

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-099574- -00000-0000

Fecha: 2008-09-19 16:30:57 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 154

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH
Dirección: Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940, Estados Unidos de América
Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América
Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América
Teléfono: Fax:
E-Mail

IDENTIFICACION

☐

☐

C.C.

NIT

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6
Teléfono: 634 1500 Fax: 376 2211
E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

☒

NIT

☐

C.C.

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 de
Usaquén

TP 20.281

4

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: SHAH, Syed, M.; OFSLAGER, Christian; FAWZI, Mahdi, B. y BAZHINA, Natalya
Dirección: SHAH, Syed, M.; 1 Ora Court, East Hanover, NJ 07936, Estados Unidos de América; 4 Rockwood Drive, Newburgh, NY 12550, Estados Unidos de América; 1 Dukes Court, Morristown, NJ 07960, Estados Unidos de América y 11 D Bill Hill Commons, Orangeburgh, NJ 10962, Estados Unidos de América, respectivamente
Nacionalidad o Domicilio: Domiciliados en Estados Unidos

5

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/017430
Publicación Internacional No. WO/2008/019115

Fecha 03-AGO-07
Fecha 14-FEB-08

6

Título (54)

FORMULACIONES PARA ADMINISTRACIÓN PARENTERAL DE COMPUESTOS Y SUS USOS

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 47/18, A61K 31/485

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

04-AGO-06

(31) Número de Solicitud

60/835,574

9

Comprobante de pago No.

08-61898

Fecha 01-AGO-08

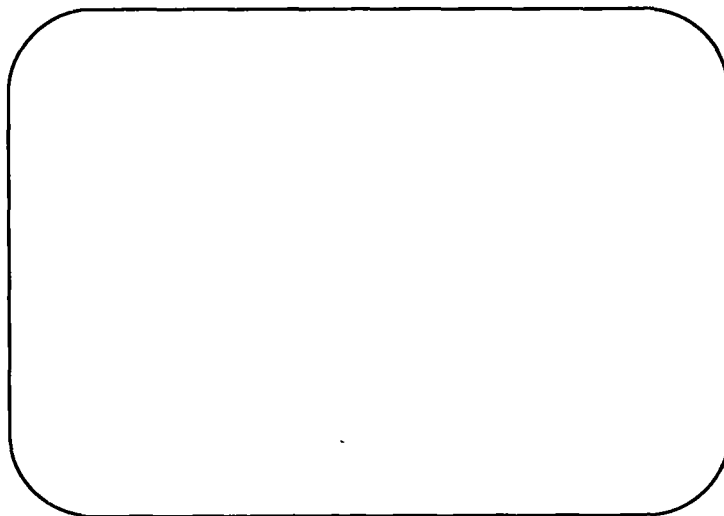
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Varios solicitud internacional

11

FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA: [Signature]

C.C. 79.143.366 de Usaquén T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 February 2008 (14.02.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/019115 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 47/18 (2006.01) A61K 31/485 (2006.01)

(74) Agent: ROBIDOUX, Andrea, L.C.; Choate, Hall & Stewart, Two International Place, Boston, MA 02110 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2007/017430

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 3 August 2007 (03.08.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/835,574 4 August 2006 (04.08.2006) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): SHAH, Syed, M. [US/US]; 1 Ora Court, East Hanover, NJ 07936 (US). OF-SLAGER, Christian [US/US]; 4 Rockwood Drive, Newburgh, NY 12550 (US). FAWZI, Mahdi, B. [US/US]; 1 Dukes Court, Morristown, NJ 07960 (US). BAZHINA, Natalya [CN/US]; 11 D Bill Hill Commons, Orangeburgh, NJ 10962 (US).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

WO 2008/019115 A2

(54) Title: FORMULATIONS FOR PARENTERAL DELIVERY OF COMPOUNDS AND USES THEREOF

(57) Abstract: The present invention provides formulations that achieve effective delivery of methylnaltrexone compositions. The provided formulations are useful for preventing, treating delaying, diminishing or reducing the severity of side effects resulting from use of analgesic opioids.

CLAIMS

We claim:

1. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of at least one active compound selected from at least methylnaltrexone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a calcium salt, and a chelating agent in an aqueous solution.
2. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the calcium salt and chelating agent are provided together as a calcium salt chelating agent.
3. The pharmaceutical composition of claim 2 wherein the calcium salt chelating agent is selected from the group calcium ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), calcium diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA), calcium hydroxyethylenediaminetriacetic acid (HEDTA), calcium ethylene glycol-bis-(2-aminoethyl)-N,N,N', N'-tetraacetic acid (EGTA), calcium nitrilotriacetic acid (NTA), calcium citrate, and calcium salt derivatives thereof.
4. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein the active compound is methylnaltrexone bromide.
5. The pharmaceutical composition of claim 1, further comprising an isotonic agent.
6. The pharmaceutical composition of claim 5 wherein the isotonic agent is selected from the group consisting of sodium chloride, mannitol, lactose, dextrose, glycerol, and sorbitol.
7. The pharmaceutical composition of claim 5, wherein the isotonic agent comprises a delivery vehicle selected from the group consisting of 5% Dextrose, Lactated Ringer's Injection, 0.45% NaCl, 0.65% NaCl, and 0.9% NaCl.

