asociados a la inflamación (por ejemplo, síndrome del intestino irritable), inmunosupresión e inflamación crónica.

Definiciones

El término "concentrado de dosis" se refiere a una composición farmacéutica en la que la concentración de agente(s) activo(s) es mayor que una concentración de forma de dosificación unitaria típica administrada directamente a un sujeto. Se puede usar un concentrado de dosis como se proporciona para la administración a un sujeto, pero en general se diluye adicionalmente hasta una concentración de forma de dosificación unitaria típica en preparación para la administración a un sujeto. El volumen completo de un concentrado de dosis, o partes alícuotas del mismo, se puede usar en la preparación de formas de dosificación unitarias para el tratamiento, por ejemplo, mediante los procedimientos proporcionados en este documento. En algunas realizaciones, un concentrado de dosis es aproximadamente 2 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 10 veces, aproximadamente 25 veces, aproximadamente 50 veces, aproximadamente 100 veces, o aproximadamente 200 veces más concentrado que una forma de dosificación unitaria. En determinadas realizaciones, un concentrado de dosis es aproximadamente 50 veces, aproximadamente 100 veces, o aproximadamente 200 veces más concentrado que una forma de dosificación unitaria.

Como se usa en este documento, una "cantidad eficaz" de un compuesto o formulación farmacéuticamente aceptable puede lograr un efecto terapéutico y/o profiláctico deseado. En algunas realizaciones, una "cantidad eficaz" es al menos una cantidad mínima de un compuesto, o formulación que contiene un compuesto, que es suficiente para tratar uno o más síntomas de un trastorno o afección asociada con la modulación de receptores opiáceos μ periféricos, tales como efectos secundarios asociados con la terapia analgésica opiácea (por ejemplo, disfunción gastrointestinal (por ejemplo, estreñimiento por dismotilidad, etc.), náuseas, emesis (por ejemplo, vómitos), etc.). En determinadas realizaciones, una "cantidad eficaz" de un compuesto, o formulación que contiene un compuesto, es suficiente para tratar los síntomas asociados con, una enfermedad asociada con la actividad opiácea periférica endógena aberrante o con el receptor opiáceo μ (por ejemplo, estreñimiento idiopático, íleo, etc.).

El término "formulación" se refiere a una composición que incluye al menos un compuesto farmacéuticamente activo (por ejemplo, al menos metilnaltrexona) en combinación con uno o más excipientes u otros aditivos farmacéuticos para administración a un sujeto. En general, los excipientes particulares y/u otros aditivos farmacéuticos se seleccionan por lo general con el objetivo de posibilitar una estabilidad, liberación, distribución y/o actividad deseada del (de los) compuesto(s) activo(s) para las aplicaciones.

El término "sujeto", como se usa en este documento, significa un mamífero al que se le administra una formulación o composición que comprende una formulación, e incluye sujetos humanos y animales, tales como animales domésticos (por ejemplo, caballos, perros, gatos, etc.).

5 "Compuesto terapéuticamente activo" o "compuesto activo" se refiere a una sustancia, que incluye una sustancia biológicamente activa, que es útil para terapia (por ejemplo, terapia humana, terapia veterinaria), que incluye tratamiento profiláctico y/o terapéutico. Los compuestos terapéuticamente activos pueden ser moléculas orgánicas que son compuestos de fármacos, péptidos, proteínas, carbohidratos, monosacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, nucleoproteína, mucoproteína, lipoproteína, polipéptido sintético o proteína, moléculas pequeñas unidas a una
10 proteína, glucoproteína, esteroide, ácido nucleico, ADN, ARN, nucleótidos, nucleósidos, oligonucleótidos, oligonucleótidos antisentido, lípidos, hormonas y vitaminas. Alternativa o adicionalmente, los compuestos terapéuticamente activos pueden ser cualquier sustancia usada como medicina para el tratamiento, prevención, retraso, reducción o mejora de una enfermedad, afección o trastorno. Entre los compuestos terapéuticamente activos útiles en las formulaciones de la presente invención están los compuestos antagonistas opiáceos, compuestos analgésicos opiáceos y similares. A continuación, se proporciona una descripción detallada adicional de los compuestos útiles como compuestos terapéuticamente activos. Un compuesto terapéuticamente activo incluye un compuesto que aumenta el efecto o la eficacia de un segundo compuesto, por ejemplo, potenciando la potencia o reduciendo los efectos adversos de un segundo compuesto. Los términos "tratar" o "tratamiento", como se usan en este documento, se refieren a aliviar, inhibir, retrasar parcial o completamente el inicio, reducir la incidencia, mejorar y/o aliviar un trastorno o afección, o uno o más síntomas del trastorno, enfermedad o afección.

20 La expresión "dosificación unitaria" como se usa en este documento se refiere a una unidad físicamente discreta de una formulación apropiada para un sujeto que se va a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de una formulación de la presente invención será decidido por el médico tratante dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier sujeto u organismo en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se trata y la gravedad del trastorno; actividad del compuesto activo específico empleado; composición específica empleada; edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto; tiempo de administración, y tasa de excreción del compuesto activo específico empleado; duración del tratamiento; fármacos y/o terapias adicionales utilizados en combinación o coincidentes con compuesto(s) específico(s) empleado(s), y factores similares bien conocidos en las artes médicas.

30 La expresión "forma de dosificación" se refiere a los medios mediante los cuales se almacena y/o administra una formulación a un sujeto. Por ejemplo, la formulación se puede almacenar en un vial o jeringa. La formulación también se puede almacenar en un recipiente que protege la formulación de la luz (por ejemplo, luz UV). Alternativamente, un recipiente o vial que por sí mismo no es necesariamente protector de la luz se puede almacenar en un recipiente de almacenamiento secundario (por ejemplo, una caja exterior, bolsa, etc.) que protege la formulación de la luz.

35 La presente invención proporciona composiciones para la administración parenteral de metilnaltrexona, que incluye sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Como se usa en este documento, "metilnaltrexona" incluye N-metilnaltrexona y sales de las mismas. La metilnaltrexona se describe, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos 4,176,186; 4,719,215; 4,861,781; 5,102,887; 5,972,954; 6,274,591; Los Estados Unidos publicaron los números de solicitud de patente 20020028825 y 20030022909; y las publicaciones PCT WO99/22737 y
40 WO98/25613; los contenidos de cada uno de los cuales se incorporan en este documento por referencia.

En general, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, carbonato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, carboxilato, benzoato, glutamato, sulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencensulfonato, p-toluenosulfonato, selenato y pamoato (esto es, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato) de compuestos. En algunas realizaciones, las sales de uso en formulaciones de la invención son aquellas que se han descrito para metilnaltrexona, por ejemplo, bromuro de metilnaltrexona, etc. Sin embargo, la invención no se limita a estas sales específicas. Se pueden adaptar y usar otras sales y mezclas de las mismas en una formulación de dosis según la invención para conseguir los perfiles de administración de compuestos apropiados de la invención (por ejemplo, sales de cloruro, sulfato, bisulfato, tartrato, nitrato, citrato, bitartrato, fosfato, malato, maleato, bromuro, yoduro, fumarato, sulfonato, carboxilato o succinato, etc.). Alternativa o adicionalmente, se puede usar antagonista del receptor opiáceo periférico (por ejemplo, metilnaltrexona) base, sus derivados químicos y quirales y otras sales, según sea apropiado.

55 La sal de bromuro de metilnaltrexona también se refiere, por ejemplo, bromuro de N-metilnaltrexona, bromhidrato de N-metilnaltrexona, bromuro de metilnaltrexona, bromhidrato de metilnaltrexona, metobromuro de naltrexona, N-metilnaltrexona, MNTX, SC-37359, MRZ-2663-BR, y N-ciclopropilmetilnoroxi-morfina-meto-bromuro. La metilnaltrexona está disponible en forma de polvo de Mallinckrodt Pharmaceuticals, St. Louis, Mo, proporcionada como un polvo cristalino blanco libremente soluble en agua. Su punto de fusión es de 254-256°C. En algunas realizaciones, la invención proporciona formulaciones en un vial. En determinadas realizaciones, se proporciona una
60 formulación en un vial que contiene una dosificación unitaria de metilnaltrexona. En tales realizaciones, una

formulación puede comprender de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 200 mg de bromuro de metilnaltrexona. En algunas realizaciones, una dosificación unitaria puede contener desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 80 mg, desde 5 mg a 40 mg, o desde 8 mg a 12 mg a aproximadamente 18 mg a aproximadamente 24 mg.

5 La metilnaltrexona tiene centros quirales y, por lo tanto, puede producirse como isómeros estereoquímicos en virtud de la colocación del sustituyente en esos centros quirales. Tales isómeros estereoquímicos están dentro del alcance de los compuestos contemplados para uso en las presentes formulaciones. En las composiciones y procedimientos de la presente invención, los compuestos empleados pueden ser estereoisómeros individuales, así como mezclas de estereoisómeros. En determinados aspectos, los procedimientos de la presente invención utilizan compuestos que son estereoisómeros sustancialmente puros. También se pretende que todos los tautómeros estén abarcados dentro de las composiciones de la presente invención.

10 Los términos "R" y "S" se usan en este documento, como se usan comúnmente en la nomenclatura de química orgánica, para indicar la configuración específica de un centro quiral. El término "R" se refiere a "derecho" y se usa para designar la configuración de un centro quiral con una relación en el sentido de las agujas del reloj de prioridades grupales (del más alto al segundo más bajo) cuando se visualiza a lo largo del enlace hacia el grupo de prioridad más baja. El término "S" o "izquierda" se usa para designar la configuración de un centro quiral con una relación en sentido antihorario de las prioridades del grupo (del más alto al segundo más bajo) cuando se visualiza a lo largo del enlace hacia el grupo de prioridad más baja. La prioridad de los grupos se basa en su número atómico (el primer isótopo más pesado). Una lista parcial de prioridades y una discusión de la estereoquímica está contenida en el libro: The Vocabulary of Organic Chemistry, Orchin, et al., John Wiley and Sons Inc., page 126 (1980).

15 En algunas realizaciones, se pueden utilizar isómeros R-N aislados de metilnaltrexona. Como se usa en este documento, la designación de "isómero R-N" de metilnaltrexona se refiere a tales compuestos en la configuración (R) con respecto al nitrógeno. Los compuestos de isómeros aislados incluyen, pero no se limitan a, compuestos de metilnaltrexona de isómero R-N descritos en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos número de serie 11/441,395 presentada el 25 de mayo de 2006, publicada WO2006/127899. En algunas realizaciones, el compuesto activo es un isómero R-N de metilnaltrexona, o una sal del mismo. El isómero R-N de metilnaltrexona se ha encontrado en USSN 11/441,395 que es un antagonista opiáceo.

20 En algunas realizaciones, se pueden utilizar isómeros S-N aislados de metilnaltrexona. Como se usa en este documento, la designación de "isómero S-N" de metilnaltrexona se refiere a tales compuestos en la configuración (S) con respecto al nitrógeno. Los compuestos de isómeros aislados incluyen, pero no se limitan a, isómero S-N de compuestos de metilnaltrexona descritos en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos número de serie 11/441,452, presentada el 25 de mayo de 2006, publicada WO2006/127898. En algunas realizaciones, el compuesto activo es un isómero S-N de metilnaltrexona, o una sal de la misma. El isómero S-N de metilnaltrexona se ha encontrado en USSN 11/441,452 que es un agonista opiáceo.

25 En determinadas realizaciones, la metilnaltrexona descrita en este documento es una mezcla de estereoisómeros caracterizada porque tiene un efecto antagonista opiáceo. Por ejemplo, la metilnaltrexona puede ser una mezcla de R-N y S-N de metilnaltrexona de manera que una mezcla en sí misma tenga un efecto antagonista y sería útil para los procedimientos de uso descritos en este documento para los antagonistas opiáceos. En determinadas realizaciones, se usa R-N de metilnaltrexona que está sustancialmente libre de S-N de metilnaltrexona.

30 En determinadas realizaciones de la presente invención, al menos aproximadamente 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.85%, 99.9%, o 99.95% de metilnaltrexona está en la configuración (R) con respecto al nitrógeno. Los procedimientos para determinar la cantidad de isómero (R)-N, presente en una muestra en comparación con la cantidad de isómero (S)-N presente en esa misma muestra, se describen en detalle en el documento WO2006/127899. En otras realizaciones, la metilnaltrexona contiene 0.15%, 0.10%, o menos isómero (S)-N.

35 La cantidad exacta de metilnaltrexona (o combinación de metilnaltrexona y cualquier otro agente activo particular) que se requiere para alcanzar una cantidad farmacéuticamente eficaz variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de los efectos secundarios o el desorden, identidad del(de los) compuesto(s) particular(es), modo de administración y similares. Una dosificación diaria total de metilnaltrexona (por ejemplo, bromuro de metilnaltrexona) estará por lo general en el intervalo de 10-200 mg, preferiblemente 20-100 mg para un humano adulto de 70 kg. Una formulación de dosificación unitaria según la invención generalmente contendrá 1-250 mg del compuesto activo (por ejemplo, bromuro de metilnaltrexona) por unidad, 5-100 mg del compuesto activo por unidad, 10-50 mg del compuesto activo por unidad, o aproximadamente 8 mg o aproximadamente 12 mg o aproximadamente 24 mg del compuesto activo por unidad. En determinadas realizaciones, una cantidad eficaz de una metilnaltrexona para la administración a un humano adulto de 70 kg puede comprender de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg del compuesto (por ejemplo, bromuro de metilnaltrexona) por dosificación unitaria, para administrarse una o más veces al día. Se apreciará que los intervalos de dosis establecidos anteriormente proporcionan una guía para la administración de compuesto activo a un adulto. La cantidad que se va a administrar a, por ejemplo, un infante o un bebé puede ser determinada por un médico o una persona experta en el arte y puede ser más baja o la misma que la administrada a un adulto.

Formulaciones

La presente invención proporciona formulaciones que son capaces de mantener la integridad de la metilnaltrexona sin una producción sustancial de degradantes después del almacenamiento, incluido el almacenamiento a temperatura ambiente. Por lo tanto, las formulaciones proporcionadas son capaces de conferir características de estabilidad de almacenamiento mejoradas de metilnaltrexona administrada.

La presente invención proporciona formulaciones de metilnaltrexona para almacenamiento y mantenimiento mejorados de composiciones farmacéuticas. En particular, la presente invención proporciona formulaciones que son formulaciones estables para administración parenteral de composiciones de metilnaltrexona. Las composiciones proporcionadas para administración parenteral pueden incluir solución estéril para inyección, suspensión estéril para inyección, emulsiones estériles y dispersiones.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden metilnaltrexona en una solución isotónica.

Generalmente, las composiciones proporcionadas incluirán uno o más compuesto(s) activo(s) junto con uno o más excipientes, tales como, por ejemplo, uno o más agentes quelantes, un ion de calcio, agentes isotónicos, portadores, soluciones reguladoras, cosolventes, diluyentes, conservantes y/o surfactantes, o combinaciones de los mismos. Un experto en el arte apreciará fácilmente que el mismo ingrediente a veces puede realizar más de una función, o puede realizar diferentes funciones en el contexto de diferentes formulaciones, y/o porciones de una formulación, dependiendo de la cantidad del ingrediente y/o la presencia de otros ingredientes y/o compuesto(s) activo(s). El compuesto activo puede comprender de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 200 mg de bromuro de metilnaltrexona. En algunas realizaciones, el compuesto activo puede comprender de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 80 mg, de 5 mg a 40 mg, o aproximadamente 8, o aproximadamente 12 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 18 mg, o aproximadamente 24 mg de bromuro de metilnaltrexona.

En algunas realizaciones, la formulación comprende un agente quelante. En algunas realizaciones, un agente quelante puede estar presente en una cantidad desde aproximadamente 0.01 mg/mL a aproximadamente 2 mg/mL o aproximadamente de 0.1 mg/mL a aproximadamente 1 mg/mL en la formulación, o aproximadamente 0.2 mg/mL a aproximadamente 0.8 mg/mL de la formulación. En algunas realizaciones, un agente quelante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.2 mg/mL, aproximadamente 0.3 mg/mL, aproximadamente 0.4 mg/mL, aproximadamente 0.5 mg/mL, o aproximadamente 0.6 mg/mL, en la formulación.

Se encontró que el uso de un agente quelante es eficaz ya que inhibe al menos una formación de agente de degradación. De este modo, la adición de al menos un agente quelante es particularmente útil en formulaciones que incluyen metilnaltrexona, y proporciona protección contra la producción de agente de degradación catalizada por metal y/o a partir de la precipitación. Los agentes quelantes apropiados incluyen cualquier agente quelante farmacéuticamente aceptable y sales de las misma. Los ejemplos de agentes quelantes incluyen, pero no se limitan a ácido etilendiaminetetraacético (también sinónimo de EDTA, ácido edético, ácido verseno y sequestrene) y derivados de EDTA, tales como EDTA de sodio y EDTA de potasio, EDTA de diamonio, EDTA dipotásico, EDTA disódico, TEA-EDTA, EDTA tetrasódico, EDTA tripotásico, EDTA trisódico, HEDTA e HEDTA trisódica y sales relacionadas de los mismos. Otros agentes quelantes incluyen niacinamida y sus derivados y desoxicolato sódico y sus derivados, etilenglicol-bis- (2-aminoetil)-N, N, N', ácido N'-tetraacético (EGTA) y sus derivados, ácido dietilentiainiopentaacético (DTPA) y sus derivados, N, N-bis (carboximetil) glicina (NTA) y sus derivados, ácido nitrilotriacético y sus derivados. Todavía otros agentes quelantes incluyen ácido cítrico y sus derivados. El ácido cítrico también se conoce como ácido cítrico monohidratado. Los derivados de ácido cítrico incluyen ácido cítrico anhidro e hidrato de citrato trisódico. En algunas realizaciones, el agente quelante se selecciona entre EDTA o un derivado de EDTA o EGTA o un derivado de EGTA. En algunas realizaciones, el agente quelante es disodio de EDTA tal como, por ejemplo, hidrato de disodio de EDTA.

En algunas realizaciones, una formulación proporcionada comprende una sal de calcio. En algunas realizaciones, una sal de calcio puede estar presente en una cantidad desde aproximadamente 0.01 mg/mL a aproximadamente 2 mg/mL o aproximadamente 0.1 mg/mL a aproximadamente 1 mg/mL en la formulación, o aproximadamente 0.2 mg/mL a aproximadamente 0.8 mg/mL de la formulación. En algunas realizaciones, una sal de calcio puede estar presente en una cantidad desde aproximadamente 0.2 mg/mL, aproximadamente 0.3 mg/mL, aproximadamente 0.4 mg/mL, aproximadamente 0.5 mg/mL, o aproximadamente 0.6 mg/mL, en la formulación.

Se ha encontrado que la presencia de un ion calcio es eficaz ya que inhibe la formación de al menos un agente de degradación. De este modo, la adición de al menos una sal de calcio es particularmente útil en formulaciones que incluyen metilnaltrexona, y proporciona protección contra la producción de agente de degradación catalizada por metal y/o a partir de la precipitación. Las sales de calcio apropiadas incluyen cualquier sal de calcio farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales de calcio incluyen, pero no se limitan a, cloruro de calcio, acetato de calcio, citrato de calcio, sulfato de calcio, etc.