8. The pharmaceutical composition of claim 3, wherein the calcium salt chelating agent is calcium ethylenediaminetriacetic acid (EDTA), or calcium ethylene glycol-bis-(2-aminoethyl)-N,N,N', N'-tetraacetic acid (EGTA), or calcium salt derivatives thereof.
9. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the solution has a pH of between 2.5 and pH 6.
10. The pharmaceutical composition of claim 9, wherein the pH is between about pH 3 and about pH 4.
11. The pharmaceutical composition of claim 1, further comprising a stabilizing agent selected from the group consisting of glycine, benzoic acid, citric, glycolic, lactic, malic, and maleic acid
12. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of at least one active compound selected from at least methylnaltrexone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a calcium salt chelating agent, and a stabilizing agent in an aqueous solution, wherein the solution has a pH of between 2.5 and 6.0.
13. The pharmaceutical composition of claim 12, wherein the calcium salt chelating agent is selected from the group calcium ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), calcium diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA), calcium hydroxyethylenediaminetriacetic acid (HEDTA), calcium ethylene glycol-bis-(2-aminoethyl)-N,N,N', N'-tetraacetic acid (EGTA), calcium nitrilotriacetic acid (NTA), calcium citrate, and calcium salt derivatives thereof.
14. The pharmaceutical composition of claim 12 wherein the active compound is methylnaltrexone bromide.
15. The pharmaceutical composition of claim 12, further comprising an isotonic agent.

16. The pharmaceutical composition of claim 15 wherein the isotonic agent is selected from the group consisting of sodium chloride, mannitol, lactose, dextrose, glycerol, and sorbitol.
17. The pharmaceutical composition of claim 16, wherein the isotonic agent comprises a delivery vehicle selected from the group consisting of 5% Dextrose, Lactated Ringer's Injection and 0.65%NaCl and 0.9% NaCl.
18. The pharmaceutical composition of claim 12, wherein the aqueous solution comprises water for injection.
19. The pharmaceutical composition of claim 13, wherein the calcium salt chelating agent is calcium ethylenediaminetriacetic acid (EDTA) or calcium ethylene glycol-bis-(2-aminoethyl)-N,N,N', N'-tetraacetic acid (EGTA), or calcium salt derivatives thereof.
20. The pharmaceutical composition according to claim 12 wherein the stabilizing agent is glycine.
21. The pharmaceutical composition according to claim 20 wherein the glycine is glycine-HCl.
22. The pharmaceutical composition according to claim 12, wherein an effective amount of glycine maintains the pH at about 3.0 to about 4.0.
23. The pharmaceutical composition according to claim 22 wherein the pH is about 3.5.
24. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the pharmaceutical composition is a unit dose contained in a vial, ampoule, or syringe for subcutaneous administration to a subject.

02308

25. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the pharmaceutical composition is a dose concentrate for use as addition to an intravenous container, an intravenous bag or intravenous bottle for intravenous administration to a subject.

26. The pharmaceutical composition to claim 1, wherein the pharmaceutical composition is a dose concentrate in a sealed container wherein the container has a space sufficient for introduction of a volume of aqueous solvent sufficient to form a diluted solution of the dose concentrate.

27. The pharmaceutical composition according to claim 12, wherein the pharmaceutical composition is a unit dose contained in a vial, ampoule, or syringe for subcutaneous administration.

28. The pharmaceutical composition according to claim 12, wherein the pharmaceutical composition is a dose concentrate for use as addition to an intravenous container, an intravenous bag or intravenous bottle for intravenous administration.

29. The pharmaceutical composition to claim 12, wherein the pharmaceutical composition is a dose concentrate in a sealed container wherein the container has a space sufficient for introduction of a volume of aqueous solvent sufficient to form a diluted solution of the dose concentrate.

30. A pharmaceutical composition comprising methylnaltrexone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, calcium EDTA or a calcium salt derivative thereof, and glycine in an aqueous carrier.

31. The pharmaceutical composition of claim 30, characterized by one or more of (a) through (d):

- a. the methylnaltrexone is methylnaltrexone bromide;
- b. the calcium EDTA is calcium EDTA disodium;
- c. the glycine is glycine hydrochloride; and

d. the aqueous carrier is isotonic sodium chloride.