- La composición farmacéutica comprende un ion de calcio y un agente quelante incluido como un componente único, que es ácido etilendiaminotetraacético de calcio (EDTA) o un derivado de EDTA de sal de calcio. En algunas realizaciones, el derivado EDTA de la sal cálcica es EDTA disódico de calcio tal como, por ejemplo, EDTA disódico de calcio hidrato. De este modo, en algunas realizaciones, el agente quelante de sal de calcio puede estar presente en una cantidad desde aproximadamente 0.01 mg/mL a aproximadamente 2 mg/mL o aproximadamente 0.1 mg/mL a aproximadamente 1 mg/mL en la composición farmacéutica, o 0.2 mg/mL a 0.8 mg/mL de la formulación. En algunas realizaciones, el agente quelante de sal de calcio puede estar presente en una cantidad desde aproximadamente 0.2 mg/mL, aproximadamente 0.3 mg/mL, aproximadamente 0.4 mg/mL, aproximadamente 0.5 mg/mL, o aproximadamente 0.6 mg/mL, en la composición farmacéutica.
- Se ha encontrado que el uso de un agente quelante de sal de calcio es particularmente eficaz ya que inhibe la formación de al menos un agente de degradación. De este modo, la adición de al menos un agente quelante de sal de calcio es particularmente útil en formulaciones que incluyen metilnaltrexona, y proporciona protección contra la producción de 2,2' bis-metilnaltrexona catalizada por metal, y 7-dihidroximetilnaltrexona, y/o de la precipitación. En algunas realizaciones, la formulación comprende un agente quelante de sal de calcio adicional.
- Los agentes quelantes de sal de calcio apropiados incluyen cualquier agente quelante farmacéuticamente aceptable y sales de calcio de los mismos. Los agentes quelantes de sal de calcio comunes incluyen, pero no se limitan a, ácido etilenglicol-bis-(2-aminoetil)-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA) de calcio y, derivados de EGTA de sal de calcio, ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA) de calcio y derivados de DTPA de sal de calcio, N, N-bis (carboximetil) glicina de calcio (NTA) y derivados de NTA de sal de calcio, y citrato de calcio y derivados de los mismos. En algunas realizaciones, el agente quelante se selecciona de EGTA de calcio o un derivado de EGTA de sal de calcio.
- En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un agente isotónico. Un agente isotónico útil en las presentes formulaciones puede ser cualquier agente isotónico farmacéuticamente aceptable. Los agentes isotónicos comunes incluyen agentes seleccionados del grupo que consiste en cloruro de sodio, manitol, lactosa, dextrosa (hidratada o anhidra), sacarosa, glicerol y sorbitol, y soluciones de los anteriores. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un agente isotónico que es cloruro de sodio. En algunas realizaciones, el EDTA es EDTA disódico de calcio.
- En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un vehículo portador. En determinadas realizaciones, el vehículo portador es un portador acuoso. Los vehículos portadores acuosos son conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, agua estéril, agua para inyección, cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa isotónica, dextrosa e inyección de Ringer lactato. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende agua para inyección. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además agua para inyección, y cloruro de sodio en una cantidad tal que la disolución final es isotónica (por ejemplo, cloruro de sodio al 0.1%, 0.25%, 0.45% 0.65%, 0.9%). En algunas realizaciones, el cloruro de sodio está presente en una cantidad isotónica, de manera que la concentración final de cloruro de sodio es del 0.65%.
- Aún componentes adicionales tales como agentes estabilizantes, soluciones reguladoras, cosolventes, diluyentes, conservantes y/o surfactantes, etc. se pueden incluir en las formulaciones proporcionadas. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden contener tales agentes adicionales que comprenden desde aproximadamente 1% a aproximadamente 30% o aproximadamente 1% a aproximadamente 12% de la composición farmacéutica o aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, basado en el peso total de la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, los agentes adicionales pueden comprender desde aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 5%, aproximadamente 8% o aproximadamente 10% de la composición farmacéutica, en base al peso total de la composición farmacéutica. Los ingredientes adicionales incluidos opcionalmente se describen a continuación.
- En algunas realizaciones, el agente estabilizante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.01 mg/mL a aproximadamente 2 mg/mL o aproximadamente de 0.05 mg/mL a aproximadamente 1 mg/mL en la composición farmacéutica, o aproximadamente 0.1 mg/mL a aproximadamente 0.8 mg/mL en la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, el agente estabilizante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.15 mg/mL, aproximadamente 0.2 mg/mL, aproximadamente 0.25 mg/mL, aproximadamente 0.3 mg/mL, aproximadamente 0.35 mg/mL, o aproximadamente 0.4 mg/mL.
- Los agentes estabilizantes adicionales apropiados para usar en las formulaciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, ácido benzoico, ácido cítrico, glicólico, láctico, málico y maleico. La formulación comprende glicina. En algunas realizaciones, la glicina comprende glicina-HCl. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden además agua para inyección, cloruro de sodio en una cantidad tal que la concentración final es 6.5 mg/mL de cloruro de sodio isotónico. La glicina puede ser glicina HCl.
- En determinadas realizaciones, se adiciona un agente estabilizante a la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para ajustar y mantener el pH de la composición farmacéutica. De este modo, en algunas realizaciones, un agente estabilizante actúa como una función reguladora además de su función como estabilizante. En algunas realizaciones, un agente estabilizante puede actuar como un agente regulador, para mantener el pH de la

formulación. El pH de la composición farmacéutica está entre pH 3.0 y pH 4.0. En algunas realizaciones, el pH de la composición farmacéutica está entre pH 3.4 y pH 3.6. En algunas realizaciones, el pH de la composición farmacéutica es aproximadamente pH 3.5.

5 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas comprenden además agua para inyección y cloruro de sodio en una cantidad tal que la concentración final es 6.5 mg/mL de cloruro de sodio isotónico. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden además agua para inyección, cloruro de sodio en una cantidad tal que la concentración final es 6.5 mg/mL de cloruro de sodio isotónico, y el pH de la composición farmacéutica está entre aproximadamente pH 3.4 y aproximadamente pH 3.6. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden bromuro de metilnaltrexona, EDTA de calcio o un derivado de EDTA de sal de calcio, agua para inyección, cloruro de sodio en una cantidad tal que la concentración final es 6.5 mg/mL de cloruro de sodio isotónico y glicina, y la composición farmacéutica tiene un pH de aproximadamente 3.5. En determinadas realizaciones, el pH se ajusta con glicina. En algunas realizaciones, la glicina es glicina HCl.

15 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas comprenden bromuro de metilnaltrexona, EDTA de calcio, agua para inyección, cloruro de sodio isotónico, glicina HCl, y la composición farmacéutica tiene un pH entre aproximadamente 3.4 y aproximadamente 3.6. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas comprenden bromuro de metilnaltrexona a una concentración de aproximadamente 20 mg/mL, EDTA de calcio a una concentración de aproximadamente 0.4 mg/mL, cloruro de sodio en una cantidad tal que la concentración final es 6.5 mg/mL de cloruro de sodio isotónico y glicina HCl a una concentración de aproximadamente 0.3 mg/mL, y la composición farmacéutica tiene un pH de aproximadamente 3.5. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden bromuro de metilnaltrexona a una concentración de aproximadamente 10 mg/mL, EDTA de calcio a una concentración de aproximadamente 0.2 mg/mL, cloruro de sodio en una cantidad tal que la concentración final es de 3.25 mg/mL de cloruro de sodio isotónico y glicina HCl a una concentración de aproximadamente 0.15 mg/mL, y la composición farmacéutica tiene un pH de aproximadamente 3.5.

Un experto en el arte reconocerá que pueden requerirse ajustes de pH adicionales para asegurar que una formulación proporcionada tenga el pH deseado. De este modo, en determinadas realizaciones, se realiza un ajuste de pH adicional con ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio.

Componentes adicionales

30 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden comprender uno o más agentes adicionales para la modificación y/u optimización de las características de liberación y/o absorción. Por ejemplo, como se menciona anteriormente, la incorporación de soluciones reguladoras, cosolventes, diluyentes, conservantes y/o surfactantes puede facilitar la disolución, la absorción, la estabilidad y/o la actividad mejorada del(los) compuesto(s) activo(s), y se pueden usar en composiciones farmacéuticas. de la invención. En algunas realizaciones, cuando se incluyen agentes adicionales en una composición farmacéutica, la cantidad de agentes adicionales en la composición farmacéutica puede incluir opcionalmente: soluciones reguladoras de aproximadamente 10% a aproximadamente 90%, cosolventes de aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, diluyentes de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10%, agentes conservantes de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 8%, y/o surfactantes de aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, en base al peso total de la composición farmacéutica, según corresponda.

Los cosolventes apropiados (esto es, solventes miscibles en agua) son conocidos en la técnica. Por ejemplo, cosolventes apropiados incluyen, pero no se limitan a, alcohol etílico, propilenglicol.

45 Se pueden adicionar diluyentes fisiológicamente aceptables para mejorar las características del producto. Los diluyentes fisiológicamente aceptables son conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, azúcares, sales inorgánicas y aminoácidos, y soluciones de cualquiera de los anteriores. Los ejemplos representativos de diluyentes aceptables incluyen dextrosa, manitol, lactosa y sacarosa, cloruro de sodio, fosfato de sodio y cloruro de calcio, arginina, tirosina y leucina, y similares, y soluciones acuosas de los mismos.

50 Los conservantes apropiados son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, alcohol bencílico, metilparabeno, propilparabeno, sales de sodio de metilparabeno, timerosal, clorobutanol, fenol. Los conservantes apropiados incluyen, pero no están limitados a: clorobutanol (0.3-0.9% p/v), parabenos (0.01-5.0% p/v), timerosal (0.004-0.2% p/v), alcohol bencílico (0.5-5% p/v), fenol (0.1-1.0% p/v) y similares.

55 Los surfactantes apropiados también se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, poloxámero, éteres de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán, ésteres de ácidos grasos polioxietileno, ésteres de ácidos grasos polietilenglicol, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno, alquil éter de polioxietileno, polisorbato, alcohol cetílico, ésteres de ácidos grasos con glicerol (por ejemplo, triacetina, monoestearato de glicerol y similares), estearato de polioximetileno, lauril sulfato de sodio, ésteres de ácido graso de sorbitán, ésteres de ácido graso de

sacarosa, cloruro de benzalconio, aceite de ricino polietoxilado y docusato de sodio y similares, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, la formulación puede comprender además un surfactante.

Formas de dosificación

5 En este documento se describen formas de dosificación que incluyen formas de dosificación unitarias, concentrados de dosis, etc. para administración parenteral. La administración parenteral de las formulaciones proporcionadas puede incluir cualquiera de inyección intravenosa, infusión intravenosa, intradérmica, intralesional, intramuscular, inyección subcutánea o administración de depósito de una dosis unitaria. Una dosificación unitaria puede o no constituir una única "dosis" de compuesto(s) activo(s), ya que el médico que receta puede elegir administrar más de una, menos de una, o precisamente una dosis unitaria en cada dosis (esto es, cada instancia de administración). Por ejemplo, las dosis unitarias se pueden administrar una vez, menos de una vez o más de una vez al día, por ejemplo, una vez a la semana, una vez cada dos días (QOD), una vez al día, o 2, 3 o 4 veces al día, más preferiblemente 1 o 2 veces por día.

15 Se puede administrar una forma de dosificación proporcionada a un paciente de rehabilitación (pacientes que se someten a rehabilitación para cirugía ortopédica, por ejemplo, reemplazo de articulación) día por medio o cada día. En otras realizaciones, la dosificación proporcionada es 12 mg de metilnaltrexona.

Se puede administrar una forma de dosificación proporcionada a un paciente con dolor crónico cada dos días o cada día. El dolor puede ser maligno o no maligno. La dosis proporcionada puede ser de 12 mg de metilnaltrexona.

20 En este documento se describen diversas formas de dosificación útiles para administración parenteral, que incluyen, por ejemplo, una composición farmacéutica de metilnaltrexona proporcionada en un recipiente (por ejemplo, un vial, ampolla, jeringa, bolsa, dispensador, etc.).

25 Por ejemplo, la composición farmacéutica proporcionada está en un vial donde el vial se llena con una composición farmacéutica proporcionada, como se describió anteriormente y en este documento. La composición farmacéutica proporcionada puede estar en un vial con una capacidad de aproximadamente 1 mL de capacidad a aproximadamente 50 mL de capacidad. Por ejemplo, un vial es aproximadamente 1 mL, aproximadamente 2 mL, aproximadamente 5 mL, aproximadamente 10 mL, aproximadamente 25 mL o aproximadamente 50 mL.

30 La composición farmacéutica proporcionada puede estar en una jeringa u otro dispensador lleno con una composición farmacéutica proporcionada como se describió anteriormente y en este documento. Por ejemplo, una jeringa o dispensador tiene una capacidad de aproximadamente 1 mL a aproximadamente 20 mL. Por ejemplo, una jeringa o dispensador tiene una capacidad de aproximadamente 1 mL, aproximadamente 2 mL, aproximadamente 2.5 mL, aproximadamente 5 mL, aproximadamente 7.5 mL, aproximadamente 10 mL, aproximadamente 15 mL, o aproximadamente 20 mL. Una jeringa o dispensador puede utilizar una aguja hipodérmica para la administración del contenido de la jeringa o dispensador a un sujeto. Una jeringa o dispensador puede utilizar un adaptador sin aguja para la transferencia de contenidos del recipiente a un sujeto, o, alternativamente, a un segundo recipiente para mezclar y/o diluir el contenido con otra solución. Un concentrado de dosis de una composición farmacéutica proporcionada puede estar en un recipiente sellado que contiene una cantidad de la composición farmacéutica de la invención para emplearse durante un intervalo de tratamiento estándar tal como inmediatamente después de la dilución, o hasta 24 horas después de la dilución, según sea necesario. Se puede preparar una solución para administración intravenosa, por ejemplo, adicionando una formulación de dosis-concentrado a un recipiente (por ejemplo, botellas de vidrio o plástico, viales, ampollas) en combinación con diluyente para alcanzar la concentración deseada para la administración. La cantidad de dosis concentrada adicionada al diluyente es una cantidad suficiente para tratar a un sujeto durante un período que varía desde aproximadamente 6 horas a aproximadamente 1 semana, pero preferiblemente desde aproximadamente 6 o 12 horas a aproximadamente 24 horas. El recipiente preferiblemente también contiene un espacio vacío de tamaño suficiente para permitir (i) la adición de solvente acuoso más (ii) espacio adicional según sea necesario para permitir la agitación y efectuar la mezcla completa de formulación de concentrado de dosis diluida con el solvente acuoso adicionado. Un recipiente puede estar equipado con una parte superior penetrable o perforable, por ejemplo, un sello de caucho, de modo que se pueda adicionar solvente acuoso al penetrar el sello con una jeringa hipodérmica u otro tipo de sello penetrable sin aguja para transferir contenido de concentrado. Se puede proporcionar una composición farmacéutica proporcionada en un vial perforable. Por ejemplo, se proporciona una composición farmacéutica proporcionada en un vial perforable de 10 mL.

55 La adición de solvente acuoso a un concentrado de dosis líquida se puede usar convenientemente para formar dosificaciones unitarias de formulaciones farmacéuticas líquidas eliminando partes alícuotas o contenidos enteros de una dosis concentrada para la dilución. El concentrado de dosis se puede adicionar a un recipiente intravenoso (IV) que contiene un solvente acuoso apropiado. Los solventes útiles son soluciones estándar para inyección como se describió previamente (por ejemplo, dextrosa al 5%, solución salina, ringer lactato o agua estéril para inyección, etc.). Las bolsas IV de dosificación unitaria típicas son recipientes de vidrio o plástico convencionales que tienen medios de entrada y salida y que tienen capacidades estándar (por ejemplo, 25 mL, 50 mL, 100 mL y 150 mL). La solución de concentrado de dosis de una formulación farmacéutica de la invención se adiciona a un recipiente IV de

dosificación unitaria en una cantidad para alcanzar una concentración de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1.0 mg de metilnaltrexona por mL y preferiblemente desde aproximadamente 0.24 a aproximadamente 0.48 mg por mL.

5 Puede ser deseable envasar una forma de dosificación proporcionada en un recipiente para proteger la formulación de la luz hasta su uso. El uso de dicho recipiente de protección contra la luz puede inhibir una o más vías de degradación. Por ejemplo, un vial puede ser un recipiente liviano que protege el contenido de la exposición a la luz. Adicional y/o alternativamente, un vial puede estar envasado en cualquier tipo de recipiente que proteja una formulación de la exposición a la luz (por ejemplo, el envasado secundario de un vial). Del mismo modo, cualquier otro tipo de recipiente puede ser un recipiente de protección ligera o envasarse dentro de un recipiente protector ligero.

Preparación de formulaciones proporcionadas

Las formulaciones de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con cualquiera de una variedad de técnicas conocidas, por ejemplo, como se describe por M. E. Aulton in "Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design" (1988) (Churchill Livingstone).

15 Una formulación proporcionada se puede preparar de la siguiente manera: los componentes secos de una formulación, que incluyen el compuesto activo (por ejemplo, bromuro de metilnaltrexona), y el agente quelante de sal de calcio (por ejemplo, EDTA de calcio) se disuelven en un solvente apropiado (por ejemplo, una solución isotónica (por ejemplo, cloruro de sodio isotónico para inyección)). Opcionalmente, se puede adicionar ingredientes secos y/o húmedos adicionales (por ejemplo, solvente (por ejemplo, agua)), agente estabilizante o surfactante. Opcionalmente, se adicionan componentes adicionales, tales como agentes estabilizantes o surfactantes, al solvente antes de disolver otros componentes. Una formulación proporcionada se puede preparar en condiciones de bajo oxígeno.

20 Una formulación proporcionada se puede preparar de la siguiente manera: los componentes secos de una formulación, incluyendo el compuesto activo (por ejemplo, bromuro de metilnaltrexona), y el agente quelante de sal de calcio (por ejemplo, EDTA de calcio) se disuelven en un solvente apropiado (por ejemplo, una solución isotónica (por ejemplo, cloruro de sodio isotónico para inyección)). Alternativamente, los componentes secos de una formulación, incluido el compuesto activo (por ejemplo, bromuro de metilnaltrexona) y el agente isotónico (por ejemplo, cloruro de sodio) se disuelven en un solvente acuoso (por ejemplo, agua para inyección) para generar un compuesto activo en una solución isotónica (por ejemplo, metilnaltrexona en cloruro de sodio isotónico para inyección), seguido de una adición adicional y disolución del agente quelante de sal de calcio (por ejemplo, EDTA de calcio) a la solución. A continuación, el pH de la solución se puede ajustar. Por ejemplo, la adición de glicina puede ajustar el pH al nivel deseado. Por ejemplo, la adición de glicina HCl se puede usar para la adición a la solución para ajustar el pH a un pH deseado (por ejemplo, pH 3-4, pH 3.4-3.6, pH 3.5). Opcionalmente, se pueden adicionar ingredientes secos y/o húmedos adicionales (por ejemplo, solvente (por ejemplo, agua), agente estabilizante (glicina) o surfactante. Opcionalmente, se adicionan componentes adicionales, tales como agentes estabilizantes, surfactantes al solvente antes de disolver otros componentes. Una formulación proporcionada se puede preparar en condiciones de bajo oxígeno.

35 Las formulaciones preparadas se pueden incorporar en viales, ampollas, jeringas o dispensadores, ya sea solos o con excipientes adicionales. Los excipientes típicos adicionados a una formulación proporcionada incluyen, pero no se limitan a surfactantes, conservantes, diluyentes, soluciones reguladoras, cosolventes, etc. Cantidades típicas de excipientes adicionales adicionados a una solución pueden incluir, por ejemplo, soluciones reguladoras de aproximadamente 10% a aproximadamente 90 %, cosolventes de aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, diluyentes de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, agentes conservantes de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 8%, y surfactantes de aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, en base al peso total.

40 Una formulación preparada se puede someter a un procedimiento de filtración antes del envasado. El procedimiento de filtración puede incluir, por ejemplo, en el caso de preparaciones para inyección, una filtración esterilizante y/o una ultrafiltración de la solución de procesamiento antes del envasado para eliminar microorganismos u otras materias contaminantes de la solución de procesamiento.

45 Una formulación preparada se puede someter a un procedimiento de distribución a viales (por ejemplo, vial de vidrio transparente, viales ámbar), ampollas, jeringas o dispensadores (por ejemplo, dispensadores automáticos). El procedimiento de distribución incluye, por ejemplo, en el caso de envases de viales, un procedimiento que distribuye un volumen apropiado de la solución en viales teniendo en cuenta la concentración de metilnaltrexona para que los productos contenidos lleven una cantidad deseada de metilnaltrexona.

Aislamiento e identificación de productos degradantes

55 Se han identificado degradantes que se producen en soluciones de metilnaltrexona, así como determinadas rutas de catálisis para la formación de agente(s) de degradación. Además, en determinados aspectos, hemos identificado medios para controlar la formación de degradantes, lo que da como resultado niveles más bajos de degradantes en

5 formulaciones líquidas que contienen metilnaltrexona. Se proporcionan en mayor detalle en el ejemplo 1 de este documento los procedimientos y resultados de dicha identificación, que incluyen estructuras de compuestos degradantes resultantes. Los ejemplos adicionales proporcionan adicionalmente la caracterización de soluciones preparadas, y la identificación de mecanismos de catálisis de formación y/o inhibición de la formación de degradantes.

10 De este modo, los descritos en este documento son procedimientos para determinar la presencia de uno o más degradantes en formulaciones de metilnaltrexona. Se prefieren los procedimientos de detección de degradantes por debajo de un nivel designado para la producción de una formulación de metilnaltrexona. La detección de la formación de agente de degradación individual en una formulación de metilnaltrexona por análisis de HPLC y la determinación de una formulación que comprende uno o más degradantes por debajo de un nivel específico son los preferidos. El procedimiento puede proporcionar el análisis de una formulación de metilnaltrexona por análisis de HPLC y determinar que no se excede el nivel de uno o más degradantes especificados. Los niveles de concentración preferidos que no se exceden para uno o más degradantes se describen en los siguientes párrafos relacionados con los niveles de degradantes en las formulaciones proporcionadas.

15 Se proporcionan adicionalmente formulaciones que inhiben la formación de agente(s) de degradación de metilnaltrexona y confieren características de estabilidad mejoradas a formulaciones y composiciones y productos que contienen formulaciones de metilnaltrexona. En algunas realizaciones, se proporcionan formulaciones de metilnaltrexona en las que la concentración de los productos de degradación total no excede aproximadamente el 2% de metilnaltrexona en la preparación después de doce o dieciocho meses de condiciones de almacenamiento.
20 En algunas realizaciones, se proporcionan formulaciones de metilnaltrexona en las que la concentración de los productos de degradación total no excede aproximadamente el 1.5% de metilnaltrexona en la preparación después de doce o dieciocho meses de condiciones de almacenamiento. En realizaciones más particulares, se proporcionan formulaciones de metilnaltrexona en las que la concentración de los productos de degradación total no excede aproximadamente el 1% de metilnaltrexona en la preparación después de doce o dieciocho meses de condiciones de almacenamiento. Las condiciones de almacenamiento preferidas incluyen almacenamiento a temperatura ambiente.

30 En algunas realizaciones, se proporcionan formulaciones de metilnaltrexona en las que la concentración de los productos de degradación total no excede aproximadamente el 1.5% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, se proporcionan formulaciones de metilnaltrexona en las que la concentración de los productos de degradación total no excede aproximadamente el 1% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente. En realizaciones más particulares, se proporcionan formulaciones de metilnaltrexona en las que la concentración de los productos de degradación total no excede aproximadamente el 0.5% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente.