32. The pharmaceutical composition of claim 31, wherein the composition has a pH of between about pH 3 and about pH 4.

33. The pharmaceutical composition of claim 32, characterized by each of (a) through (d).

34. The pharmaceutical composition of claim 33, wherein the composition has a pH between about pH 3.4 and about pH 3.6.

35. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of methylnaltrexone, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a calcium salt chelating agent, and a stabilizing agent in an aqueous solution, wherein a concentration of degradation products in the composition following six months of room temperature storage conditions is characterized by one or more of the following characteristics (a) through (g):

- a. the total degradation products does not exceed about 1.25% of methylnaltrexone;
- b. the concentration 2,2' bis-methylnaltrexone degradant product (RRT 1.55) does not exceed about 0.2% of methylnaltrexone;
- c. the concentration 7-dihydroxymethylnaltrexone degradant product (RRT 0.67) does not exceed about 0.2% of methylnaltrexone;
- d. the concentration the ring contracted methylnaltrexone degradant product (RRT 0.79) does not exceed about 0.2% of methylnaltrexone;
- e. the aldol dimer methylnaltrexone degradant product (RRT 1.77) does not exceed about 0.2% of methylnaltrexone;
- f. the Hoffman elimination methylnaltrexone degradant product (RRT 2.26) does not exceed about 0.2% of methylnaltrexone; and
- g. the concentration of O-methyl methylnaltrexone (RRT 1.66) does not exceed about 0.25% of methylnaltrexone.

36. The pharmaceutical composition of claim 35, characterized by each of (a) through (g).

37. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of methylnaltrexone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a calcium salt chelating agent, and a stabilizing agent in an aqueous solution, wherein a concentration of degradation products in the composition following six months of room temperature storage conditions is characterized by one or more of the following characteristics (a) through (g):

- a. the concentration of total degradation products does not exceed about 0.75% of methylnaltrexone;
- b. the concentration 2,2' bis-methylnaltrexone degradant product (RRT 1.55) does not exceed about 0.1% of methylnaltrexone;
- c. the concentration 7-dihydroxymethylnaltrexone degradant product (RRT 0.67) does not exceed about 0.1% of methylnaltrexone;
- d. the concentration the ring contracted methylnaltrexone degradant product (RRT 0.79) does not exceed about 0.15% of methylnaltrexone;
- e. the aldol dimer methylnaltrexone degradant product (RRT 1.77) does not exceed about 0.05% of methylnaltrexone;
- f. the Hoffman elimination methylnaltrexone degradant product (RRT 2.26) does not exceed about 0.1% of methylnaltrexone; and
- g. the concentration of O-methyl methylnaltrexone (RRT 1.66) does not exceed about 0.15% of methylnaltrexone.

38. The pharmaceutical composition of claim 37, characterized by each of (a) through (g).

39. A method of preparing a methylnaltrexone formulation for parenteral administration, the method comprising the steps of:

- preparing a solution comprising methylnaltrexone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, an isotonic agent and a calcium salt chelating agent; and
- sterilizing the resulting solution and distributing to one or more sealed containers.

40. The method of claim 39, wherein the calcium salt chelating agent is selected from the group calcium ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), calcium diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA), calcium hydroxyethylenediaminetriacetic acid (HEDTA), calcium ethylene glycol-

11
020312
OK

bis-(2-aminoethyl)-N,N,N', N'-tetraacetic acid (EGTA), calcium nitrilotriacetic acid (NTA), calcium citrate, and calcium salt derivatives thereof.

41. The method of claim 39 wherein the active compound is methylnaltrexone bromide.
42. The method of claim 39, wherein the solution comprises an isotonic agent.
43. The method of claim 42 wherein the isotonic agent is selected from the group consisting of sodium chloride, mannitol, lactose, dextrose, glycerol, and sorbitol.
44. The method of claim 43, wherein the isotonic agent comprises a delivery vehicle selected from the group consisting of 5% Dextrose, Lactated Ringer's Injection and 0.65%NaCl and 0.9% NaCl.
45. The method of claim 39, wherein the solution comprises water for injection.
46. The method of claim 39, wherein the calcium salt chelating agent is calcium ethylenediaminetriacetic acid (EDTA) or calcium ethylene glycol-bis-(2-aminoethyl)-N,N,N', N'-tetraacetic acid (EGTA) or a calcium salt derivative thereof.
47. The method of claim 39 wherein the solution comprises a stabilizing agent.
48. The method of claim 47, wherein the stabilizing agent is glycine.
49. The method of claim 48, wherein an effective amount of glycine maintains pH at about 3.0 to about 4.0.
50. The method of claim 49, wherein the pH is about 3.5.
51. A method of preparing a methylnaltrexone formulation, the method comprising the steps of:

preparing a solution comprising methylnaltrexone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, an isotonic agent, a calcium salt chelating agent and a stabilizing agent; adjusting the pH of the solution to between pH 2.0 and pH 6.0; and sterilizing the resulting solution and distributing to one or more sealed containers.

52. The method of claim 51, wherein the calcium salt chelating agent is selected from the group calcium ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), calcium diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA), calcium hydroxyethylenediaminetriacetic acid (HEDTA), calcium ethylene glycol-bis-(2-aminoethyl)-N,N,N', N'-tetraacetic acid (EGTA), calcium nitrilotriacetic acid (NTA), calcium citrate, and calcium salt derivatives thereof.