40 En algunas realizaciones, se proporcionan formulaciones de metilnaltrexona en las que la concentración del producto de degradación 2,2 'bis-metilnaltrexona (RRT 1.55) no excede aproximadamente el 0.5% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, se proporcionan formulaciones de metilnaltrexona en las que la concentración del producto de degradación 2,2 'bis-metilnaltrexona (RRT 1.55) no excede aproximadamente el 0.2% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente. En realizaciones más particulares, se proporcionan formulaciones de metilnaltrexona en las que la concentración del producto de degradación 2,2 'bis-metilnaltrexona (RRT 1.55) no excede aproximadamente el 0.1% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente.

50 En algunas realizaciones, se proporcionan formulaciones de metilnaltrexona en las que la concentración del producto de degradación 7-dihidroximetilnaltrexona (RRT 0.67) no excede aproximadamente el 0.5% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, se proporcionan formulaciones de metilnaltrexona en las que la concentración del producto de degradación 7-dihidroximetilnaltrexona (RRT 0.67) no excede aproximadamente el 0.2% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente. En realizaciones más particulares, se proporcionan formulaciones de metilnaltrexona en las que la concentración del producto de degradación 7-dihidroximetilnaltrexona (RRT 0.67) no excede aproximadamente el 0.1% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente.

60 En algunas realizaciones, se proporcionan formulaciones de metilnaltrexona en las que la concentración del producto de degradación de metilnaltrexona en el anillo contraído (RRT 0.79) no excede aproximadamente el 0.5% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, se proporcionan formulaciones de metilnaltrexona en las que la concentración del producto de degradación de metilnaltrexona en el anillo contraído (RRT 0.79) no excede aproximadamente el

0.2% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente. En realizaciones más particulares, se proporcionan formulaciones de metilnaltrexona en las que la concentración del producto de degradación de metilnaltrexona contraído en el anillo (RRT 0.79) no excede aproximadamente el 0.1% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente.

En algunas realizaciones, se proporcionan formulaciones de metilnaltrexona en las que la concentración del dímero aldólico producto de degradación de metilnaltrexona (RRT 1.77) no excede aproximadamente el 0.5% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, se proporcionan formulaciones de metilnaltrexona en las que la concentración del producto de degradación de metilnaltrexona del dímero aldólico (RRT 1.77) no excede aproximadamente el 0.2% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente. En realizaciones más particulares, se proporcionan formulaciones de metilnaltrexona en las que la concentración del producto de degradación de metilnaltrexona del dímero aldólico (RRT 1.77) no excede aproximadamente el 0.1% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente.

En algunas realizaciones, se proporcionan formulaciones de metilnaltrexona en las que la concentración del producto de degradación de metilnaltrexona de eliminación de Hoffman (RRT 2.26) no excede aproximadamente el 0.5% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, se proporcionan formulaciones de metilnaltrexona en las que la concentración del producto de degradación de metilnaltrexona de eliminación de Hoffman (RRT 2.26) no excede aproximadamente el 0.2% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente. En realizaciones más particulares, se proporcionan formulaciones de metilnaltrexona en las que la concentración del producto de degradación de metilnaltrexona de eliminación de Hoffman (RRT 2.26) no excede aproximadamente el 0.1% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente.

En algunas realizaciones, se proporcionan formulaciones de metilnaltrexona en las que la concentración de O-metil metilnaltrexona (RRT 1.66) no excede aproximadamente el 0.5% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, se proporcionan formulaciones de metilnaltrexona en las que la concentración de O-metil metilnaltrexona (RRT 1.66) no excede aproximadamente el 0.25% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente. En realizaciones más particulares, se proporcionan formulaciones de metilnaltrexona en las que la concentración de O-metil metilnaltrexona (RRT 1.66) no excede aproximadamente el 0.15% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente.

En algunas realizaciones, se proporcionan formulaciones de metilnaltrexona donde la cantidad de metilnaltrexona S-N en la formulación de partida es menor que 0.5% en peso (con respecto a la cantidad total de metilnaltrexona) en las que la concentración del producto de degradación de S-metilnaltrexona (RRT 0.89) no excede aproximadamente el 0.5% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, se proporcionan formulaciones de metilnaltrexona en las que la concentración del producto de degradación de S-metilnaltrexona (RRT 0.89) no excede aproximadamente el 0.2% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente. En realizaciones más particulares, se proporcionan formulaciones de metilnaltrexona en las que la concentración del producto de degradación de S-metilnaltrexona (RRT 0.89) no excede aproximadamente el 0.1% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente.

En algunas realizaciones, se proporcionan formulaciones de metilnaltrexona en las que la concentración de los productos de degradación total no excede aproximadamente el 1.25% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente, la concentración del producto de degradación 2,2 'bis-metilnaltrexona (RRT 1.55) no excede de 0.2% de metilnaltrexona, en las que la concentración del producto de degradación 7-dihidroximetilnaltrexona (RRT 0.67) no excede aproximadamente el 0.2% de metilnaltrexona, la concentración del producto de degradación de metilnaltrexona en el anillo contraído (RRT 0.79) no excede 0.2 % de metilnaltrexona, el dímero aldólico producto de degradación de metilnaltrexona (RRT 1.77) no excede de aproximadamente 0.2% de metilnaltrexona, el producto de degradación de metilnaltrexona por eliminación de Hoffman (RRT 2.26) no excede aproximadamente 0.2% de metilnaltrexona, y la concentración de metilnaltrexona de O-metilo (RRT) 1.66) no excede aproximadamente el 0.25% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente.

En algunas realizaciones, se proporcionan formulaciones de metilnaltrexona en las que la concentración de los productos de degradación total no excede aproximadamente el 0.75% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente, la concentración del producto de degradación 2,2 'bis-metilnaltrexona (RRT 1.55) no excede aproximadamente el 0.1% de metilnaltrexona, donde la

5 concentración del producto de degradación 7-dihidroxi metilnaltrexona (RRT 0.67) no excede aproximadamente el 0.1% de metilnaltrexona, la concentración del producto de degradación de metilnaltrexona contraída en anillo (RRT 0.79) no excede aproximadamente el 0.15% de metilnaltrexona, la concentración de dímero aldóico producto de degradación de metilnaltrexona (RRT 1.77) no excede aproximadamente el 0.05% de metilnaltrexona, la concentración del producto de degradación metilnaltrexona de eliminación de Hoffman (RRT 2.26) no excede aproximadamente el 0.1% de metilnaltrexona, y la concentración de O-metil metilnaltrexona (RRT 1.66) no excede aproximadamente el 0.15% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente.

10 En otras realizaciones, se proporcionan formulaciones de metilnaltrexona en las que la concentración del producto de degradación 2,2' bis-metilnaltrexona (RRT 1.55) no excede aproximadamente el 0.2% de metilnaltrexona, en las que la concentración del producto de degradación 7-dihidroxi metilnaltrexona (RRT 0.67) no excede aproximadamente el 0.2% de metilnaltrexona, en las que la concentración del producto de degradación de metilnaltrexona contraída en el anillo (RRT 0.79) no excede aproximadamente el 0.2% de metilnaltrexona, y la concentración del producto de degradación metilnaltrexona de eliminación de Hoffman (RRT 2.26) no excede aproximadamente el 0.2 % de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente.

Productos combinados y administración combinada

20 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas incluyen uno o más de otros compuestos activos además de metilnaltrexona. En tales formulaciones de combinación, se pueden incluir compuesto(s) adicional(es) en una o más porciones que incluyen metilnaltrexona, pueden faltar en una o más porciones que incluyen metilnaltrexona, y/o se pueden incluir en una o más porciones que sí lo hacen no incluye metilnaltrexona. Específicamente, la invención abarca formulaciones que administran al menos metilnaltrexona y al menos otro compuesto activo. Adicionalmente, la invención abarca formulaciones que administran al menos dos porciones independientes de metilnaltrexona, y que además administran al menos otro(s) compuesto(s) activo(s).

25 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden tanto un opiáceo como metilnaltrexona (por ejemplo, un antagonista del receptor opiáceo μ). Tales productos de combinación, que contienen tanto un opiáceo como un antagonista opiáceo, permitirían el alivio simultáneo del dolor y la minimización de los efectos secundarios asociados a los opiáceos (por ejemplo, efectos gastrointestinales (por ejemplo, retraso en el vaciado gástrico, motilidad del tracto GI alterado), etc.).

30 Los opiáceos útiles en el tratamiento de la analgesia son conocidos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos opiáceos incluyen, pero no se limitan a, alfentanil, anileridina, asimadolina, bremazocina, buprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), dihidrocodeína, difenoxilato, etilmorfina, fedotozina, fentanilo, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, levallorfán, acetato de levometadilo, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-glucurónido, nalbufina, nalorfina, nicomorfina, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, propiramo, propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tilidina, trimebutina y tramadol. En algunas realizaciones, el opiáceo es al menos un opiáceo seleccionado de alfentanilo, buprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, dihidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina (petidina), metadona, morfina, nalbufina, nicomorfina, oxicodona, oximorfona, papaveretum., pentazocina, propiram, propoxifeno, sufentanilo y/o tramadol. En determinadas realizaciones, el opiáceo se selecciona de morfina, codeína, oxicodona, hidrocodona, dihidrocodeína, propoxifeno, fentanilo, tramadol y mezclas de los mismos. En una realización particular, el opiáceo es loperamida. En otra realización particular, el opiáceo es hidromorfona. En otras realizaciones, el opiáceo es un agonista mixto tal como butorfanol. En algunas realizaciones, a los sujetos se les administra más de un opiáceo, por ejemplo, morfina y heroína o metadona y heroína.

45 La cantidad de compuesto(s) activo(s) adicional(es) presente en las composiciones de combinación de esta invención por lo general no será más que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese compuesto activo como el único agente terapéutico. En determinadas realizaciones, la cantidad de compuesto activo adicional variará desde aproximadamente 50% a 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese compuesto como el único agente terapéutico.

50 En determinadas realizaciones, las formulaciones también pueden usarse junto con y/o en combinación con compuestos activos adicionales y/o terapias convencionales para el tratamiento de la disfunción gastrointestinal para ayudar en la mejoría del estreñimiento y la disfunción intestinal, por ejemplo, terapias convencionales, incluyen, pero no se limitan a, estimulación funcional del tracto intestinal, agentes suavizantes de heces, laxantes (por ejemplo, laxantes de difenilmetano, laxantes catárticos, laxantes osmóticos, laxantes salinos, etc.), agentes formadores de volumen y laxantes, lubricantes, hidratación intravenosa y descompresión nasogástrica

55 Kits y usos de formulaciones

Usos

5 Como se discutió anteriormente, la presente invención proporciona formulaciones útiles para antagonizar los efectos secundarios indeseables de la terapia analgésica opiácea (por ejemplo, efectos gastrointestinales (por ejemplo, vaciado gástrico retardado, motilidad del tracto GI alterada), etc.). Adicionalmente, las formulaciones de la invención pueden usarse para tratar sujetos que tienen estados de enfermedad que se mejoran mediante la unión de receptores opiáceos μ , o en cualquier tratamiento en el que se desee la supresión temporal del sistema del receptor opiáceo μ (por ejemplo, íleo, etc.). En determinadas realizaciones, los procedimientos de uso de formulaciones son en sujetos humanos.

10 De acuerdo con lo anterior, la administración de formulaciones proporcionadas puede ser ventajosa para el tratamiento, prevención, mejora, retraso o reducción de los efectos secundarios de la administración de opiáceos, tales como, por ejemplo, disfunción gastrointestinal (por ejemplo, inhibición de la movilidad intestinal, estreñimiento, constricción del esfínter gastrointestinal, náuseas, emesis (vómitos), espasmo biliar, disfunción intestinal opiácea, cólico) disforia, prurito, 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 narcótica, etc., o combinaciones de los mismos. El uso de las formulaciones proporcionadas puede ser beneficioso desde el punto de vista de la calidad de vida para los sujetos que reciben opiáceos, así como para reducir las complicaciones derivadas del estreñimiento crónico, como hemorroides, supresión del apetito, descomposición de la mucosa, sepsis, riesgo de cáncer de colon e infarto del miocardio.

20 En algunas realizaciones, las formulaciones provistas son útiles para la administración a un sujeto que recibe administración de opiáceos a corto plazo. En algunas realizaciones, las formulaciones provistas son útiles para la administración a pacientes que sufren de disfunción gastrointestinal postoperatoria.

25 En otras realizaciones, las formulaciones provistas también son útiles para la administración a sujetos que reciben administración crónica de opiáceos (por ejemplo, pacientes terminales que reciben terapia con opiáceos tal como un paciente con SIDA, un paciente con cáncer, un paciente cardiovascular; sujetos que reciben terapia crónica con opiáceos para el dolor manejo, sujetos que reciben terapia con opiáceos para el mantenimiento de la abstinencia de opiáceos). En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que usa opiáceo para el manejo del dolor crónico. En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente terminal. En otras realizaciones, el sujeto es una persona que recibe terapia de mantenimiento de la retirada de opiáceos.

30 Los usos adicionales para las formulaciones descritas en este documento pueden ser para tratar, reducir, inhibir o prevenir los efectos de la administración de opiáceos, que incluyen, por ejemplo, migración aberrante o proliferación de células endoteliales (por ejemplo, células endoteliales vasculares), aumento de la angiogénesis y aumento en la producción de factores letales a partir de agentes infecciosos oportunistas (por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*). Los usos ventajosos adicionales de las formulaciones proporcionadas incluyen el tratamiento de la inmunosupresión inducida por opiáceos, la inhibición de la angiogénesis, la inhibición de la proliferación vascular, el tratamiento del dolor, el tratamiento de afecciones inflamatorias tales como el síndrome inflamatorio intestinal, el tratamiento de enfermedades infecciosas y enfermedades del sistema musculoesquelético tales como osteoporosis, artritis, osteítis, periostitis, miopatías y tratamiento de enfermedades autoinmunes.

40 Las formulaciones de la invención se pueden usar en procedimientos para prevenir, inhibir, reducir, retrasar, disminuir o tratar la disfunción gastrointestinal, que incluyen, pero no se limitan a, el síndrome del intestino irritable, la disfunción intestinal inducida por opiáceos, la colitis postoperatoria, Íleo paralítico o íleo posparto, náuseas y/o vómitos, disminución de la motilidad y el vaciado gástrico, inhibición del estómago y propulsión intestinal pequeña y/o grande, aumento de la amplitud de las contracciones segmentarias no propulsivas, constricción del esfínter de Oddi, aumento del tono del esfínter anal, relajación refleja alterada con distensión rectal, disminución de las secreciones gástricas, biliares, pancreáticas o intestinales, aumento de la absorción de agua del contenido intestinal, reflujo gastroesofágico, gastroparesia, calambres, hinchazón, dolor o molestias abdominales o epigástricas y malestar, estreñimiento, estreñimiento idiopático, disfunción gastrointestinal postoperatoria después de la cirugía abdominal (por ejemplo, colectomía (por ejemplo, hemicolectomía derecho, hemicolectomía izquierda, hemicolectomía transversal, eliminación de colectomía, resección anterior baja) o reparación de la hernia) y la absorción retardada de medicamentos administrados por vía oral o sustancias nutritivas.

50 Las formulaciones proporcionadas también son útiles en el tratamiento de afecciones que incluyen cánceres que implican angiogénesis, inmunosupresión, anemia de células falciformes, heridas vasculares y retinopatía, tratamiento de trastornos asociados a la inflamación (por ejemplo, síndrome del intestino irritable), inmunosupresión, inflamación crónica.

55 Las aplicaciones veterinarias (por ejemplo, el tratamiento de animales domésticos, por ejemplo, caballos, perros, gatos, etc.) del uso de formulaciones se describen en este documento. De este modo, se contempla el uso de formulaciones proporcionadas en aplicaciones veterinarias análogas a las discutidas anteriormente para sujetos humanos. Por ejemplo, la inhibición de la motilidad gastrointestinal equina, tal como el cólico y el estreñimiento, puede ser fatal para un caballo. El dolor resultante que sufre el caballo con cólico puede provocar un choque que induzca la muerte, mientras que un caso de estreñimiento a largo plazo también puede causar la muerte de un

caballo. El tratamiento de equinos con antagonistas opiáceos periféricos se ha descrito, por ejemplo, en la Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 20050124657 publicada el 20 de enero de 2005.

5 También se apreciará que las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden emplear en terapias de combinación, es decir, la metilnaltrexona y las composiciones de la misma, se pueden administrar simultáneamente con, antes o después de, una o más terapias deseadas o procedimientos médicos. Las terapias de combinación particulares (terapéuticas o procedimientos) para emplear en un régimen de combinación tendrán en cuenta la compatibilidad de los procedimientos terapéuticos y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado a alcanzar. También se apreciará que las terapias empleadas pueden lograr un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, una formulación se puede administrar simultáneamente con otro compuesto usado para tratar el mismo trastorno), o pueden lograr diferentes efectos (por ejemplo, control de cualquier efecto adverso). Como se usa en este documento, los compuestos terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad o afección particular se conocen como "apropiados para la enfermedad o afección que se trata".

15 Las formulaciones y formas de dosificación proporcionadas son útiles en la preparación de medicamentos, que incluyen, pero no se limitan a medicamentos útiles en el tratamiento de efectos secundarios de la administración de opiáceos (por ejemplo, efectos secundarios gastrointestinales (por ejemplo, inhibición de la motilidad intestinal, constricción del esfínter GI, estreñimiento, náuseas, vómitos) disforia, prurito, etc.) o una combinación de los mismos. Las formulaciones proporcionadas son útiles para preparaciones de medicamentos, útiles en el tratamiento de pacientes que reciben terapia con opiáceos a corto plazo (por ejemplo, Pacientes con disfunción gastrointestinal posoperatoria que reciben administración de opiáceos a corto plazo) o sujetos que usan opiáceos crónicamente (por ejemplo, tal como un paciente con SIDA, un paciente con cáncer, un paciente cardiovascular, sujetos que reciben terapia crónica con opiáceos para el manejo del dolor, o sujetos que reciben terapia con opiáceos para el mantenimiento de la abstinencia de opiáceos). Aún más, la preparación de medicamentos útiles en el tratamiento del dolor, el tratamiento de estados inflamatorios tales como el síndrome inflamatorio del intestino, el tratamiento de enfermedades infecciosas, el tratamiento de enfermedades del sistema músculo-esquelético tales como osteoporosis, artritis, osteítis, periostitis, miopatías, tratamiento de enfermedades autoinmunes enfermedades e inmunosupresión, terapia de disfunción gastrointestinal postoperatoria después de cirugía abdominal (por ejemplo, colectomía (por ejemplo, hemicolectomía derecha, hemicolectomía izquierda, hemicolectomía transversal, eliminación de colectomía, resección anterior baja), estreñimiento idiopático e íleo) y tratamiento de trastornos tales como cánceres que implican angiogénesis, inflamación crónica y/o dolor crónico, anemia de células falciformes, heridas vasculares y retinopatía.

Kits y envases farmacéuticos

35 Aún más en este documento se describen paquetes y/o kits farmacéuticos. Los paquetes y/o kits farmacéuticos proporcionados pueden comprender una formulación y un recipiente (por ejemplo, un vial, ampolla, frasco, jeringa y/o envase dispensador u otro recipiente apropiado). Los kits pueden incluir opcionalmente además un segundo recipiente que comprende un portador acuoso apropiado para la dilución del reconstituido para la preparación de la administración a un sujeto mediante administración IV. El contenido del recipiente de formulación proporcionado y el recipiente de solvente se pueden combinar para formar una forma de dosificación unitaria.

40 Una formulación de la invención puede ser útil junto con dispositivos de analgesia controlada por el paciente (PCA), en el que un paciente puede administrar analgesia opiácea según se requiera para el manejo del dolor. En tales casos, la administración conjunta de las formulaciones proporcionadas puede ser útil para prevenir los efectos secundarios adversos de la administración de opiáceos. De este modo, los kits de la invención pueden comprender una formulación para la administración de metilnaltrexona contenida dentro de un cartucho para uso junto con un dispositivo de PCA.

45 Una formulación de la invención puede ser útil junto con un recipiente de diluyente apropiado para almacenamiento congelado, en el que una formulación se diluye en un diluyente apropiado y se proporciona en un recipiente apropiado para la congelación. Tales recipientes congelados se pueden descongelar antes de la administración intravenosa de metilnaltrexona a un sujeto. De este modo, los kits pueden comprender una formulación para la administración de metilnaltrexona en un recipiente apropiado para el almacenamiento congelado, y la descongelación antes de la administración a un sujeto. Dicho recipiente puede ser una bolsa intravenosa congelada.

55 Opcionalmente, un único recipiente puede comprender uno o más compartimentos para contener la formulación liofilizada, y/o el portador acuoso apropiado para la dilución. Un recipiente individual puede ser apropiado para la modificación de modo que el recipiente pueda recibir una modificación física para permitir la combinación de compartimentos y/o componentes de compartimentos individuales. Por ejemplo, una lámina o bolsa de plástico puede comprender dos o más compartimentos separados por un sello perforado que puede romperse para permitir la combinación del contenido de dos compartimentos individuales una vez que se genera la señal para romper el sello. Un paquete o kit farmacéutico puede comprender de este modo tales recipientes multicompartmentales que incluyen una formulación liofilizada y un solvente apropiado para la reconstitución y/o un portador acuoso apropiado para la dilución del reconstituido. Opcionalmente, se proporcionan instrucciones de uso en tales kits.

5 Un kit farmacéutico puede comprender una formulación en un envase o recipiente de dilución en el que un mecanismo de intercambio sin aguja permite la combinación de formulación y con solución isotónica para la preparación para administración intravenosa. Por ejemplo, en determinados ejemplos no limitantes, se puede usar una formulación de la invención junto con un sistema recipiente de diluyente MINIBAG® Plus (Baxter), o un sistema recipiente de diluyente ADD VANTAGE® (Hospira).

10 Opcionalmente, las instrucciones para el uso se proporcionan adicionalmente en tales kits de la invención. Tales instrucciones pueden proporcionar, generalmente, por ejemplo, instrucciones para la dosificación y administración. Las instrucciones pueden proporcionar detalles adicionales relacionados con instrucciones especializadas para recipientes y/o sistemas particulares para administración. Aún más, las instrucciones pueden proporcionar instrucciones especializadas para su uso en conjunción y/o en combinación con terapia adicional. En un ejemplo no limitante, las formulaciones de la invención pueden usarse junto con la administración de analgésicos opiáceos, que puede, opcionalmente, comprender el uso de un dispositivo de analgesia controlada por el paciente (PCA). De este modo, las instrucciones para el uso de las formulaciones provistas pueden comprender instrucciones para su uso junto con dispositivos de administración de PCA.

15 Para que la invención descrita en este documento se pueda entender más completamente, se exponen los siguientes ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos son solo para fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitativos de esta invención de ninguna manera.

Ejemplificación

Parte I: estabilidad de las formulaciones proporcionadas

20 Ejemplo de referencia 1

Identificación y caracterización de degradantes de formulaciones de metilnaltrexona.

25 Anteriormente, se demostraron al menos tres productos de degradación a partir del análisis de HPLC en solución salina isotónica de 20 mg/mL (identificados como picos RRT a aproximadamente 0.72, 0.89 y 1.48 cuando los productos se analizaron por HPLC). Véase, por ejemplo, la Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 20040266806A1, publicada el 30 de diciembre de 2004. Se examinaron soluciones de metilnaltrexona salina de 20 mg/mL para la producción de degradantes, y la identificación de degradantes, así como la identificación de inhibidores de la formación de diferentes productos de degradación. Hemos identificado y caracterizado degradantes que se acumulan en determinadas soluciones de metilnaltrexona. En estos experimentos de degradación, y en las formulaciones preparadas en los ejemplos, se usó R-N-metilnaltrexona que tiene menos de 30 0.15 por ciento en peso de S-N-metilnaltrexona en base al peso total de metilnaltrexona.

Para el análisis por HPLC, se usaron dos (2) procedimientos diferentes para obtener los datos expuestos en este documento. Estos procedimientos se resumen a continuación:

Procedimiento A:

Columna: Prodigy ODS-3 15cm X 2.0mm, partículas de 3µm (Phenomenex)

35 Velocidad de flujo: 0.25 mL/min

Detección: UV, 280 nm

Fase móvil: resistencia: Isocrático: 75:25 (v/v) TFA al 0.1% en agua/metanol

Fase móvil: pureza: gradiente de la siguiente manera:

Solvente A: 95: 5 (v/v) TFA al 0.1% en agua/metanol

40 Solvente B: 35:65 (v/v) TFA al 0.1% en agua/metanol

Solvente de la muestra: Fosfato de sodio dibásico 0.05 M pH 6.8

Programa de gradiente:

Tiempo (mínimo)	% Fase móvil A
0	100

ES 2 655 863 T3

45	50
45.1	100
60	100

Temperatura de la columna: 50 °C

Procedimiento B: (pureza)

Columna: Prodigy ODS-3 15cm X 4.6 mm, partículas de 3µm (Phenomenex)

Velocidad de flujo: 1.5 mL/min

5 Detección: UV, 280 nm

Fase móvil: Gradiente de la siguiente manera:

Solvente A: 95:5 (v/v) TFA al 0.1% en agua/metanol

Solvente B: 25:75 (v/v) TFA al 0.1% en agua/metanol

Solvente de la muestra: Fosfato de sodio dibásico 0.05 M pH 6.8

10 Programa de gradiente:

Tiempo (mínimo)	% Fase móvil A
0	100
45	50
45.1	100
60	100

Procedimiento B: (potencia)

Columna: Prodigy ODS-3 15cm X 4.6 mm, partículas de 3µm (Phenomenex)

Velocidad de flujo: 1.0 mL/min

Detección: UV, 280 nm

15 Fase móvil: Gradiente de la siguiente manera:

Solvente A: 95:5 (v/v) TFA al 0.1% en agua/metanol

Solvente B: 25:75 (v/v) TFA al 0.1% en agua/metanol

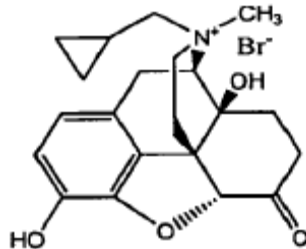
Solvente de la muestra: Fosfato de sodio dibásico 0.05 M pH 6.8

Programa de gradiente:

Tiempo (mínimo)	% Fase móvil A
0	95
1.0	85
12.0	50
15.0	95
20.0	95

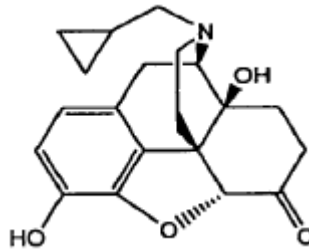
Los siguientes compuestos se identificaron en los estudios de estabilidad usando análisis de HPLC (Procedimiento A) de muestras en las condiciones de almacenamiento indicadas, y, a menos que se indique lo contrario, tenían los siguientes tiempos de retención relativos calculados asociados:

Bromuro de metilnaltrexona RRT 1.00

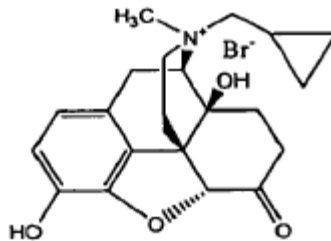


5

Naltrexona base RRT 1.17

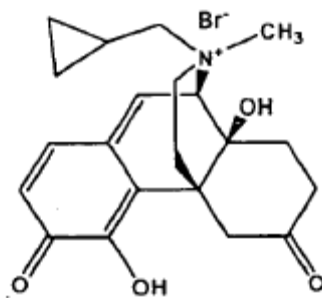


S-Metilnaltrexona RRT 0.86 o 0.89

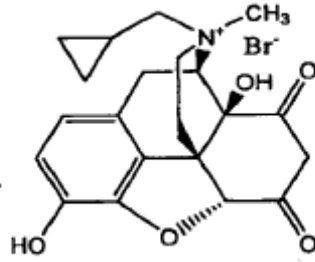


10

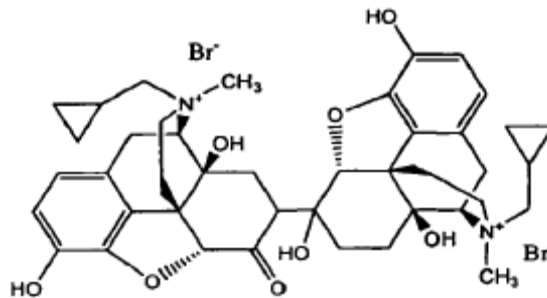
Quinona RRT 0.89 (para las tablas 11C-2, 11C-3, 12A-2, 12B-2, 12C-2, 12D-2)



Bromuro de 8-cetometilnaltrexona RRT 0.49



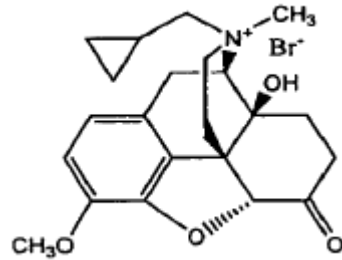
Dímero aldólico RRT 1.77



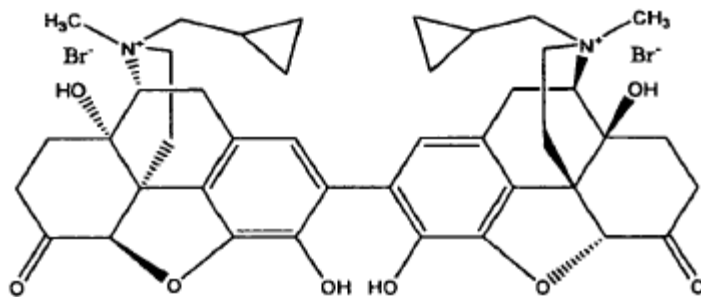
O-metil metilnaltrexona RRT 1.66

(Metobromuro de 3-metoxi naltrexona)

5



2,2, bis-metilnaltrexona RRT 1.55

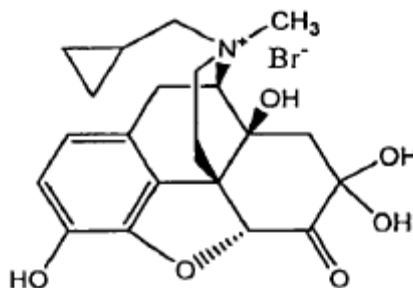


10 La base de naltrexona, la S-metilnaltrexona y la O-metilmetilnaltrexona son cada uno de los compuestos encontrados en las muestras de producción iniciales. Las impurezas/degradantes adicionales formados e identificados en las formulaciones de metilnaltrexona incluyen bromuro de 8-cetometilnaltrexona (RRT 0.49), el

dímero de aldol (RRT 1.77), O-metil metilnaltrexona (RRT 1.66) y la 2,2 bis-metilnaltrexona (RRT 1.55), así como degradantes adicionales que resultan en un tiempo de retención relativo de 0.67, 0.79 y 2.26.

Cada uno de los tres degradantes adicionales se identificaron por análisis de RMN después del aislamiento de eluidos de columna, y se caracterizaron adicionalmente como se describe en este documento. El degradante 0.67 ha sido identificado como 7-dihidroxi metilnaltrexona; el producto de degradación 0.79 ha sido identificado como una forma de anillo contraído ((3R, 4R, 4aS, 6aR, 11bS) -6-carboxi-3- (ciclopropilmetil)-4a, 6,8-trihidroxi-3-metil-1,2,3,4,4a, 5,6,6a-octahidro-4,11-metano [1] benzofuro [3', 2': 2,3] ciclopenta [1,2-c] piridin-3-io); y el degradante 2.26 ha sido identificado como un producto de eliminación de Hoffman (véanse los siguientes nombres compuestos, los tiempos de retención relativa y la estructura asociada, véase también la figura 4).

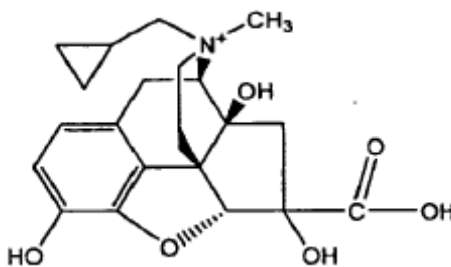
10 7-Dihidroxi metilnaltrexona RRT 0.67



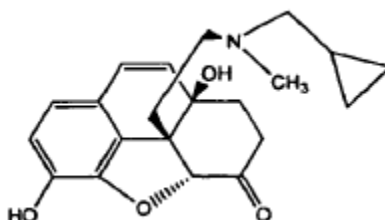
7-Dihidroxi metilnaltrexona RRT 0.67

Producto de Contracción del Anillo RRT 0.79

15 (3R, 4R, 4aS, 6aR, 11bS) -6-carboxi-3- (ciclopropilmetil) -4a, 6,8-trihidroxi-3-metil-1,2,3,4,4a, 5,6,6a- octahidro-4,11-metano [1] benzofuro [3', 2': 2,3] ciclopenta [1,2-c] piridin-3-io)



Producto de eliminación de Hoffman RRT 2.26



20 Los resultados de los estudios de estabilidad en las tablas expuestas en los siguientes ejemplos demuestran los niveles resultantes de cada uno de los degradantes identificados en las muestras usando análisis de HPLC. Los procedimientos de prueba de estabilidad usados en los siguientes ejemplos incluyen estudios estándar de estabilidad farmacéutica según las directrices ICH, en condiciones de 25 °C/60% de humedad relativa, 40 °C/65% de humedad relativa y/o 70 °C. La figura 4 representa tres de los principales degradantes resultantes, y los mecanismos

propuestos asociados para la catálisis de la formación y/o los procedimientos de inhibición de la formación que se han identificado y descrito adicionalmente en los ejemplos que siguen.

5 Un experto en el arte apreciará que modificaciones menores en un procedimiento de HPLC o preparación de muestra pueden dar como resultado un desplazamiento de RRT. De este modo, se apreciará que los valores de RRT informados en este documento pueden variar dependiendo de las condiciones reales.

Ejemplo 2

Inhibición de la degradación mediada por metales y calcio de formulaciones de metilnaltrexona.

10 Inhibición de la formación catalizada por metal de 2,2'bis metilnaltrexona. Se ha encontrado que Fe³⁺ facilita la degradación del bromuro de metilnaltrexona en solución, lo que da como resultado la formación de un agente de degradación 2,2'bis metilnaltrexona. Se ha encontrado mediante análisis de HPLC (Procedimiento B) que el agente de degradación 2,2'-bis-metilnaltrexona da como resultado un pico que tiene un RRT de aproximadamente 1.55. Fe³⁺ es un ion que puede ingresar a la formulación líquida desde varias fuentes. Por ejemplo, puede lixiviarse de equipos de procedimiento de acero inoxidable, agujas de jeringas, tapones y viales ámbar. El EDTA, como agente quelante de metales, secuestra el Fe³⁺ disponible en la solución, evitando así la catálisis de las reacciones no deseadas catalizadas por metales. Las soluciones de metilnaltrexona se prepararon en NaCl al 0.9%, en presencia de hierro y diversas concentraciones de EDTA de sodio y EDTA de calcio. Utilizado a lo largo de los experimentos EDTA de sodio es EDTA di hidrato de disodio, y los términos EDTA de sodio, EDTA, di hidrato de disodio y NaEDTA se usan indistintamente en todas partes. Usado a lo largo de los experimentos, el EDTA de calcio es EDTA disódico de calcio, y los términos EDTA de calcio, EDTA disódico de calcio y CaEDTA se usan indistintamente en todas partes. La formación de 2,2'bis metilnaltrexona se evaluó a temperatura ambiente, así como a 40 °C. La adición de solución de EDTA de ya sea sodio o de calcio fue eficaz para inhibir la formación del agente de degradación 2,2'-bis-metilnaltrexona. Véanse la figura 1A y la figura 1B. De este modo, la acción quelante facilitará la estabilidad del bromuro de metilnaltrexona en solución a temperatura ambiente.

25 Inhibición de la formación catalizada por metal de 7-dihidroxi-metilnaltrexona. Se ha encontrado que el EDTA inhibe la formación catalizada por metales de un agente de degradación 7-dihidroximetilnaltrexona en la solución de metilnaltrexona. Se ha encontrado mediante análisis de HPLC (Procedimiento B) el producto de degradación máximo de 0.67 que es la presencia de 7-dihidroximetilnaltrexona. Las soluciones de metilnaltrexona se prepararon en NaCl al 0.9%, en presencia de hierro y diversas concentraciones de EDTA. Se evaluó la formación de 7-dihidroximetilnaltrexona. La adición de cualquiera de las soluciones de EDTA fue eficaz para inhibir la formación del agente de degradación 7-dihidroximetilnaltrexona. Véase la tabla 1.

Tabla 1: área del pico de RRT 0.67 agente de degradación 20 mg/mL de MNTX a temperatura ambiente en presencia de Fe+3 1 mm

Nombre de la muestra	Inicial	1 hora	2 horas	3 horas	4 horas
MNTX+ Fe+3 1mm	0.7 (0.017%)	0.7 (0.019%)	0.99 (0.024%)	1.16 (0.028%)	1.42 (0.035%)
MNTX+EDTA 0.25mm+Fe+3 1mm	0	0.72 (0.018%)	0.88 (0.019%)	0.9 (0.022%)	1.2 (0.029%)
MNTX+EDTA 0.5mm+Fe+3 1mm	0	0.6 (0.015%)	0.87 (0.02%)	0.95 (0.023%)	1.19 (0.029%)
MNTX+EDTA 0.75mm+Fe+3 1mm	0	0.58 (0.014%)	0.62 (0.013%)	0.75 (0.018%)	0.81 (0.02%)
MNTX+EDTA 1mm+Fe+3 1mm	0	0.46 (0.011%)	0.57 (0.012%)	0.68 (0.016%)	0.68 (0.016%)

35 Se ha encontrado que el agente quelante de Ca²⁺ proporciona una inhibición adicional de la formación de un agente de degradación 7-dihidroximetilnaltrexona en comparación con el agente quelante de Na²⁺. Las soluciones de metilnaltrexona se prepararon en NaCl al 0.9%, en presencia de hierro y diversas concentraciones de EDTA de sodio y EDTA de calcio. La formación de 7-dihidroximetilnaltrexona se evaluó a temperatura ambiente, así como a 40°C. La adición de solución de EDTA de calcio fue altamente eficaz para inhibir la formación del agente de degradación 7-dihidroximetilnaltrexona a ambas temperaturas. Véanse la figura 2A y la figura 2B. El uso de calcio facilita la estabilidad del bromuro de metilnaltrexona en solución a temperatura ambiente. Además, el almacenamiento a largo plazo de la solución a temperatura ambiente o a 40°C/75% de humedad relativa también

demostró la estabilización e inhibición de la formación de agente de degradación 7-dihidroxi metilnaltrexona cuando estaba presente EDTA de calcio. Después de un mes a temperatura ambiente, la producción resultante de 7-dihidroxi metilnaltrexona se redujo de 0.34% a 0.11% en presencia de EDTA de calcio. Además, a 40°C/75% de HR, el agente de degradación se redujo de 0.64% en solución salina sola a 0.14% en la muestra que contiene EDTA de calcio. Véanse la figura 2C y la figura 2D.

Preparación de una formulación mejorada de metilnaltrexona a temperatura ambiente. Los resultados han demostrado que una formulación de metilnaltrexona que comprende una solución salina de compuesto activo más agente quelante de sal de calcio da como resultado una formulación que tiene características de estabilidad a temperatura ambiente mejoradas. La preparación de tales formulaciones mejoradas comprende el uso de los siguientes componentes de ejemplo:

Activo	Bromuro de metilnaltrexona	(5 a 40mgs)
Agente quelante	EDTA de calcio	(0.05 a 1.5 mg)
Vehículo de administración isotónico	0.9% de solución salina normal	(1 a 1.25 mL)

Para un llenado de 0.6 mL o un llenado de 1.25 mL, se disolvieron 20 ó 30 mg de bromuro de metilnaltrexona en cloruro de sodio al 0.9%; y 0.24 mg o 0.5 mg de EDTA de calcio también se disolvieron en la solución. Las soluciones resultantes se prepararon y se esterilizaron por filtración en condiciones ambientales, y las formulaciones resultantes se introdujeron en viales de vidrio transparente, ampollas, jeringas o dispensadores automáticos.

Tabla 2 Formulación

Ingredientes	0.6 mL/vial	1.25 mL/vial
Bromuro de metilnaltrexona	20 mg	30 mg
EDTA de calcio, NF	0.24 mg	0.5 mg
Cloruro de sodio	0.65%	0.65%

Ejemplo 3

Inhibición de la degradación dependiente del pH de formulaciones de metilnaltrexona

La inhibición del pH influyó en la formación de degradantes de metilnaltrexona. Se ha encontrado que en presencia de Ca²⁺ y EDTA, la degradación del bromuro de metilnaltrexona en solución ocurre en algunas condiciones de estabilidad, dando como resultado la formación de un tercer agente de degradación de la metilnaltrexona. Se ha encontrado mediante análisis de HPLC (Procedimiento B) que el agente de degradación da como resultado un pico que tiene un RRT de aproximadamente 0.79. La identificación y producción del producto de degradación 0.79 se describe en la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos 60/835.687, presentada el 4 de agosto de 2006, presentada al mismo tiempo que la presente solicitud.

La formación del producto de degradación de metilnaltrexona 0.79 fue menor a temperatura ambiente en la formulación de CaEDTA descrita en el ejemplo 2 anterior en comparación con la metilnaltrexona refrigerada en solución salina. La solución de metilnaltrexona como se describe en el ejemplo 2 que contiene CaEDTA se comparó con una solución de metilnaltrexona refrigerada de control en solución salina y las formulaciones se evaluaron para producción de formación de agente de degradación 0.79 (CaEDTA al 0.03% a temperatura ambiente frente a solución salina al 0.06% de control refrigerada). Véase la figura 3A y la figura 3B. El uso de EDTA de calcio parece facilitar la producción del agente de degradación 0.79 en las condiciones de estabilidad acelerada, sin embargo, como se encontró a 40 °C/75% de HR, el agente de degradación 0.79 aumenta desde el control 0.19% a 0.38% en presencia de CaEDTA. Adicionalmente, el pico de degradación RRT 0.79 aumenta de 0.03% a temperatura ambiente a 0.4% a 40 °C/75% de HR en 1 mes. De este modo, aunque la formulación descrita anteriormente en el ejemplo 2 controla los degradantes RRT 0.67 y RRT 1.55, el agente de degradación que aparece en RRT 0.79 permanece en condiciones de estabilidad acelerada de 40°C/75% de HR.