53. The method of claim 51, wherein the active compound is methylnaltrexone bromide.

54. The method of claim 51, wherein the isotonic agent is selected from the group consisting of sodium chloride, mannitol, lactose, dextrose, glycerol, and sorbitol.

55. The method of claim 54, wherein the isotonic agent comprises a delivery vehicle selected from the group consisting of 5% Dextrose, Lactated Ringer's Injection and 0.65%NaCl and 0.9% NaCl.

56. The method of claim 51, wherein the aqueous solution comprises water for injection.

57. The method of claim 52, wherein the calcium salt chelating agent is calcium ethylenediaminetriacetic acid (EDTA) or calcium ethylene glycol-bis-(2-aminoethyl)-N,N,N', N'-tetraacetic acid (EGTA), or a calcium salt derivative thereof.

58. The method of claim 51, wherein the stabilizing agent is glycine.

59. The method of claim 58, wherein the glycine is glycine-HCl.

60. The method of claim 51, wherein an effective amount of glycine maintains pH at about 3.0 to about 4.0.
61. The method of claim 60, wherein the pH is about 3.5.
62. A method for reducing the side effects of opioid therapy in a subject receiving opioid treatment or use comprising administering to the subject a regimen formulation according to any one of claims 1, 12, 30, 31, 35, 36, or 37, wherein an effective amount of methylnaltrexone is delivered to the subject.
63. A product comprising a formulation according to any one of claims 1, 12, 30, 31, 35, 36, or 37 in a sealed container.
64. The product of claim 63, wherein the container is selected from a vial, ampoule, a bag, a bottle, a syringe, and a dispenser package.
65. The product of claim 64, wherein the container is a vial, and wherein the vial comprises about 1 mL, about 2 mL, about 5mL, about 10mL, or about 20mL capacity.
66. The product of claim 65, wherein the product comprises a diluent container system.
67. The product of claim 66, wherein the diluent container system is a MINIBAG[®] Plus diluent container system, or an ADD VANTAGE[®] diluent container system.
68. The product of claim 64, wherein the product comprises a spikable stopper.
69. The product of claim 64, wherein the product comprises a cartridge for use in connection with a patient controlled analgesia device.
70. The product of claim 63, wherein the product comprises a frozen bag diluent container system.

03025

FIGURE 2A

Effect of different concentrations of NaEDTA and CaEDTA on formation of MNTX (in 0.9% NaCL) Impurity at RRT0.67 at 40°C

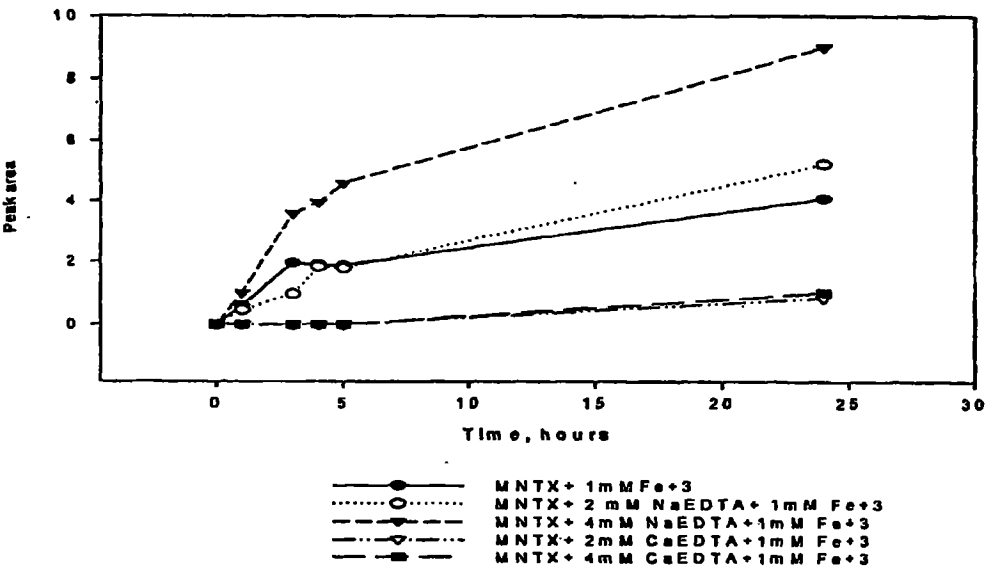
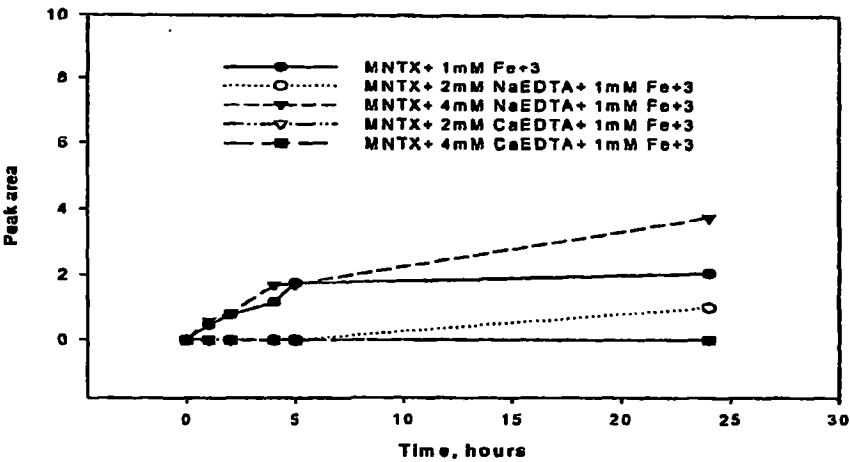


FIGURE 2B

Effect of different concentrations of NaEDTA and CaEDTA on formation of MNTX Impurity at RRT 0.67 (from 20 mg/ml MNTX in 0.9% of NaCL) In presence of 1mM Fe+3 at the room temperature (25°C)



03926 16

FIGURE 2C

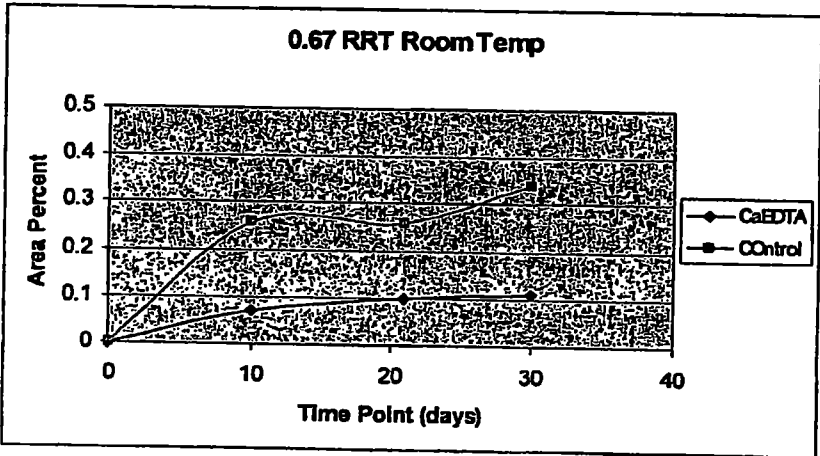
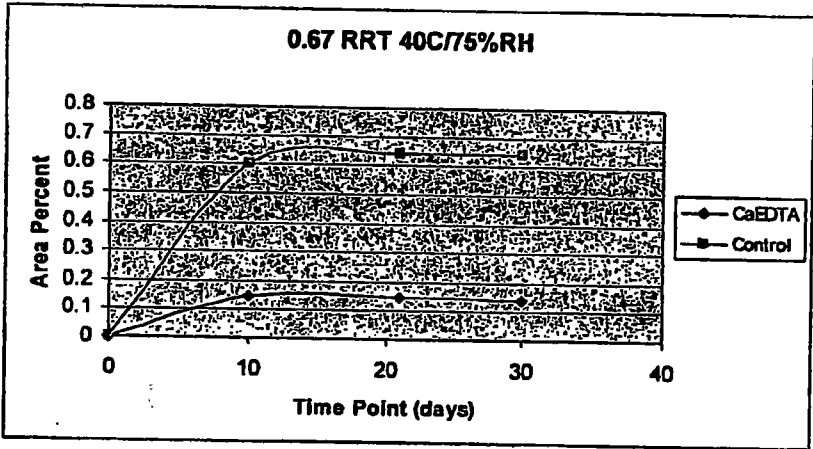


FIGURE 2D



03317 17

FIGURE 3A:

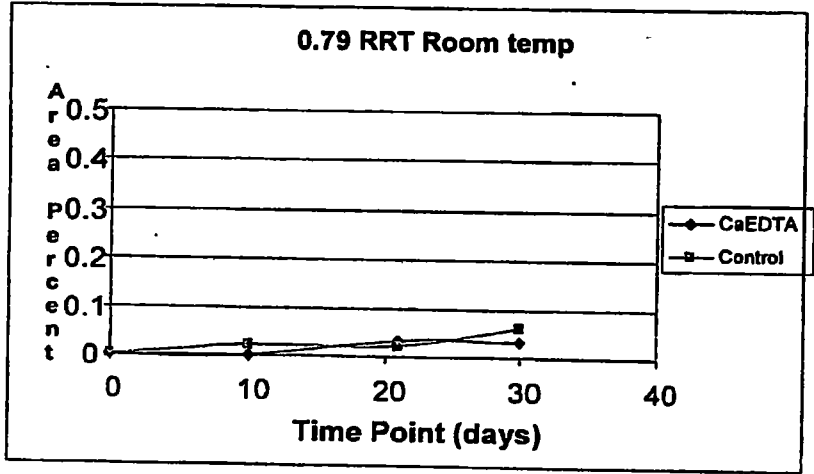
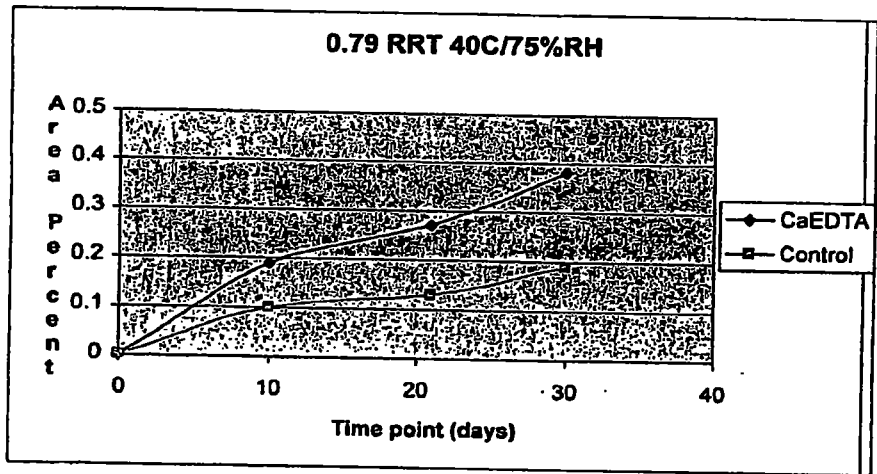


FIGURE 3B:



PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2007/017430

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

ROBIDOUX, Andrea, L.C.
Choate, Hall & Stewart
Two International Place
Boston, MA 02110
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year)

07 November 2007 (07.11.2007)

Applicant's or agent's file reference

2004658-1083

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US2007/017430

International filing date (day/month/year)

03 August 2007 (03.08.2007)

International publication date (day/month/year)

Not yet published

Priority date (day/month/year)

04 August 2006 (04.08.2006)

Applicant

WYETH et al

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority datePriority application No.Country or regional Office
or PCT receiving OfficeDate of receipt
of priority document

04 August 2006 (04.08.2006)

60/835,574

US

14 October 2007 (14.10.2007)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Yolaine Cussac

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Telephone No. +41 22 338 74 11

FORMULACIONES PARA ADMINISTRACIÓN PARENTERAL DE COMPUESTOS Y
SUS USOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente invención reivindica prioridad sobre la solicitud de patente provisoria de los Estados Unidos número de serie 60/835.574, presentada el 4 de agosto de 2006, que se incluye en su totalidad en la presente por referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los opioides se usan ampliamente para aliviar el sufrimiento en pacientes con cánceres avanzados y otras enfermedades terminales. Los opioides son medicaciones narcóticas que activan los receptores opioides ubicados en el sistema nervioso central para aliviar el dolor. Pero los opioides también reaccionan con receptores fuera del sistema nervioso central, lo cual causa efectos secundarios que incluyen constipación, náuseas, vómitos, retención urinaria y prurito severo. Los efectos más notables aparecen en el tracto gastrointestinal (GI) en donde los opioides inhiben el vaciamiento gástrico y la actividad motora de propulsión del intestino, por lo que disminuye la tasa de tránsito intestinal y se puede producir constipación. La efectividad de los opioides contra el dolor a menudo es limitada, debido a los efectos secundarios que aparecen, lo cual puede ser debilitante y a menudo hace que los pacientes interrumpan el uso de analgésicos opioides.

Además de los efectos secundarios inducidos por analgésicos opioides, los estudios han sugerido que los compuestos opioides y los receptores endógenos también pueden afectar la actividad del tracto gastrointestinal (GI) e intervienen en la regulación normal de la motilidad intestinal y el transporte mucoso de fluidos en animales y humanos. (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., y Pasternak, G., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics Ninth

Edition 1996, 521-555 y Bagnol, D., et al., Regul. Pept. 1993, 47, 259-273). En consecuencia, el nivel fisiológico anormal de compuestos endógenos y/o la actividad del receptor pueden conducir a disfunción intestinal.

Por ejemplo, los pacientes que han sido sometidos a procedimientos quirúrgicos, especialmente cirugía de abdomen, a menudo sufren disfunción intestinal, por ejemplo íleo posoperatorio (o posquirúrgico), que puede ser causado por fluctuaciones de los niveles naturales de opioides. De modo similar, las mujeres que dieron a luz recientemente suelen padecer íleo posparto, que se cree es causado por similares fluctuaciones de opioides naturales como consecuencia del estrés del parto. La disfunción intestinal asociada con íleo posoperatorio o posparto generalmente dura 3 a 5 días, y en algunos casos severos dura más de una semana. La administración de analgésicos opioides a un paciente tras cirugía, que en la actualidad es una práctica casi universal, puede exacerbar la disfunción intestinal, lo cual retrasa la recuperación de la función intestinal normal, prolonga la estadía hospitalaria e incrementa los costos de la atención médica.