Se encontró que la reducción del pH, así como la presencia de glicina dieron como resultado la estabilización del producto de degradación 0.79. La tabla 4 resume la estabilidad de la formulación sin control del pH a 70 °C. La formulación tiene un pH de 5.6. Los datos confirman que una formulación que contiene Ca EDTA limita la formación de 0.67 y RRT 1.55 pero no reduce RRT 0.79. Después de unos pocos días, el RRT 0.79 crece a más del 1.0%. Cada uno de los picos que resultan en la HPLC está representado en la tabla. Para los productos identificados por

ES 2 655 863 T3

los picos: RRT 0.89 representa S-MNTX; RRT 1.17 representa la base de naltrexona; RRT 1.55 representa 2,2 bis metilnaltrexona; RRT 1.66 representa O-metil-metilnaltrexona; RRT 1.77 representa la formación de dímeros aldólicos; y RRT 2.26 representa la formación de degradación por eliminación de Hoffman. BRL = Límite de reporte inferior.

- 5 Se probó si el producto de degradación 0.79 depende del pH y el intervalo de pH óptimo para una solución. La tabla 5 resume la estabilidad de las soluciones preparadas. Adicionalmente, la tabla 6 resume la estabilidad de las soluciones preparadas a 40°C/75% de humedad relativa y a 70°C, con y sin ajuste de pH con glicina. Se encontró que a medida que se adiciona glicina HCl adicional a la solución, la cantidad de agente de degradación a RRT 0.79 formada se reduce enormemente y confirma la estabilidad de la formulación con respecto al RRT 0.79 se estabiliza por la presencia de glicina. Véanse las tablas 5 y 6.
- 10

Tabla 4 Datos de estabilidad de MNTX 12 mg/vial, 0.28 mg/vial de CaEDTA y cloruro de sodio al 0.65% pH (5.6) a 70 °C

	Inicial (mg)	RRT 0.38	RRT 0.49	RRT 0.67	RRT 0.79	RRT 0.89	RRT 1.17	RRT 1.55	RRT 1.66	RRT 1.77	RRT 1.89	RRT 1.96	RRT 2.01	RRT 2.26	Total
Especificaciones	NA	0.2	0.5	0.5	0.5	0.15	0.15	0.5	0.15	0.5	0.2	0.2	0.2	0.5	NA
Inicial	20 (100)	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12
70°C															
Tiempo y Días	19.9	BRL	BRL	0.07	1.0	BRL	BRL	BRL	0.13	BRL	BRL	BRL	BRL	1.02	2.22
3	(99.5)														
7	19.7 (98.5)	BRL	BRL	0.09	1.5	BRL	BRL	BRL	0.11	BRL	BRL	BRL	BRL	1.58	3.28

15 Tabla 5: Estabilidad de la formulación MNTX 20 mg/mL, 0.4 mg/mL de CaEDTA, cloruro de sodio al 0.65% con pH ajustado con glicina HCl inicial (mg)

	Inicial (mg)	RRT 0.38	RRT 0.49	RRT 0.67	RRT 0.79	RRT 0.89	RRT 1.17	RRT 1.55	RRT 1.66	RRT 1.77	RRT 1.89	RRT 1.96	RRT 2.01	RRT 2.26	Total
Especificaciones	NA	0.2	0.5	0.5	0.5	0.15	0.15	0.5	0.15	0.5	0.2	0.2	0.2	0.5	NA
pH 3 a 40 °C/75% de humedad relativa															
Tiempo y días	19.8	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.11	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.11
Inicial															
14	19.9	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12
21	19.9	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12
30	20.1	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12

pH 3.5 a 40°C/75% de humedad relativa

Inicial	19.9	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12
7	20.1	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12
14	20.0	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12
21	20.3	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.11	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.11

ES 2 655 863 T3

30	20.1	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12
----	------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------	-----	-----	-----	-----	-----	------

pH 4 a 40°C/75% de humedad relativa

Inicial	20.0	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12
14	20.1	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.11	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.11
21	20.1	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.14	0.06	BRL	BRL	BRL	BRL	0.20
30	19.9	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.11	0.06	BRL	BRL	BRL	BRL	0.17

Tabla 6: Estabilidad de la formulación MNTX 20 mg/mL, CaEDTA de 0.4 mg/mL, cloruro de sodio al 0.65% con pH ajustado con Glicina HCl

	Inicial (mg)	RRT 0.38	RRT 0.49	RRT 0.67	RRT 0.79	RRT 0.89	RRT 1.17	RRT 1.55	RRT 1.66	RRT 1.77	RRT 1.89	RRT 1.96	RRT 2.01	RRT 2.26	Total
Especificaciones	NA	0.2	0.5	0.5	0.5	0.15	0.15	0.5	0.15	0.5	0.2	0.2	0.2	0.5	NA

5

pH 3 a 70°C

Tiempo y Días	19.8 (100)	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.11	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.11
Inicial																
10	19.6 (99)	BRL	BRL	0.04	0.04	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12	BRL	BRL	BRL	BRL	0.06	0.12
14		BRL	BRL	0.07	0.05	BRL	BRL	BRL	BRL	0.11	BRL	BRL	BRL	BRL	0.09	0.32

pH 3.5 a 70°C

Inicial	19.9 (100)	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12
5	20.2 (101.5)	BRL	BRL	0.06	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.13	BRL	BRL	BRL	BRL	0.08	0.27
7	20.1	BRL	BRL	0.08	0.07	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12	BRL	BRL	BRL	BRL	0.11	0.38
12	20.2	BRL	BRL	0.06	0.15	BRL	BRL	BRL	BRL	0.11	0.06	BRL	BRL	BRL	0.18	0.56

pH 4 a 70°C

Inicial	20.0 (100)	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12
10	19.9 (99.5)	BRL	BRL	0.05	0.21	BRL	BRL	BRL	BRL	0.13	BRL	BRL	BRL	BRL	0.23	0.39
14		BRL	BRL	0.04	0.27	BRL	BRL	BRL	BRL	0.13	BRL	BRL	BRL	BRL	0.28	0.72

10

Preparación de una formulación de temperatura ambiente mejorada, ajustada al pH. A continuación, se enumeran, en la tabla 7 y la tabla 8, formulaciones desarrolladas que contienen glicina HCl, incluida una etapa de ajuste del pH en el procedimiento, donde el intervalo de pH es 3.4 - 3.6 con un pH diana de 3.5. Aunque no está obligado por la teoría, esto se basa en la idea de que, si bien el pH 3.0 es estable, la cantidad de irritación y picadura en el sitio de

inyección sería indeseable. Además, a pH 4.0, comienza a formarse agente de degradación RRT 0.79. La glicina HCl se usa comúnmente en formulaciones subcutáneas para ajustar el pH, y tiene menos propensión a causar picazón en el sitio de inyección como resultado del uso de solución reguladora de citrato. Cuando se usa glicina HCl para ajustar el pH de las formulaciones que contienen metilnaltrexona, también es evidente el control de la degradación. Una solución que contenga metilnaltrexona que incluya tanto CaEDTA como 0.3 mg/mL de glicina HCl, donde el pH se ajusta a 3.4 - 3.6 inhibirá la formación de RRT 1.55 y reducirá en gran medida la formación de degradantes RRT 0.67 y RRT 0.79. Puede desarrollarse una formulación líquida a temperatura ambiente consistente en metilnaltrexona, CaEDTA, 0.65% de NaCl, 0.3 mg/mL de glicina HCl con un pH de 3.5 ya sea como administración subcutánea o como formulación de administración intravenosa.

- 5
- 10 La preparación de tales formulaciones mejoradas comprende el uso de los siguientes componentes de ejemplo:

Activo	Bromuro de metilnaltrexona	(5 a 40 mg)
Agente quelante	EDTA de calcio	(0.05 a 1.5)
Vehículo de entrega isotónico	solución salina normal al 0.65%	(0.5 a 1.75 mL)
Estabilizador	Glicina HCl	0.3 mg/mL pH 3.4 -3.6
CS al volumen final		

Tabla 7 Formulación

Ingredientes	12 Mg/Vial ^A	16 Mg/Vial ^A	
Bromuro de metilnaltrexona	12 mg	16 mg	20 mg/mL
EDTA disódico de calcio dihidrato, NF	0.24 mg	0.032 mg	0.4 mg/mL
Cloruro de Sodio	3.9 mg	5.20 mg	6.5 mg/mL
Glicina HCL	0.18 mg	0.024 mg	0.3 mg/mL
	pH 3.5	pH 3.5	pH 3.5
Agua para inyección, USP	CS a 0.6	CS a 0.8	

^A Vial de vidrio de sílex West de 3 mL con tapón de Fluorotec West 4432/50 de 13 mm y Tapa West 13 FO CS TE 3769 Blue.

- 15 Por ejemplo, para la preparación de 12 mg/vial, se disolvieron 12 mg de bromuro de metilnaltrexona y 3.9 mg de cloruro de sodio en agua para inyección; luego se adicionaron 0.24 mg de EDTA de calcio y se disolvió la solución final llevada a un volumen de llenado final de 0.6 mL. El pH se ajustó con glicina HCl a entre 3.4 y 3,6, pH óptimo de 3.5. Se preparó la solución resultante, y se filtró a través de filtros de PVDF de 0.45 y 0.22 micras. La solución resultante se cargó en viales de vidrio transparente en condiciones de bajo oxígeno. Se puede utilizar cualquier recipiente apropiado, incluidos viales, ampollas, jeringas o dispensadores automáticos. Las preparaciones resultantes se almacenan a o por debajo de la temperatura ambiente, sin congelación. La formulación resultante se puede usar para administración parenteral, ya sea para administración subcutánea o para aplicaciones de administración intravenosa. Véase la tabla 7.
- 20

Del mismo modo, los niveles de ingredientes pueden adaptarse a un volumen de llenado final de 0.8 (o cualquier otro volumen final preferido) para obtener las mismas concentraciones. Véase la tabla 7.

25 Tabla 8 Formulación

Ingredientes	12 Mg/Vial ^A	16 Mg /Vial ^A	
Bromuro de metilnaltrexona	12 mg	16 mg	10 mg/mL

ES 2 655 863 T3

EDTA disódico de calcio di hidrato, NF	0.24 mg	0.0.32 mg	0.2 mg/mL
Cloruro de Sodio	3.9 mg	5.20 mg	3.25 mg/mL
Glicina HCL	0.18 mg	0.0.24 mg	0.15 mg/mL
	pH 3.5	pH 3.5	pH 3.5
Agua para inyección, USP	CS a 1.2	CS a 1.6	

^A Vial de vidrio de sílex West de 3 mL con tapón de Fluorotec West 4432/50 de 13 mm y Tapa West 13 FO CS TE 3769 Blue.

5 En una formulación de ejemplo alternativa, para una dosis de 12 mg/vial, se disolvieron 12 mg de bromuro de metilnaltrexona y 3.9 mg de cloruro de sodio en agua para inyección; luego se adicionaron 0.24 mg de EDTA de calcio y se disolvieron y la solución final se llevó a un volumen de llenado final de 1.2 mL. El pH se ajustó con Glicina HCl a entre 3.4 - 3.6, óptimamente pH 3.5. Se preparó la solución resultante, y se filtró a través de filtros de PVDF de 0.45 y 0.22 micras. La solución resultante se cargó en viales de vidrio transparente en condiciones de bajo oxígeno. Se puede utilizar cualquier recipiente apropiado, incluidos viales, ampollas, jeringas o dispensadores automáticos. Las preparaciones resultantes se almacenan a o por debajo de la temperatura ambiente, sin congelación. La formulación resultante se puede usar para administración parenteral, ya sea para administración subcutánea o para aplicaciones de administración intravenosa. Véase la tabla 8.

10 Del mismo modo, los niveles de ingredientes se pueden adaptar a un volumen de llenado final de 1.6 (o cualquier otro volumen final preferido) para obtener las mismas concentraciones. Véase la tabla 8.

Ejemplo 4

Comparación y evaluación de la compatibilidad con la solución reguladora

15 Evaluación de la estabilidad de la solución reguladora de fosfato. También se han evaluado diferentes soluciones reguladoras para determinar la compatibilidad y si varias condiciones podrían transmitir una mayor estabilidad a las soluciones de metilnaltrexona. La tabla 9 y la tabla 10 muestran los resultados (Procedimiento A de HPLC) de la formación de agente de degradación total a lo largo del tiempo en soluciones de metilnaltrexona preparadas en solución de fosfato (Tabla 9) y solución de glicina (Tabla 10). Se encontró que a pH 7, la glicina proporciona mejores características de estabilidad a las muestras que el fosfato.

20

Tabla 9: Estabilidad de MNTX en pH 7, solución de fosfato* 0.02M

Condición	Tiempo transcurrido	Potencia (mg/mL)	% Inicial	Impurezas totales (% del área total)	pH de formulación	Apariencia y descripción
Temperatura ambiente	tiempo 0	0.988	100	0.025	7.09	Solución clara e incolora
	1 día	0.988	100	0.134	7.12	Solución clara e incolora
	2 días	0.996	100.8	0.262	7.11	Solución clara e incolora
	6 días	0.999	101.1	0.786	7.14	Solución clara e incolora
	9 días	0.999	101.1	1.25	7.14	Solución clara e incolora
	14 días	0.988	100.0	1.561	7.14	Solución clara e incolora
	21 días	0.971	98.3	2.07	7.09	Solución clara

ES 2 655 863 T3

						e incolora
40 °C	tiempo 0	1.092	100	0.06	7.08	Solución clara e incolora
	1 día	1.069	97.9	0.471	7.15	Solución clara e incolora
	2 días	1.066	97.6	1.771	7.36	Solución clara e incolora
	6 días	1.043	95.5	4.297	7.12	Solución clara e incolora
	9 días	1.027	94.0	5.648	7.11	Solución clara e incolora
	14 días	1.006	92.1	8.3	7.09	Sol. clara, muy ligeramente amarilla
	21 días	0.973	89.1	11.613	7.08	Sol. clara, muy ligeramente amarilla
	60 °C	tiempo 0	1.092	100	0.06	7.08
1 día		1.028	94.1	6.109	7.12	Solución clara e incolora
2 días		0.991	90.8	10.291	7.17	Solución clara e incolora
6 días		0.877	80.3	22.512	7.08	Solución clara e incolora
9 días		0.806	73.8	28.351	7.06	Solución clara y amarilla
14 días		0.726	66.5	35.59	7.04	Solución clara y amarilla
21 días		0.745	68.2	42.23	6.94	Solución clara y amarilla
* Solución reguladora de fosfato: KH_2PO_4 y Na_2HPO_4						

Tabla 10 Estabilidad de MNTX en pH 7, solución de glicina* 0.02 M

Condición	Tiempo transcurrido	Potencia (mg/mL)	% Inicial	Impurezas totales (% del área total)	pH de formulación	Apariencia y descripción
Temperatura ambiente	tiempo 0	0.993	100	0.11	7.06	Solución clara, ligeramente amarillenta

ES 2 655 863 T3

	1 día	0.993	100	0.076	6.91	Solución clara e incolora
	2 días	0.994	100.1	0.14	7.11	Solución clara e incolora
	6 días	0.987	99.4	0.302	7.37	Ligeramente brumosa en la parte inferior
	9 días	1.005	101.2	0.425	7.99	Ligeramente brumosa en la parte inferior
	14 días	0.998	100.5	0.32	7.21	Ligeramente brumosa en la parte inferior
	21 días	0.989	99.6	0.62	7.16	Solución clara e incolora
40 °C	tiempo 0	1.051	100	0.097	7.15	Solución clara e incolora
	1 día	1.04	99.0	0.403	7.53	Solución clara e incolora
	2 días	1.039	98.9	0.379	7.69	Solución clara e incolora
	6 días	1.043	99.2	0.468	7.50	Solución clara e incolora
	9 días	1.039	98.9	0.669	7.16	Solución clara e incolora
	14 días	1.036	98.6	0.74	7.55	Solución clara e incolora
	21 días	1.01	96.1	0.975	7.26	Solución clara e incolora
60°C	tiempo 0	1.051	100	0.097	7.15	Solución clara e incolora
	1 día	1.032	98.2	1.046	7.20	Solución clara e incolora
	2 días	1.032	98.2	1.757	7.27	Solución clara e incolora
	6 días	1.002	95.3	4.043	6.98	Solución clara e incolora
	9 días	0.977	93.0	5.294	6.95	Solución clara ligeramente amarilla
	14 días	0.959	91.2	6.51	6.94	Solución clara ligeramente amarilla
	21 días	0.937	89.2	9.122	6.37	Solución clara ligeramente

ES 2 655 863 T3

7	20.0	BRL	BRL	0.1	0.06	BRL	BRL	BRL	0.13	BRL	BRL	BRL	BRL	0.09	0.38
14	19.9	BRL	BRL	0.16	0.15	BRL	BRL	BRL	0.12	0.06	BRL	BRL	BRL	0.15	0.64
30	20.0	BRL	BRL	0.10	0.38	0.05	BRL	0.10	0.14	BRL	BRL	0.14	BRL	0.30	1.21

Tabla 11B: Datos de estabilidad para formulación líquida de 20 mg/mL de MNTX, 0.4 mg/mL de CaEDTA y cloruro de sodio al 0.65% con pH 3.5 ajustado con clorhidrato de glicina

(Procedimiento B de HPLC)

	Inicial (mg)	RR T 0.38	RR T 0.49	RR T 0.67	RR T 0.79	RR T 0.89	RR T 1.17	RR T 1.55	RR T 1.66	RR T 1.77	RR T 1.89	RR T 1.96	RR T 2.01	RR T 2.26	Total
Especificaciones	NA	0.2	0.5	0.5	0.5	0.15	0.15	0.5	0.15	0.5	0.2	0.2	0.2	0.5	NA

5

pH 3.5 a temperatura ambiente

Tiempo y Días	20.2	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12
Inicial																
7	20.1	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.11
14	20.1	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12
30	19.8	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.11	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.11

pH 3.5 a 40°C/75% de humedad relativa

Inicial	19.9	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12
7	20.1	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12
14	20.0	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12
21	20.3	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.11	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.11
30	20.1	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12

pH 3.5 a 70°C

Inicial	19.9	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12
5	20.2	BRL	BRL	0.06	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.13	BRL	BRL	BRL	BRL	0.08	0.27
7	20.0	BRL	BRL	0.08	0.07	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12	BRL	BRL	BRL	BRL	0.11	0.38
12	19.9	BRL	BRL	0.06	0.15	BRL	BRL	BRL	BRL	0.11	0.06	BRL	BRL	BRL	0.18	0.56

10

Tabla 11C-1: Datos de estabilidad para el bromuro de metilnaltrexona, inyección de 20 mg/mL, formulación de CaEDTA

Tiempo de almacenamiento	Descripción Solución reconstituida	Potencia	pH	contenido de Edetato disódico de calcio
--------------------------	------------------------------------	----------	----	---

ES 2 655 863 T3

Especificación		Solución transparente, incolora a amarillo pálido, esencialmente libre de partículas visibles	90.0 - 110.0% LC	3.0 - 5.0	0.36 -0.44 mg/mL
Procedimiento		Procedimiento A de HPLC	L28228-147	USP <791>	L34449-051
inicial		Conforme	98.2, 97.2, 97.6	3.7, 3.6	
25°C/60% de HR	1 mes	sin cambios	99.0	3.6, 3.5	0.41
	3 meses	Sin cambios	99.1	3.6, 3.6	0.41
	6 meses	Sin cambios	100.3	3.4, 3.4	0.41
	9 meses	Sin cambios	99.2	3.4, 3.4	0.41
30°C/75% de HR	1 mes	Sin cambios	99.0	3.5, 3.5	NT
	3 meses	Sin cambios	100.1	3.5, 3.5	0.39
	6 meses	Sin cambios	100.9	3.4, 3.4	0.40
	9 meses	Sin cambios	97.8	3.4, 3.4	0.40
40°C/75% de HR Invertido	1 mes	Sin cambios	99.1	3.6, 3.6	NT
	3 meses	Sin cambios	100.1	3.6, 3.5	0.40
	6 meses	Sin cambios	99.9	3.5, 3.5	0.39
40°C/75% de HR Vertical	1 mes	Sin cambios	99.6	3.5, 3.5	NT
	3 meses	Sin cambios	100.3	3.5, 3.5	0.40
	6 meses	Sin cambios	100.7	3.5, 3.5	0.39
Estudio de Luz	Expuesto	Sin cambios	101.3	3.6	0.40
	Empaquetado	Sin cambios	98.7	3.5	0.40

Tabla 11C-2: Datos de estabilidad para el bromuro de metilnaltrexona, inyección de 20 mg/mL, formulación de CaEDTA, (cont.)

		Degradación/impurezas (procedimiento A de HPLC)										
Tiempo de almacenamiento	RRT 0.49	RRT 0.89	7-Dihidroxi MNTX	S-MNTX	Contracción del anillo	Base de naltrexona	2, 2'-bis MNTX	O-Metil MNTX	Dímero aldólico	Degradación de Hofmann	Cualquier degradante no especificado (no identificado)	Total degradantes /impurezas
Especificación	NMT 0.2% p/p	NMT 0.2% p/p	NMT 0.5% p/p	NMT 0.5% p/p	NMT 0.5% p/p	FIO	NMT 0.5% p/p	FIO	NMT 0.5% p/p	NMT 0.5% p/p	NMT 0.2% p/p	NMT 2.0% p/p
inicial	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL
25°C/60% de HR	1 mes	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL
	3 meses	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL
	6 meses	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL
30°C/75% de HR	1 mes	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL
	3 meses	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL
	6 meses	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL
	9 meses	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL

Tabla 11C-3: Datos de estabilidad para el bromuro de metilnaltrexona, inyección de 20 mg/mL, formulación de CaEDTA, (Cont.)