Se han estudiado los antagonistas opioides tales como naloxona, naltrexona y nalmeveno como medio para antagonizar efectos periféricos indeseables de los opioides. Sin embargo, estos agentes no actúan solo sobre los receptores opioides periféricos, sino también sobre los sitios del sistema nervioso central, por lo que en ocasiones revierten los efectos analgésicos beneficiosos de los opioides, o causan síntomas de abstinencia de opioides. Los enfoques preferidos para usar en el control de efectos secundarios inducidos por opioides incluyen el uso de compuestos antagonistas de opioides periféricos que no atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica. Por ejemplo, el compuesto antagonista opioide periférico μ metilnaltrexona y los compuestos relacionados se han descrito para el uso de aliviar los efectos secundarios inducidos por opioides en pacientes (por ejemplo, constipación, prurito, náuseas y/o vómitos). Ver, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos N.º

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.

Se han descrito formulaciones del antagonista de receptor opioide periférico μ metilnaltrexona (por ejemplo, ver, las patentes de los Estados Unidos N.º 6.608.075, 6.274.591 y 6.559.158). Sin embargo, se halló que metilnaltrexona en ciertos medios y en ciertas condiciones forma productos de degradación. Por ejemplo, ver el documento US 2004266806A1. Es conveniente proveer formas de dosificación capaces de proveer en forma efectiva metilnaltrexona sin extensa degradación de metilnaltrexona en condiciones de refrigeración y/o temperatura ambiente.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

La presente invención provee ciertas formulaciones de metilnaltrexona. En algunas formas de realización, la invención provee formulaciones con características de mayor estabilidad del compuesto activo con refrigeración, además de en condiciones de temperatura ambiente. Las formulaciones provistas son útiles para la administración parenteral de metilnaltrexona. La invención incluye métodos para la producción y el uso de dichas formulaciones, además de productos y kits que contienen las formulaciones provistas.

En ciertas formas de realización se provee una composición farmacéutica que contiene una cantidad efectiva de al menos un compuesto activo seleccionado de al menos metilnaltrexona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y una sal de calcio de agente quelante en solución acuosa.

En otras formas de realización, se proveen formulaciones líquidas que contienen metilnaltrexona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una sal de calcio, un agente quelante, un agente isotónico y un solvente acuoso. En ciertas formas de realización, se provee una sal de calcio y un agente quelante junto con una sal de calcio de agente quelante. En algunas formas de realización, se selecciona una sal de

calcio de agente quelante de ácido etilendiaminotetraacético cálcico (EDTA), ácido dietilentriaminopentaacético cálcico (DTPA), ácido hidroxietilendiaminotriacético cálcico (HEDTA), ácido etilenglicol-bis-(2-aminoetil)-N,N,N',N'-tetraacético cálcico (EGTA), ácido nitrilotriacético cálcico (NTA), citrato de calcio, y sus derivados de sal de calcio. En algunas formas de realización una sal de calcio de agente quelante es EDTA cálcico.

En algunas formas de realización, las formulaciones también comprenden un agente estabilizador adicional. En algunas formas de realización, un agente estabilizador es seleccionado de glicina, ácido benzoico, ácido cítrico, glicólico, láctico, málico y maleico. En ciertas formas de realización, un agente estabilizador es glicina.

En ciertas formas de realización, una formulación comprende metilnaltrexona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, un agente quelante de calcio, un agente estabilizador, un agente isotónico y un solvente acuoso. En algunas formas de realización, una formulación comprende metilnaltrexona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, EDTA cálcico, glicina y cloruro de sodio, en solución acuosa.

En general, las formulaciones provistas son útiles para prevenir, tratar o reducir la severidad de los efectos secundarios que resultan del uso de opioides, incluso la inhibición de disfunción gastrointestinal (por ejemplo, constipación, hipomotilidad intestinal, impactación, hipomotilidad gástrica, constricción de esfínter GI, aumento del tono del esfínter, inhibición de la motilidad gastrointestinal, inhibición de la motilidad intestinal, inhibición del vaciamiento gástrico, retraso del vaciamiento gástrico, evacuación incompleta, náuseas, emesis (vómitos), meteorismo, distensión abdominal), rubor cutáneo, sudoración, disforia, prurito, retención urinaria, etc. Las formulaciones provistas son útiles para la administración a pacientes que reciben tratamiento con opioides a corto plazo (por ejemplo, pacientes en recuperación de cirugía (abdominal, ortopédica, cirugía por lesiones traumáticas, etc.), pacientes en recuperación de

lesiones traumáticas, y pacientes en recuperación de parto). Las formulaciones también son útiles para la administración a sujetos que reciben administración crónica de opioides (por ejemplo, pacientes con enfermedad terminal que reciben terapéutica con opioides (por ejemplo, un paciente con sida, un paciente con cáncer, un paciente cardiovascular); sujetos que reciben terapéutica crónica con opioides para el manejo de dolor (por ejemplo, lumbalgia); sujetos que reciben terapéutica con opioides para mantener la abstinencia de opioides).