Degradación/impurezas												
Tiempo de almacenamiento	RRT 0.49	RRT 0.89	7-Dihidroxi MNTX	S-MNT X	Contracción del anillo	Base de naltrexona	2, 2'-bis MNT X	O-Metil MNT X	Dimero aldólico	Degradación de Hofmann	Cualquier degradante no especificado (no identificado)	Total degradantes/impurezas
Especificación	NMT 0.2% p/p	NMT 0.2 % p/p	NMT 0.5% p/p	NMT 0.5 % p/p	NMT 0.5% p/p	FIO	NMT 0.5% p/p	FIO	NMT 0.5% p/p	NMT 0.5% p/p	NMT 0.2% p/p	NMT 2.0% p/p
Procedimiento A de HPLC												
Estudio de Luz	BRL	2.13 ^c	BRL	BRL	BRL	BRL	0.56	0.06	BRL	BRL	0.21 ^c (RRT 1.69), 0.36 (RRT 0.54), 0.22 (RRT 0.62), 0.06 (RRT 1.21), 0.09 (RRT 1.41), 0.05 (RRT 1.56), 0.46 (RRT 1.58), 0.07 (RRT 2.01), 0.14 (RRT 2.03)	4.4
Empaquetado	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.06	BRL	BRL	BRL	BRL

BRL = Límite de reporte inferior (0.05%); NT = No probado; NMT = No más de; RRT = tiempo de retención relativa; FIO = Para información solamente.

a. Solo se realizó una determinación para el pH (n = 1).

b. Proceso de impurezas que se encuentran en la sustancia farmacéutica. Probado para información

c. El agente de degradación no especificado en RRT 1.69 coeluye con la impureza del procedimiento metobromuro de O-metilnaltrexona. El agente de degradación total informado en RRT 1.69 es 0.27%, de los cuales 0.06% es la impureza del procedimiento metobromuro de O-metilnaltrexona y 0.21% es el agente de degradación/impureza no especificado.

ES 2 655 863 T3

Tabla 12 Comparaciones de estabilidad de 5 mg/mL (12 mg/vial o 24 mg/vial) de formulación de metilnaltrexona

Tabla 12A-1: Datos de estabilidad para bromuro de metilnaltrexona, 5 mg/mL (12 mg/vial) de solución IV para inyección, formulación CaEDTA

Tiempo de almacenamiento		Potencia	pH	contenido de Edetato disódico de calcio
Especificación		90.0 - 110.0% LC	3.0 - 5.0	0.09, 0.1, 1g/mL
Procedimiento		Procedimiento A de HPLC	USP <791>	L34449-051
inicial		98.9, 98.3, 98.8	3.6, 3.6	0.094
25°C/60% de HR Invertido	1 mes	100.1	3.5, 3.5	0.095
	3 meses	100.4	3.7, 3.7	0.095
	6 meses	99.7	3.6, 3.6	0.097
30°C/75% de HR Invertido	1 mes	99.9	3.5, 3.5	0.094
	3 meses	100.8	3.9, 3.7	0.096
	6 meses	99.6	3.6, 3.6	0.099
40°C/75% de HR Invertido	1 mes	100.2	3.5, 3.6	0.094
	3 meses	100.9	3.7, 3.8	0.095
	6 meses	100.4	3.7, 3.6	0.097
Estudio de Luz	Expuesto	103.1	3.7, 3.7	0.091
	Empaquetado	99.4	3.6, 3.6	0.095

Tabla 12A-2: Datos de estabilidad para el bromuro de metilnaltrexona, 5 mg/mL (12 mg/vial) de solución IV para inyección, formulación de CaEDTA, (Cont.)

Degradación/impurezas												
Tiempo de almacenamiento	RRT 0.49	RRT 0.89	7-Dihidroxi MNTX	S-MNTX	Contracción del anillo	Base de naltrexona	2, 2'-bis MNTX	O-Metil MNTX	Dímero aldólico	Degradación de Hofmann	Cualquier degradante no especificado (no identificado)	Total degradantes/impurezas
Especificación	NMT 0.2 % p/p	NMT 0.2 % p/p	NMT 0.4% p/p	NMT 0.4% p/p	NMT 0.4% p/p	FIO	NMT 0.4% p/p	FIO	NMT 0.4% p/p	NMT 0.4% p/p	NMT 0.2% p/p	NMT 2.0% p/p
Procedimiento A de HPLC												
inicial	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.06	BRL	BRL	BRL	BRL
25°C/60% de HR Invertido	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	BRL	BRL	BRL
3 meses	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	BRL	BRL	BRL
6 meses	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.06	BRL	BRL	BRL	BRL
30°C/75% de HR Invertido	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.06	BRL	BRL	BRL	BRL
1 mes	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.06	BRL	BRL	BRL	BRL
3 meses	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	BRL	BRL	BRL
6 meses	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.06	BRL	BRL	BRL	BRL
40°C/75% de HR Invertido	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	BRL	BRL	BRL
1 mes	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	BRL	BRL	BRL
3 meses	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	BRL	BRL	0.06
6 meses	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.06	BRL	BRL	BRL	0.07

Estudio de Luz	Expuesto	BRL	2.97	0.22	BRL	BRL	BRL	BRL	0.28	0.06 ^c	BRL	BRL	0.28 (RRT=0.60), 0.08 (RRT=0.63) 0.05 (RRT=0.71), 0.13 (RRT=1.21), 0.08 (RRT=1.42), 0.99 (RRT=1.65) 0.31 (RRT=1.71), 0.09 (RRT=2.09)	5.5
	Empaquetad o	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	BRL	BRL	BRL

BRL = Límite de reporte inferior (0.05%) NT = No probado NMT = No más de
RRT = Tiempo de retención relativa FIO = Solo para información

ES 2 655 863 T3

Tabla 12B-1: Datos de estabilidad para el bromuro de metilnaltrexona, 5 mg/mL (24 mg/vial) de solución IV para inyección, CaEDTA esterilizado por vía terminal

Tiempo de almacenamiento		Potencia	pH	contenido de Edetato disódico de calcio
Especificación		90.0 - 110.0% LC	3.0 - 5.0	0.09, 0.11g/mL
Procedimiento		Procedimiento A de HPLC	USP <791>	L34449-051
inicial		99.4, 99.7, 99.7	3.6,3.7	0.093
25°C/60% de HR Invertido	1 mes	100.2	3.6, 3.6	0.096
	3 meses	100.4	3.6 3.6	0.094
	6 meses	99.6	3.7, 3.7	0.096
30°C/75% de HR Invertido	1 mes	98.7	3.6, 3.6	0.098
	3 meses	100.4	3.6, 3.7	0.093
	6 meses	100.6	3.7, 3.7	0.096
40°C/75% de HR Invertido	1 mes	99.5	3.6, 3.6	0.096
	3 meses	100.6	3.7, 3.7	0.094
	6 meses	100.2	3.7, 3.7	0.094
Estudio de Luz	Expuesto	100.3	3.7, 3.6	0.095
	Empaquetado	99.6	3.7, 3.7	0.090

Tabla 12B-2: Datos de estabilidad para el bromuro de metilnaltrexona, 5 mg/ml (24 mg/vial) de solución IV para inyección, CaEDTA esterilizado por vía terminal (cont.)

Degradación/impurezas												
Tiempo de almacenamiento	RRT 0.49	RRT 0.89	7- Dihidroxi MNTX	S- MNTX	Contracción del anillo	Base de naltrexona	2, 2'- bis MNTX	O- Metil MNTX	Dímero aldólico	Degradación de Hofmann	Cualquier degradante no especificado (no identificado)	Total degradantes /impurezas
Especificación	NMT 0.2% p/p	NMT 0.2% p/p	NMT 0.4% p/p	NMT 0.4% p/p	NMT 0.4% p/p	FIO	NMT 0.4% p/p	FIO	NMT 0.4% p/p	NMT 0.4% p/p	NMT 0.2% p/p	NMT 2.0% p/p
Procedimiento A de HPLC												
inicial	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	BRL	BRL	BRL
25°C/60% de HR Invertido	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.06	BRL	BRL	BRL	BRL
3 meses	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	BRL	BRL	BRL
6 meses	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	BRL	BRL	BRL
30°C/75% de HR Invertido	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	BRL	BRL	BRL
3 meses	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	BRL	BRL	BRL
6 meses	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.06	BRL	BRL	BRL	BRL
40°C/75% de HR Invertido	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.06	BRL	BRL	BRL	BRL
3 meses	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	BRL	BRL	0.06
6 meses	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.08	BRL	BRL	BRL	BRL

Estudio de Luz	Expuesto	BRL	3.00 ^a	0.23 ^a	BRL	BRL	BRL	BRL	0.29 ^a	0.06 ^c	BRL	BRL	0.30 (RRT=0.60), 0.08 (RRT=0.63) 0.05 (RRT=0.71), 0.14 (RRT=1.21) 0.09 (RRT=1.42), 0.97 (RRT=1.65) 0.35 (RRT=1.71), 0.09 (RRT=2.09)	5.6
	Empaquetado	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	BRL	BRL	BRL
BRL = Limite de reporte inferior (0.05%) NT = No probado NMT = No más de; RRT = Tiempo de retención relativa; FIO = Solo para información														

ES 2 655 863 T3

Tabla 12C-1: Datos de estabilidad para el bromuro de metilnaltrexona, 5 mg/mL (24 mg/vial) de solución IV para inyección, formulación de CaEDTA

Tiempo de almacenamiento		Potencia	pH	contenido de Edetato disódico de calcio
Especificación		90.0 - 110.0% LC	3.0 - 5.0	0.09, 0.11g/mL
Procedimiento		Procedimiento A de HPLC	USP <791>	L34449-051
inicial		99.8, 99.3, 99.2	3.6, 3.6	0.09
25°C/60% de HR Invertido	1 mes	100.5	3.5, 3.5	0.094
	3 meses	100.8	3.7, 3.7	0.095
	6 meses	99.8	3.5, 3.5	0.098
30°C/75% de HR Invertido	1 mes	100.5	3.5, 3.5	0.094
	3 meses	100.7	3.7, 3.7	0.095
	6 meses	99.9	3.6, 3.6	0.094
40°C/75% de HR Invertido	1 mes	100.3	3.5, 3.5	0.095
	3 meses	100.2	3.8, 3.8	0.095
	6 meses	100.3	3.7, 3.6	0.098
Estudio de Luz	Expuesto	102.6	3.5, 3.6	0.092
	Empaquetado	99.8	3.6, 3.6	0.095

Tabla 12C-2: Datos de estabilidad para el bromuro de metilnaltrexona, 5 mg/mL (24mg/vial) de solución IV para inyección, formulación CaEDTA, (Cont.)

Tabla 12C-2: Datos de estabilidad para el bromuro de metilnaltrexona, 5 mg/mL (24mg/vial) de solución IV para inyección, formulación CaEDTA, (Cont.)

		Degradación/impurezas										
Tiempo de almacenamiento	RRT 0.49	RRT 0.89	7-Dihidroxi MNTX	S-MNT X	Contracción del anillo	Base de naltrexona	2,2'-bis MNT X	O-Metil MNT X	Dímero aldólico	Degradación de Hofmann	Cualquier degradante no especificado (no identificado)	Degradantes totales/impurezas
Especificación	NMT 0.2 % p/p	NMT 0.2 % p/p	NMT 0.4% p/p	NMT 0.4% p/p	NMT 0.4% p/p	FIO	NMT 0.4% p/p	FIO	NMT 0.4% p/p	NMT 0.4% p/p	NMT 0.2% p/p	NMT 2.0% p/p
Procedimiento A de HPLC												
inicial	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	BRL	BRL	BRL
25°C/60% de HR Invertido	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.06	BRL	BRL	BRL	BRL
	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.06	BRL	BRL	BRL	BRL
	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	BRL	BRL	BRL
30°C/75% de HR Invertido	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.06	BRL	BRL	BRL	BRL
	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	BRL	BRL	BRL
	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	BRL	BRL	BRL
40°C/75% de HR Invertido	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.06	BRL	BRL	BRL	BRL
	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	BRL	BRL	BRL
	BRL	BRL	0.06	BRL	BRL	BRL	BRL	0.06	BRL	BRL	BRL	0.06

Estudio de Luz	Expuesto	BRL	2.23 _a	0.19 ^a	BRL	BRL	BRL	BRL	0.21	0.07	BRL	BRL	0.18 (RRT=0.60), 0.10 (RRT=1.21) 0.06 (RRT=1.42), 1.00 (RRT=1.65) 0.25 (RRT=1.71), 0.07 (RRT=2.09)	4.3
	Empaquetad _o	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.06	BRL	BRL	BRL	BRL

BRL = Limite de reporte inferior (0.05%) NT = No probado NMT = No más de;
RRT = Tiempo de retención relativa; FIO = Solo para información

ES 2 655 863 T3

Tabla 12D-1: Datos de estabilidad para bromuro de metilnaltrexona, 5 mg/mL(24mg/vial) de solución IV para inyección, formulación de CaEDTA (esterilización terminal) (Procedimiento A de HPLC)

Tiempo de almacenamiento		Potencia	pH	contenido de Edetato disódico de calcio
Especificación		90.0 - 110.0% LC	3.0 - 5.0	0.09, 0.1, 1g/mL
Procedimiento		L28228-147	USP <791>	L34449-051
inicial		99.7, 99.8, 98.2	3.5, 3.5	0.095
25°C/60% de HR Invertido	1 mes	99.7	3.5, 3.5	0.093
	3 meses	101.5	3.6, 3.6	0.091
	6 meses	100.8	3.6, 3.5	0.095
30°C/75% de HR Invertido	1 mes	99.9	3.5, 3.5	0.099
	3 meses	99.8	3.6, 3.6	0.094
	6 meses	101.1	3.6, 3.6	0.094
40°C/75% de HR Invertido	1 mes	99.5	3.6, 3.6	0.095
	3 meses	100.3	3.6, 3.6	0.095
	6 meses	100.2	3.7, 3.8	0.095
Estudio de Luz	Expuesto	103.1	3.7, 3.6	0.093
	Empaquetado	100.1	3.6, 3.6	0.092

Tabla 12D-1: Datos de estabilidad para bromuro de metilnaltrexona, 5 mg/mL(24mg/vial) de solución IV para inyección, formulación de CaEDTA (esterilización terminal) (Procedimiento A de HPLC) (Continuación)

Tabla 12D-1: Datos de estabilidad para bromuro de metilnaltrexona, 5 mg/mL(24mg/vial) de solución IV para inyección, formulación de CaEDTA (esterilización terminal)
(Procedimiento A de HPLC) (Continuación)

Degradación/impurezas												
Tiempo de almacenamiento	RRT 0.49	RRT 0.89	7- Dihidroxi MNTX	S- MNT X	Contracción del anillo	Base de naltrexona	2, 2'- b/s MNT X	O- Metil MNT X	Dimero aldólico	Degradación de Hofmann	Cualquier degradante no especificado (no identificado)	Total degradantes/ impurezas
Especificación	NMT 0.2% p/p	NMT 0.2% p/p	NMT 0.4% p/p	NMT 0.4% p/p	NMT 0.4% p/p	FIO	NMT 0.4% p/p	FIO	NMT 0.4% p/p	NMT 0.4% p/p	NMT 0.2% p/p	NMT 2.0% p/p
Procedimiento A de HPLC												
inicial	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL
25°C/60% de HR Invertido	1 mes	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.06	BRL	BRL	BRL	BRL
	3 meses	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.06	BRL	BRL	BRL	BRL
	6 meses	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	BRL	BRL	BRL
30°C/75% de HR Invertido	1 mes	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.06	BRL	BRL	BRL	BRL
	3 meses	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	BRL	BRL	BRL
	6 meses	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	BRL	BRL	0.06
40°C/75% de HR Invertido	1 mes	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.06	BRL	BRL	BRL	BRL
	3 meses	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	BRL	BRL	BRL
	6 meses	BRL	BRL	0.09	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	BRL	BRL	0.09

Estudio de Luz	Expuesto	BRL	2.33 ^a	0.20 ^a	BRL	BRL	BRL	BRL	0.24 ^a	0.06	BRL	BRL	0.20 (RRT=0.60), 0.05 (RRT=0.63) 0.11 (RRT=1.21) 0.07 (RRT=1.42) 1.08 (RRT=1.65), 0.29 (RRT=1.71) 0.07 (RRT=2.09)	4.6
	Empaquetad o	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	BRL	BRL	BRL

BRL = Limite de reporte inferior (0.05%) NT = No probado NMT = No más de;
RRT = Tiempo de retención relativa; FIO = Solo para información

Ejemplo 5

Se analizó la estabilidad de una formulación que contenía 5.0 mg/mL IV (12 mg/vial o 24 mg/vial) para determinar el efecto de la exposición a la luz. Las formulaciones se evaluaron a lo largo del tiempo para detectar la presencia de formación de agente de degradación (Procedimiento A de HPLC). Los resultados de la prueba de estabilidad a la luz se muestran en las tablas 13A y 13B.

5

Tabla 13A: Efecto de la exposición a la luz ambiente sobre la estabilidad de 5.0 mg/mL IV (12 mg/vial): viales llenos en condiciones ambientales										
Condición	Potencia (mg/mL)	RRT 0.63	RRT 0.67 7-dihidroxi MNTX mz 388	RRT 0.79 Anillo contraído	RRT 0.89	RRT 0.91 SMNTX	RRT 1.45 (2,2 BisMNTX)	RRT 1.66 (O-Metil)	RRT 1.72 Dímero aldólico	Total
5 mg/mL (12 mg/vial) L34325-122 AS (vial transparente con relleno aséptico)										
Inicial	4.99	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	0.01	0.06	0.04	0.05
Día 5	4.95	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	0.05	0.03	0.03
Día 10	4.98	BDL	0.04	BDL	BDL	BDL	BDL	0.05	0.04	0.08
Día 16	4.97	BDL	0.03	BDL	BDL	BDL	0.02	0.05	0.03	0.08
5 mg/mL (12 mg/vial) L34325-122 TS (viales transparentes esterilizados terminalmente durante 15 minutos)										
Inicial	5.00	BDL	0.02	BDL	BDL	BDL	0.02	0.06	0.02	0.06
Día 5	4.98	BDL	0.05	BDL	BDL	BDL	0.046	0.05	BDL	0.10
Día 10	4.95	BDL	0.07	BDL	BDL	BDL	0.09	0.05	BDL	0.16
Día 16	4.99	0.01	0.10	BDL	BDL	0.01	0.10	0.06	0.02	0.24
5mg/mL (12mg/vial) L34325-122 AS-AMB (viales ámbar lleno asépticamente)										
Inicial	5.21	BDL	0.03	BDL	BDL	BDL	BDL	0.06	0.04	0.07
Día 5	4.95	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	0.05	0.03	0.03
Día 10	4.96	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	0.05	0.03	0.03
Día 16	5.01	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	0.06	0.03	0.03
5mg/mL (12mg/vial) L34325-122 TS_AMB (viales ámbar esterilizado terminalmente durante 15 minutos)										
Inicial	5.02	BDL	0.03	0.02	BDL	BDL	0.01	0.06	0.02	0.08
Día 5	4.97	BDL	0.03	BDL	BDL	BDL	BDL	0.06	BDL	0.03
Día 10	5.01	BDL	0.06	BDL	BDL	BDL	BDL	0.05	0.02	0.08
Día 16	4.99	BDL	0.04	0.01	BDL	BDL	0.01	0.06	0.02	0.08
Nota: RRT 1.66 (O-Metil) no se adiciona al total										
BDL: Límite de detección inferior al 0.01%										
BRL: Límite de reporte inferior al 0.05%										

Tabla 13B: Efecto de la exposición a la luz ambiente sobre la estabilidad de 5.0 mg/mL IV (24 mg/vial): viales llenos

ES 2 655 863 T3

en condiciones ambientales										
Condición	Potencia (mg/mL)	RRT 0.63	RRT 0.67 7-dihidroxi MNTX mz 388	RRT 0.79 Anillo contraído	RRT 0.89	RRT 0.91 SMNTX	RRT 1.45 (2,2 BisMNTX)	RRT 1.66 (O-Metil)	RRT 1.72 Dímero aldólico	Total
5 mg/mL (24 mg/vial) L34325-122 AS (vial transparente con relleno aséptico)										
Inicial	5.04	BDL	0.01	BDL	ND	BDL	ND	0.05	0.03	0.04
Día 5	5.07	BDL	0.02	BDL	ND	BDL	ND	0.05	0.04	0.06
Día 10	5.00	BDL	0.02	BDL	0.01	BDL	0.02	0.05	0.03	0.08
Día 16	5.03	BDL	0.03	BDL	ND	BDL	0.03	0.06	0.04	0.1
5 mg/mL (24 mg/vial) L34325-122 TS (viales transparentes esterilizados terminalmente durante 15 minutos)										
Inicial	5.01	BDL	0.03	BDL	BDL	BDL	ND	0.06	0.02	0.05
Día 5	5.01	BDL	0.02	BDL	BDL	BDL	0.03	0.06	0.02	0.07
Día 10	5.01	BDL	0.06	BDL	BDL	BDL	0.049	0.06	0.02	0.13
Día 16	5.01	BDL	0.07	BDL	BDL	0.01	0.08	0.06	0.02	0.18
5mg/mL (24 mg/vial) L34325-122 AS-AMB (viales ámbar lleno asépticamente)										
Inicial	4.99	BDL	0.02	BDL	BDL	BDL	BDL	0.05	0.04	0.06
Día 5	5.01	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	0.05	0.03	0.03
Día 10	5.01	BDL	0.02	BDL	BDL	BDL	BDL	0.06	0.03	0.05
Día 16	5.02	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	0.06	0.03	0.03
5mg/mL (24 mg/vial) L34325-122 TS_AMB (viales ámbar esterilizado terminalmente durante 15 minutos)										
Inicial	4.98	BDL	0.04	BDL	BDL	BDL	BDL	0.06	0.02	0.06
Día 5	5.02	BDL	0.04	BDL	BDL	BDL	BDL	0.06	0.02	0.06
Día 10	5.01	BDL	0.04	BDL	BDL	BDL	BDL	0.05	0.02	0.06
Día 16	5.04	BDL	0.03	BDL	BDL	BDL	BDL	0.05	0.02	0.05
Nota: RRT 1.66 (O-Metil) no se adiciona al total										
BDL: Límite de detección inferior al 0.01%										
BRL: Límite de reporte inferior al 0.05%										

Ejemplo 6

Evaluación de la compatibilidad con tapón

5 Se evaluaron varios tapones disponibles usados en cierres de vial por su compatibilidad con soluciones de metilnaltrexona, y se determinó si alguno tenía efectos sobre la formación de degradantes en solución.

Las preparaciones idénticas preparadas como se describe en el ejemplo 4 se almacenaron en paralelo en viales que tenían ya sea un tapón WPS S2-F451 4432/50 Gray B2-40 Westar RS de 13 mm (West Pharmaceutical Services) o

5 un tapón S2-F451 RS D 777-1 RB2 40 de 13 mm (Daikyo Seiko, Ltd) en diversas condiciones. Cada uno de los tapones tiene una película de fluorocarbono FluoroTec®; el tapón Westar 4432/50 es de caucho de clorobutilo, mientras que el tapón RB2-40 RS D 777-1 es de caucho de bromobutilo. La presencia de acumulación de agente de degradación se evaluó para cada una de las configuraciones (Procedimiento A de HPLC). La tabla 14 muestra los resultados de estos estudios. En condiciones de almacenamiento acelerado, parece que el tapón que contiene caucho de bromobutilo acumula formación de dímero aldólico a una velocidad mayor que el tapón de clorobutilo comparable.

10 Tabla 14: Evaluación de la compatibilidad del tapón de metilnaltrexona con WPS S2-F451 4432/50 Gray B2-40 Westar RS de 13 mm (West Pharmaceutical Services) y S2-F451 RS D 777-1 RB2 40 de 13 mm de Daikyo Seiko Ltd. A temperatura ambiente y 40 °C

	Inicial (mg)	RR T 0.38	RR T 0.49	RR T 0.67	RR T 0.79	RR T 0.89	RR T 1.17	RR T 1.55	RR T 1.66	RR T 1.77	RR T 1.89	RR T 1.96	RR T 2.01	RR T 2.26	Tot al
Especificaciones	NA	0.2	0.5	0.5	0.5	0.15	0.15	0.5	0.15	0.5	0.2	0.2	0.2	0.5	NA
Inicial	20.2	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	0.1-2	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	0.12
Control a temperatura ambiente															
1 hora	20.1	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	0.12	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	0.12
4 horas	20.0	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	0.12	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	0.12
WPS S2-F451 4432/50 Gray B2-40 Westar RS de 13 mm (West Pharmaceutical Services) a temperatura ambiente															
1 hora	20.3	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	0.06	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	0.06
4 horas	20.1	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	0.06	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	0.06
S2-F451 RS D 777-1 RB2 40 de 13 mm de Daikyo Seiko Ltd. a temperatura ambiente															
1 hora	20.3	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	0.12	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	0.12
4 horas	20.2	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	0.12	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	0.12
Control a 40 °C															
1 hora	20.3	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	0.12	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	0.12
4 horas	20.3	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	0.12	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	0.12
WPS S2-F451 4432/50 Gray B2-40 Westar RS de 13 mm (West Pharmaceutical Services) a 40 °C															
1 hora	20.1	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	0.06	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	0.06
4 horas	20.2	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	0.06	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	0.06
S2-F451 RS D 777-1 RB2 40 de 13 mm de Daikyo Seiko Ltd. a 40 °C															

1 hora	20.1	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	0.1 2	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	0.1 7
4 horas	19.9	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	0.1 2	BR L	BR L	BR L	BR L	BR L	0.1 7

Ejemplo 7

Estabilidad de bolsas intravenosas congeladas

5 La siguiente formulación de 5 mg/mL de metilnaltrexona, 0.8 mg de NaCl, CaEDTA 0.1 mg, 0.1 mg de clorhidrato de glicina y agua para inyección se infundió en bolsas de 100 mL de solución salina normal al 0.9% y se congeló a -20°C. El estudio se realizó para dos concentraciones de metilnaltrexona: 12 mg/100 mL y 24 mg/100 mL. Se utilizaron bolsas B/Braun NDC 0264-1800-32 con 0.9% de solución salina normal.

10 Se prepararon dos lotes de la formulación y se sometieron a determinación de la estabilidad. El primer lote fue la formulación IV de metilnaltrexona anterior: 5 mg/mL de metilnaltrexona, 0.8 mg de NaCl, 0.1 mg de CaEDTA, 0.1 mg de clorhidrato de glicina infundida en la bolsa de solución salina normal al 0.9%. El segundo lote fue solo 5 mg/mL de metilnaltrexona infundida en una bolsa de solución salina IV normal al 0.9%. Las bolsas se congelaron y se mantuvieron a -20 °C. Los datos de estabilidad mostraron que, durante un período de 2 meses, ambos lotes se mantuvieron estables y no se formaron degradantes. Un beneficio adicional para el almacenamiento de bolsas congeladas es que no se requiere protección contra la luz.

15 Un estudio de estabilidad de dos meses de (Procedimiento A de HPLC) mostró que no se formaba degradación, demostrando así que la formulación es estable en condiciones de congelación, que el período de uso y la vida útil pueden durar más de 6 meses y que no es necesario el personal del hospital para infundir las bolsas IV con el fármaco. Las bolsas vienen listas para el usuario solo necesitan ser descongeladas. La tabla 15 resume los resultados de estos estudios.

20 Tabla 15: 5 mg/mL de metilnaltrexona, 0.8 mg de NaCl, 0.1 mg de CaEDTA, 0.1 mg de glicina HCl

12 mg/100 mL de solución salina normal al 0.9%								
Nombre de la muestra	Potencia, mg/mL	Impurezas						Total
		RRT 0.67	RRT 0.79	RRT 0.89	RRT 1.55	RRT 1.76	RRT 2.24	
Inicial	0.11	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NA
2 semanas	0.11	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NA
1 mes	0.11	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NA
2 meses	0.12	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NA
Bolsa de 24 mg/100 ml de solución salina normal al 0.9%								
Nombre de la muestra	Potencia, mg/mL	Impurezas						Total
		RRT 0.67	RRT 0.79	RRT 0.89	RRT 1.55	RRT 1.76	RRT 2.24	
Inicial	0.22	ND	ND	ND	ND	0.07	ND	0.07
2 semanas	0.22	ND	ND	ND	ND	0.07	ND	0.07
1 mes	0.23	ND	ND	ND	ND	0.06	ND	0.06
2 meses	0.23	ND	ND	ND	ND	0.06	ND	0.06

Ejemplo 8

El efecto del tungstato de sodio (Procedimiento A de HPLC) sobre la formulación subcutánea descrita en este documento se resume en la Tabla 16, a continuación.

Tabla 16. Efecto del tungstato de sodio 1 mM en la formulación subcutánea

Muestra	7-Dihidroxi MNTX	Contracción del anillo Degradante	O-Metil MNTX	Total
Temperatura ambiente				
Metilnaltrexona Inicial	BRL	BRL	0.12	0.12
Metilnaltrexona 1 hora	BRL	BRL	0.12	0.12
Metilnaltrexona 2 horas	0.02	BRL	0.12	0.14
Metilnaltrexona 3 horas	0.02	BRL	0.12	0.14
Metilnaltrexona 4 horas	0.02	BRL	0.12	0.14
Metilnaltrexona 5 horas	0.02	BRL	0.12	0.14
Metilnaltrexona +tungstato de sodio 1mM Inicial	BRL	BRL	0.12	0.12
Metilnaltrexona +tungstato de sodio 1mM 1 hora	0.02	BRL	0.12	0.14
Metilnaltrexona +tungstato de sodio 1mM 2 horas	0.02	BRL	0.12	0.14
Metilnaltrexona +tungstato de sodio 1mM 3 horas	0.03	BRL	0.12	0.15
Metilnaltrexona +tungstato de sodio 1mM 4 horas	0.03	BRL	0.12	0.15
Metilnaltrexona +tungstato de sodio 1mM 5 horas	0.03	BRL	0.12	0.15
40°C				
Metilnaltrexona Inicial	BRL	BRL	0.12	0.12
Metilnaltrexona 1 hora	BRL	BRL	0.12	0.12
Metilnaltrexona 2 horas	0.02	BRL	0.12	0.14
Metilnaltrexona 3 horas	0.02	BRL	0.12	0.14
Metilnaltrexona 4 horas	0.02	BRL	0.12	0.14
Metilnaltrexona 5 horas	0.03	BRL	0.12	0.15
Metilnaltrexona +tungstato de sodio 1mM Inicial	BRL	BRL	0.12	0.12
Metilnaltrexona +tungstato de sodio 1mM 1 hora	0.02	BRL	0.12	0.14
Metilnaltrexona +tungstato de sodio 1mM 2 horas	0.02	BRL	0.12	0.14
Metilnaltrexona +tungstato de sodio 1mM 3 horas	0.03	BRL	0.12	0.15
Metilnaltrexona +tungstato de sodio 1mM 4 horas	0.03	BRL	0.12	0.15
Metilnaltrexona +tungstato de sodio 1mM 5 horas	0.03	BRL	0.12	0.15

5

Parte II: Formulaciones subcutáneas

Ejemplo 9

Una formulación a temperatura ambiente de 20 mg/mL de metilnaltrexona solución subcutánea para inyección, la formulación CaEDTA consiste en 20 mg/mL de bromuro de metilnaltrexona, 0.4 mg/mL de edetato cálcico disódico (CaEDTA), 0.3 mg/mL de clorhidrato de glicina y 0.65% de cloruro de sodio en agua para inyección. El producto, que es estable en condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente, se llena asépticamente en viales de un solo uso a 0.6 mL de volumen o 12 mg de metilnaltrexona por vial para administrar por vía subcutánea.

10

La concentración de cloruro de sodio se ajusta a 0.65% para mantener la tonicidad de la formulación.

15

Dicha formulación a temperatura ambiente para administración subcutánea se preparó como se resume en las tablas 17A, 17B y 17C a continuación:

Tabla 17A: Solución subcutánea de metilnaltrexona 20 mg/mL para inyección,

		SC Comercial
Formulación	Potencia	20 mg/mL
	Tipo	Solución líquida
Recipiente/ cierre	Vial	3 mL
	Tapón	13 mm
mg/vial	Metilnaltrexona	12 mg
	CaEDTA 0.32	
	glicina HCl 0.24	
	NaCl 5.20	
	Exceso	33% (0.2ml)
Proceso	esterilización	aséptica
	Descarga de nitrógeno	Sí
	Volumen de llenado	0.8 mL
Dispensación	Recipiente	Jeringa
	Dilución	Ninguna

Tabla 17B: solución subcutánea para inyección de metilnaltrexona 20 mg/mL,

	Temperatura ambiente
MNTX	20 mg/mL
CaEDTA#	0.40 mg/mL
glicina HCL	0.30 mg/mL
NaCl	6.5 mg/mL
Osmolaridad (mOsm / Kg)	286
pH	3 -5
Volumen de inyección (mL)	0.6

5 Tabla 17C: solución subcutánea para inyección de metilnaltrexona 20 mg/mL, Composición cuantitativa Metilnaltrexona 20 mg/mL solución subcutánea para inyección, formulación CaEDTA, tamaño del lote: 5000 mL

Ingrediente	% p/p	Entrada/Unidad de dosificación	
		Entrada	Unidad
Metilbromuro de naltrexona	1.985	16	mg
EDTA de calcio, USP	0.040	0.32	mg
Cloruro de Sodio, USP	0.644	5.2	mg
Clorhidrato de glicina	0.030	0.24	mg
Agua para inyección, USP	NA	CS a 0.80	mL
Ácido clorhídrico, NF ^b	N/A	N/A	
Hidróxido de sodio, NF ^b	N/A	N/A	

La formulación anterior para administración subcutánea se puede dosificar de acuerdo con la siguiente tabla. Los pacientes cuyo peso cae fuera de los intervalos mencionados pueden dosificarse a 0.15 mg/kg.

Peso del paciente		volumen de inyección	Dosis
Libras	Kilogramos		
84 a menos de 136	38 a menos de 62	0.4 mL	8 mg
136 a 251	62 a 114	0.6 mL 12 mg	12 mg

10

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min), la formulación anterior para la dosis de administración subcutánea se puede reducir a la mitad.

Ejemplo 10

15 En este documento se describe una jeringa precargada que contiene una formulación de metilnaltrexona de acuerdo con la presente invención. Dicha jeringa precargada se describe a continuación en la tabla 18.

Tabla 18: jeringa precargada

Ingredientes activos	Concentración/Límites	
Bromuro de metilnaltrexona	20 mg/mL	
Excipientes	Concentración/Límites	
Edetato disódico de calcio	0.4 mg/mL	
Clorhidrato de Glicina	0.3 mg/mL	
Cloruro de Sodio	6.5 mg/mL	
Agua para inyección (WFI)	Ad 1.0 mL	
Material de envase primario	Tipo	Material
Jeringa SCF 1 mL-1 con protector de aguja rígido (RNS)	BD	Vidrio: Tipo 1 Aguja: Acero inoxidable AISI 304, CN18/10, 27G1/2, 5-bevel Protector de aguja suave: FM27/0 modificado Protector rígido: Polipropileno
Tapón SCF	BD	Material básico caucho de bromobutilo, 4023/50, gris Recubrimiento: lado de contacto con la lámina de Daikyo, parte restante: B2-40 recubierto

Ejemplo 11

Formulación subcutánea - estudio de bioequivalencia

- 5 Se realizó un estudio de bioequivalencia comparando la formulación subcutánea descrita en el ejemplo 9 y una formulación que contenía solo metilnaltrexona en solución salina en un estudio abierto, de dosis única, aleatorizado, de 2 períodos y 2 secuencias, en pacientes hospitalizados/ambulatorios en sujetos sanos conducidos en un solo sitio de investigación. Las dosis se administraron después de un ayuno nocturno de al menos 10 horas. Los hombres sanos y las mujeres no lactantes y no embarazadas de entre 18 y 50 años eran elegibles para la inscripción si se cumplían todos los demás criterios de calificación. Aproximadamente a las 0800 del día 1 de los períodos 1 y 2, cada sujeto recibió una inyección SC que contenía 0.15 mg/kg de metilnaltrexona (el período 1, día -1 peso se usó para determinar la dosis que se administra). Las comidas estándar de grasa media, servidas de acuerdo con el cronograma de la clínica, pueden comenzar 3 horas después de la administración del artículo de la prueba. Los signos vitales, los ECG, las evaluaciones de laboratorio y la recolección de muestras farmacocinéticas (PK) se completaron en los momentos designados los días 1, 2 y 3 del período 1 y 2 según el diagrama de flujo del estudio.

20 Cada sujeto debía recibir una única dosis SC de 0.15 mg/kg de la formulación asignada de metilnaltrexona el día 1 de cada período después de un ayuno nocturno de al menos 10 horas. La inyección se administró SC en la parte superior del brazo y el mismo brazo se utilizó para cada inyección. El sitio de la inyección debía ser una piel con apariencia saludable. Se hizo todo lo posible para que la misma persona administrara ambas formulaciones a cada sujeto. La dosis se determinó a partir del peso del sujeto en el día -1 del período 1. Las jeringas se pesaron antes y después de la administración del artículo de prueba para verificar el volumen inyectado. Cada dosis individual se separó por un intervalo de lavado de al menos 7 días. Se obtuvieron muestras de sangre para la determinación de la farmacocinética de metilnaltrexona. Se tomaron muestras de sangre (6 mL) de un catéter permanente o mediante venopunción directa. Si se usó un catéter para la extracción de sangre, entonces se desecharían aproximadamente 0.5 mL de sangre antes de recoger la muestra en cada momento de muestreo. Se recogieron muestras de sangre en cada período el día 1 dentro de las 2 horas anteriores a la administración del artículo de prueba y a 0.083, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, y 48 horas después de la administración del artículo de prueba. Los resultados de los estudios farmacocinéticos se exponen en la tabla 19 a continuación.

30 Tabla 19 Parámetros farmacocinéticos de metilnaltrexona para formulaciones de metilnaltrexona SC en 27 sujetos saludables a una dosis de 0.15 mg/kg

Formulación	C _{max} ng/mL	AUC _t ng h/mL	AUC _∞ ng h/mL	T _{1/2} (h)	t _{max} (h)
Solución salina (min, max)	119 ± 33 (62.6, 197)	221 ± 36 (163, 333)	223 ± 36 (168, 335)	9.2 ± 2.5 (7.0, 19.4)	0.41 (0.08, 1.0)

Ejemplo 9 (min, max)	127 ± 34 (82.9, 188)	218 ± 37 (165, 333)	220 ± 37 (172, 335)	8.4 ± 1.4 (6.4, 13.8)	0.34 (0.08, 1.0)
----------------------	----------------------	---------------------	---------------------	-----------------------	------------------

5 Como se muestra en la tabla 19 anterior, el perfil medio de concentración de metilnaltrexona frente al tiempo después de la administración SC de una formulación del ejemplo 9 fue esencialmente idéntico al observado con una formulación salina. Las concentraciones plasmáticas de metilnaltrexona aumentaron bruscamente en respuesta a la administración SC de cualquiera de las formulaciones, con una C_{max} media de 127 ng/mL para una formulación proporcionada y 119 ng/mL para la formulación salina, observadas principalmente en la primera hora (t_{max} media de 0.34 h y 0.41 h, respectivamente).

Ejemplo de referencia 12

Examen farmacocinético de la formulación subcutánea de metilnaltrexona en perros

- 10 Se evaluaron tres diferentes formulaciones de metilnaltrexona administradas por vía subcutánea en perros. Farmacocinética de metilnaltrexona después de una sola dosis subcutánea de 0.15 mg/kg en perros beagle macho. Ocho perros machos (9.4-15 kg) se dividieron en dos grupos, cuatro perros por grupo. Para ambos grupos de perros, se administraron 0.15 mg/kg de metilnaltrexona en solución salina normal (Lote 1) por vía subcutánea como formulación de referencia durante el período 1. Una semana más tarde, durante el período 2, el grupo 1 (SAN 1-4)
- 15 recibió 0.15 mg/kg metilnaltrexona por vía subcutánea en solución salina que contiene 0.5 mg/vial de Na. EDTA y citrato 0.6 mM (lote 2) y grupo 2 (SAN 5-8) recibieron 0.15 mg/kg de metilnaltrexona por vía subcutánea en solución salina que contenía 0.5 mg/vial de Ca. EDTA (lote 3). Se tomaron muestras de sangre a 0°C (dosis previa), 0.0833, 0.167, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 4, 6, 8 y 12 horas después de la dosificación, se separó el plasma y se analizó el contenido de metilnaltrexona.
- 20 Se obtuvieron resultados bioanalíticos y se realizó una evaluación farmacocinética (PK). Los perfiles individuales de concentración de metilnaltrexona en plasma de perro se sometieron a análisis de PK no compartidos (WinNonlin, Modelo 200). Se determinaron los siguientes parámetros farmacocinéticos para cada perro, y se calcularon las estadísticas descriptivas para la comparación entre las formulaciones: AUC, C_{max}, t_{max} y t_{1/2}. Véase la tabla 20.

Tabla 20: Parámetros farmacocinéticos de metilnaltrexona en plasma de perro individuales y medias (± SD) después de una única administración subcutánea (~ 0.15 mg/kg) de tres formulaciones inyectables

Formulación	Lote	1	2			Lote	1	3	
	SAN	Referencia	Prueba	Prueba/Referencia		SAN	Referencia	Prueba	Prueba/Referencia
Dosis	Media	0.149	0.150	1.01		Media	0.152	0.154	1.02
AUC ₀₋₁₂ (hr·ng/mL)	Media	87.8	98.9	1.12		Media	85.4 [#]	90.5	0.97
	SD	10.7	30.8	0.24		SD	5.1 [#]	20.5	0.15
AUC _{0-∞} (hr·ng/mL)	Media	102	111	1.09		Media	106	112	0.99
	SD	9.4	27.9	0.19		SD	9.3	21.2	0.12
AUC ₀₋₁₂ /Dosis	Media	590	656	1.11		Media	570 [#]	585	0.95
	SD	64.2	178	0.22		SD	45.0 [#]	122	0.15
C _{max} (ng/mL)	Media	83.7	107	1.35		Media	128 [#]	130	1.01
	SD	33.8	44.4	0.50		SD	22.5 [#]	34.6	0.42
T _{max} (hr)	Media	0.33	0.19	0.71		Media	0.19 [#]	0.15	0.92
	SD	0.19	0.04	0.34		SD	0.05 [#]	0.08	0.44

ES 2 655 863 T3

t _{1/2} (1/hr)	Media	10.1*	9.3*	1.15		Media	13.0*	13.8*	1.20
	SD	5.0	3.3	0.79		SD	4.0	3.5	0.19

Parte III: Formulaciones intravenosas

Ejemplo 12

5 En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona una formulación de metilnaltrexona para administración intravenosa. Las formulaciones intravenosas provistas se pueden preparar en concentraciones de 12 mg/vial o 24 mg/vial. Ambas concentraciones de 12 mg/vial y 24 mg/vial utilizan una concentración de 5 mg/mL de metilnaltrexona. En determinadas realizaciones, las formulaciones intravenosas proporcionadas utilizan un vial perforable de 10 mL diseñado para ser usado con mini-bolsas Baxter o cualquier otro sistema de infusión perforable. 10 En algunas realizaciones, las formulaciones provistas se sometieron a esterilización terminal por calentamiento a 121 °C, durante 15 minutos.

15 Las formulaciones preparadas en concentraciones de 12 mg/vial o 24 mg/vial se establecen en las tablas 20A y 20B, respectivamente, a continuación. Dichas formulaciones se pueden administrar a dosis de 24 mg, o también, por ejemplo, 0.3 mg/kg, cada 6 horas como una infusión de 20 minutos. En determinadas realizaciones, dicha administración se continúa durante 3 días (un total de 12 dosis). Cada formulación de metilnaltrexona se diluye a 50 mL y se administra con una bomba calibrada.

Tabla 20A: formulación IV de metilnaltrexona para 12 mg/vial

Ingrediente	% p/p	Entrada/Unidad de dosificación	
		Entrada	Unidad
Metilbromuro de naltrexona	0.496	25.2	mg
EDTA de calcio, USP	0.0099	0.504	mg
Cloruro de Sodio, USP	0.833	42.336	mg
Clorhidrato de glicina	0.0099	0.504	mg
Agua para inyección, USP	NA	CS a 2.54	mL
		IV	
Formulación	Potencia	5 mg/mL	
	Tipo	solución líquida	
Recipiente/cierre	Vial	10 mL	10 mL
	Tapón	20 mm	20 mm
mg/vial	Metilnaltrexona	12 mg	24 mg
	CaEDTA	0.24 mg	0.48 mg
	Glicina HCl	0.24 mg	0.48 mg
	NaCl	20.16 mg	40.32 mg
	Exceso	5%	5%
Procesamiento	Esterilización	Terminal	Terminal
	Descarga de nitrógeno	No*	No*

ES 2 655 863 T3

	Volumen de llenado	2.52 mL (12 mg/vial);	5.04 mL (24 mg/vial)
Dispensación	Recipiente	Jeringa/pico	Jeringa/pico
	Dilución	Dilución/mezcla	Dilución/mezcla

Tabla 20B:

Formulación IV de metilnaltrexona para 24 mg/vial

Descripción	Cantidad necesaria por unidad	
Metilnaltrexona	25.2	mg
EDTA de calcio, USP	0.504	mg
Cloruro de Sodio, USP	42.336	mg
Clorhidrato de glicina	0.504	mg
Agua para inyección, USP ^a	5.08 ^c	g
Ácido clorhídrico, NF ^b	según sea necesario	NA
Hidróxido de sodio, NF ^b	según sea necesario	NA
Envases y cierres		
Vial de vidrio Schint flint de 10 mL con cuello de 20 mm 20 MM, GREY, S10-F451 4432/50 FLUROTEC PLUG XKD484 20 mm, sello de aluminio con tapa abatible		

Ingrediente	% p/p	Entrada/Unidad de dosificación	
		Entrada	Unidad
Metilbromuro de naltrexona	0.496	25.2	mg
EDTA de calcio, USP	0.0099	0.504	mg
Cloruro de Sodio, USP	0.833	42.336	mg
Clorhidrato de glicina	0.0099	0.504	mg
Agua para inyección, USP	NA	CS a 5.04	mL

En determinadas realizaciones, el volumen de llenado es al menos de 2.6 mL para un volumen extraíble de 2.4 mL y de al menos 5.1 mL para un volumen extraíble de 4.8 mL. La tabla 20C a continuación describe la dilución del contenido del vial cuando se usa una jeringa tradicional o un vial perforable.

Tabla 20C: Exceso y reconstitución de la muestra

	técnica perforable con Baxter Mini-bag		extracción de jeringa tradicional	
Concentración	5 mg/mL	5 mg/mL	5 mg/mL	5 mg/mL

ES 2 655 863 T3

mg/vial	12 mg	24 mg	12 mg	24 mg
Exceso	5%	5%	5%	5%
Volumen de llenado	2.52	5.04	2.52	5.04
Volumen de reconstitución	8.0 mL de solución salina	5.0 mL de solución salina	8.0 mL de solución salina	5.0 mL de solución salina
Cantidad de extracción	Pinchar el contenido completo de vial	Pinchar el contenido completo de vial	Retirar 10.0 mL por medio de una jeringa	Retirar 10.0 mL por medio de una jeringa

Ejemplo 14

5 Se administra una formulación intravenosa proporcionada a un paciente 90 minutos después de la cirugía, donde la cirugía es la reparación de una hernia. En algunas realizaciones, al paciente de reparación de hernia se le administran opiáceos mediante una bomba de PCA. Tales formulaciones se pueden administrar a dosis de 12 mg o 24 mg, o también, por ejemplo, 0.3 mg/kg, cada 6 horas como una infusión de 20 minutos. Tal administración se puede continuar durante 10 días, el paciente es dado de alta o 24 horas después del movimiento intestinal.

10 Un experto en el arte determinará fácilmente las características esenciales de la invención, y comprenderá que la descripción y los ejemplos anteriores son ilustrativos de la práctica de la invención proporcionada. Los expertos en el arte podrán verificar utilizando no más que experimentación de rutina, se pueden realizar muchas variaciones de los detalles presentados en este documento a las realizaciones específicas de la invención descrita en este documento sin apartarse del alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de metilnaltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, ácido etilendiaminotriacético de calcio (EDTA) o un derivado de EDTA de sal de calcio y glicina en una solución acuosa, en la que la solución tiene un pH de 3.0 a 4.0, en la que la concentración de los productos de degradación en la composición después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente se caracteriza por uno o más de los siguientes:
- 5 a. la concentración del producto de degradación de 2,2' bis-metilnaltrexona (RRT 1.55) no excede el 0.2% de metilnaltrexona o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- 10 b. la concentración del producto de degradación de 7-dihidroxi-metilnaltrexona (RRT 0.67) no excede el 0.2% de metilnaltrexona o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- c. la concentración del producto de degradación de metilnaltrexona en el anillo contraído (RRT 0.79) no excede aproximadamente el 0.2% de metilnaltrexona o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- d. la concentración del producto de degradación de metilnaltrexona del dímero de aldol (RRT 1.77) no excede el 0.2% de metilnaltrexona o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- 15 e. la concentración del producto de degradación de metilnaltrexona de eliminación de Hoffman (RRT 2.26) no excede el 0.2% de metilnaltrexona o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma; o
- f. la concentración de O-metil metilnaltrexona (RRT 1.66) no excede el 0.25% de metilnaltrexona o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 20 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la concentración de los productos de degradación total no excede el 1.25% de metilnaltrexona o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la sal de metilnaltrexona comprende bromuro de metilnaltrexona.
4. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la composición comprende de 5 mg a 40 mg de metilnaltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 25 5. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la composición comprende 8 mg a 12 mg de metilnaltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
6. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la composición comprende 5 mg/mL, 10 mg/mL o 20 mg/mL de bromuro de metilnaltrexona.
- 30 7. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que el derivado de EDTA de sal de calcio comprende EDTA disódico de calcio.
8. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la composición comprende de 0.2 a 0.8 mg/mL de ácido etilendiaminotriacético de calcio (EDTA) o un derivado de EDTA de sal de calcio.
9. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la composición comprende 0.4 mg/mL de ácido etilendiaminotriacético de calcio (EDTA) o un derivado de EDTA de sal de calcio.
- 35 10. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la glicina comprende glicina HCl.
11. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la composición comprende 0.3 mg/mL de glicina.
- 40 12. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la solución tiene un pH de 3.4 a 3.6.
13. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la solución tiene un pH de 3.5.
14. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende adicionalmente cloruro de sodio.
- 45 15. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, caracterizada por cada uno de (a) a (f).

Efecto de diferentes concentraciones de NaEDTA y CaEDTA en la formación de 2,2-bisMNTX (20 mg/mL MNTX en 0.9% de NaCl)

en presencia de Fe³⁺ 1mM a 40°C

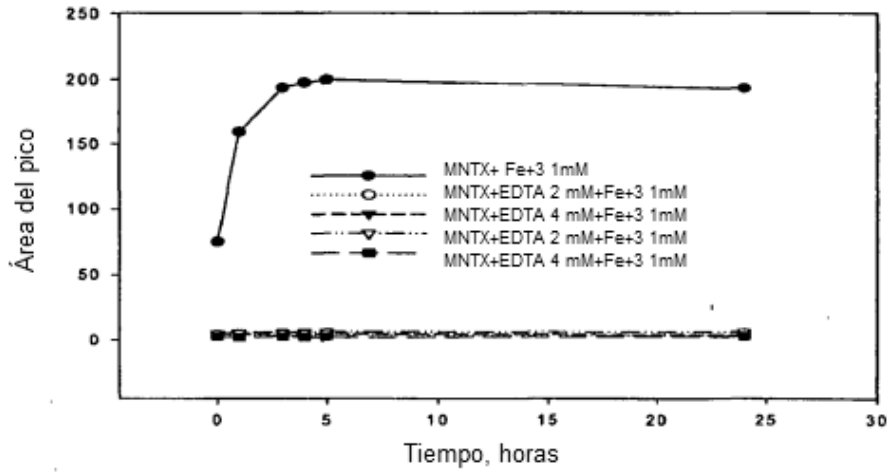


FIGURA 1A

Efecto de diferentes concentraciones de NaEDTA y CaEDTA en la formación de 2,2-bisMNTX

en presencia de Fe³⁺ 1mM a temperatura ambiente (25°C)

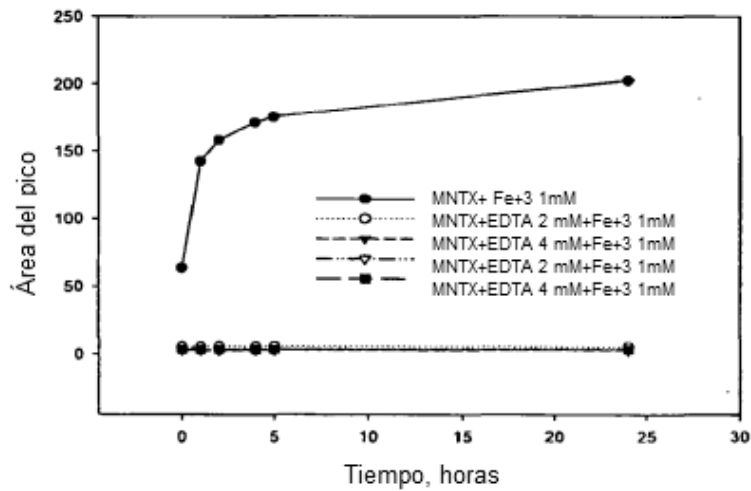


FIGURA 1B

FIGURA 2A

Efecto de diferentes concentraciones de NaEDTA y CaEDTA en la formación de MNTX (en presencia NaCl al 0.9%) impureza a RRT 0.67 a 40°C

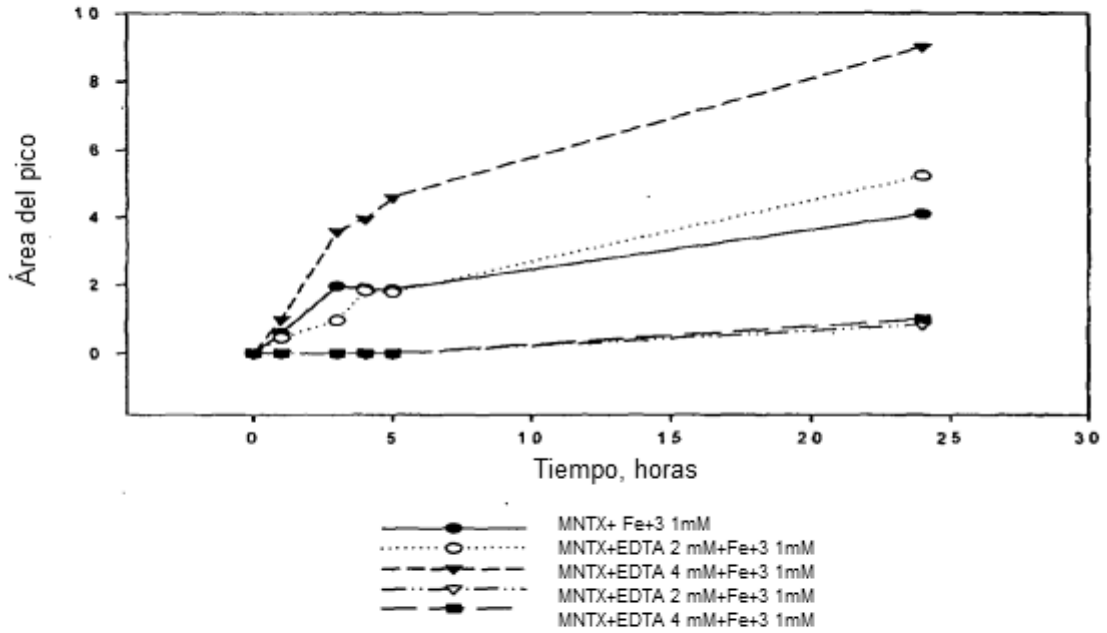


FIGURA 2B

Efecto de diferentes concentraciones de NaEDTA y CaEDTA en la formación de MNTX impureza a RRT 0.67 (de 20mg/mL de MNTX en presencia NaCl al 0.9%) en presencia de Fe⁺³ 1mM a temperatura ambiente (25°C)

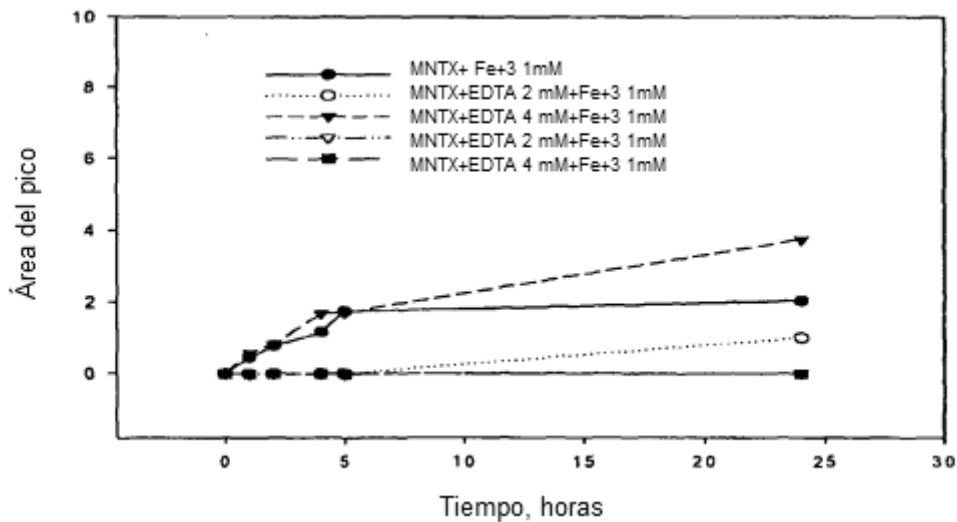


FIGURA 2C

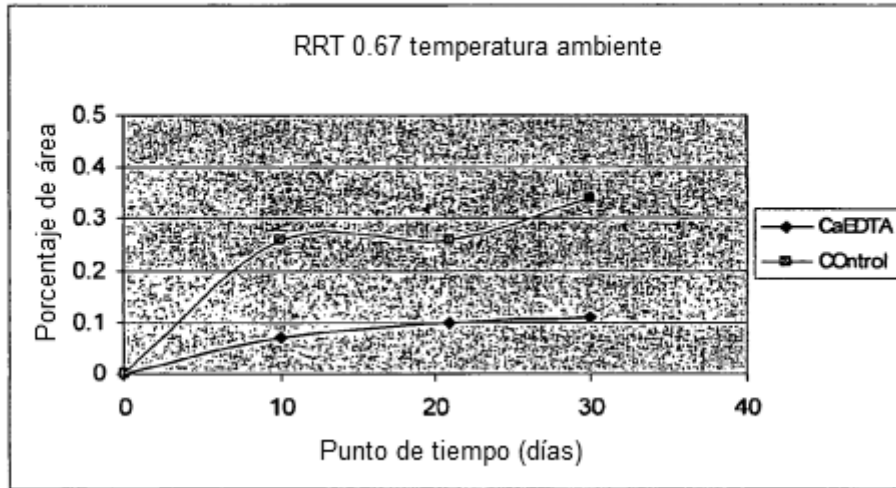


FIGURA 2D

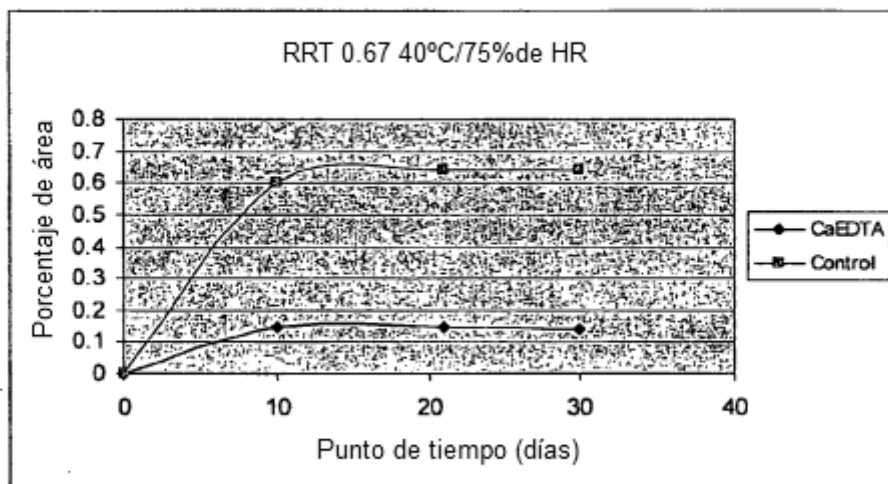


FIGURA 3A

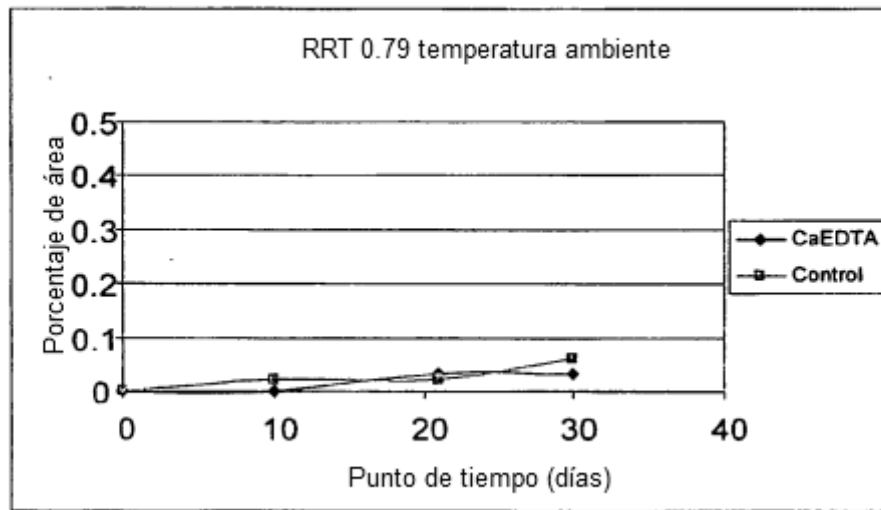


FIGURA 3B

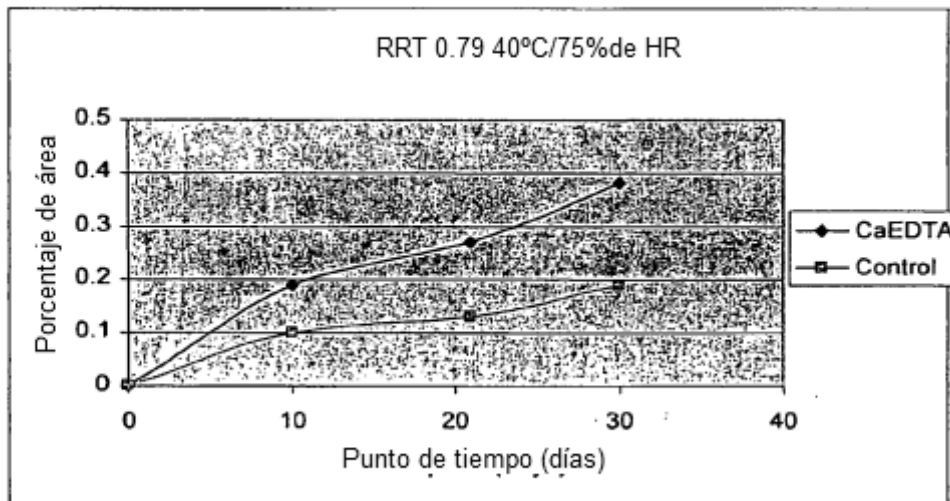


FIGURA 4

Control y catálisis de degradación de metilnaltrexona