Otros usos de las formulaciones provistas incluyen la prevención, el tratamiento o la reducción de la severidad de los síntomas asociados con trastornos o condiciones que resultan de la actividad normal o aberrante de opioides endógenos. Dichos trastornos o condiciones incluyen, entre otros, íleo (por ejemplo, íleo posparto, íleo paralítico), disfunción gastrointestinal que se desarrollo tras cirugía abdominal (por ejemplo, colectomía, incluso sin limitaciones, hemicolectomía derecha, hemicolectomía izquierda, hemicolectomía transversa, extracción de colectomía y resección anterior baja) tal como íleo posoperatorio y constipación idiopática. Las formulaciones provistas también son útiles en tratamiento de condiciones que incluyen, por ejemplo, cánceres que incluyen angiogénesis, trastornos inflamatorios (por ejemplo, trastorno de intestino irritable), supresión inmune, trastornos cardiovascular (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 secreción pancreática, espasmo biliar y aumento del reflujo gastroesofágico.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

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 °C (Figura 1B). Tanto EDTA cálcico como EDTA sódico son efectivos inhibidores de la formación del producto 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 evaluó el efecto de CaEDTA y NaEDTA sobre la formación de 7-dihidroxi metilnaltrexona en presencia de hierro a 40 °C (Figura 2A) y a temperatura ambiente, 25 °C (Figura 2B). EDTA cálcico, pero no EDTA sódico, es un efectivo inhibidor de la formación del producto de degradación 7-dihidroxi metilnaltrexona. Se evaluó el efecto de CaEDTA sobre la formación de 7-dihidroxi metilnaltrexona en solución tras 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 ambas temperaturas. Después de un mes a temperatura ambiente, el nivel se redujo del 0,34% al 0,11%; y a 40 °C/75% de RH, se redujo el nivel del 0,64% al 0,14%. La presencia de NaEDTA en las muestras incluso puede elevar los niveles de 7-dihidroxi metilnaltrexona formada.

Figura 3A y Figura 3B: Efecto de CaEDTA en solución de metilnaltrexona sobre la formación de un producto de degradación de metilnaltrexona con un RRT 0,79 ("el producto de degradación 0,79"). Se evaluó el efecto de CaEDTA y NaEDTA sobre la formación del producto de degradación 0,79 a temperatura ambiente, 25 °C (Figura 3A) y a 40 °C (Figura 3B). EDTA cálcico no fue efectivo para inhibir la formación del producto de degradación 0,79, y puede incrementar los niveles de formación de producto de degradación.

La **Figura 4** presenta productos de degradación identificados de metilnaltrexona, los respectivos tiempos de retención relativos (RRT) y los catalizadores asociados y/o inhibidores de formación que se han identificado.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE CIERTAS FORMAS DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

Se proveen formulaciones farmacéuticas con mejores características de estabilidad en ciertas condiciones. Las composiciones, kits y productos que incluyen las

formulaciones presentadas permiten periodos de almacenamiento más prolongados y también el almacenamiento en condiciones de temperatura ambiente favorables. Las composiciones y kits y productos que contienen las formulaciones provistas en consecuencia permiten mejorar la administración de agentes terapéuticos a sujetos que se benefician del uso de metilnaltrexona.

Por ejemplo, las formulaciones provistas son útiles para tratar, prevenir, retrasar o disminuir la severidad o la incidencia de efectos secundarios asociados con la administración de opioides, incluso disfunción gastrointestinal (por ejemplo, constipación, hipomotilidad intestinal, impactación, hipomotilidad gástrica, constricción de esfínter GE, aumento del tono del esfínter, inhibición de la motilidad gastrointestinal, inhibición de la motilidad intestinal, inhibición del vaciamiento gástrico, retraso del vaciamiento gástrico, evacuación incompleta, náuseas, emesis (vómitos), meteorismo, 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 a estrés, y supresión inmune asociada con el uso de analgesia por narcóticos, etc. Otros efectos de la administración de opioides pueden incluir, por ejemplo, migración aberrante o proliferación de células endoteliales (por ejemplo, células endoteliales vasculares), aumento de la angiogénesis y aumento de la producción de factor letal por parte de agentes infecciosos oportunistas (por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*). Las formulaciones son útiles para la administración a pacientes que reciben tratamiento a corto plazo con opioides (por ejemplo, pacientes que padecen disfunción gastrointestinal posoperatoria que reciben administración de opioides a corto plazo). Las formulaciones también son útiles para la administración a sujetos que reciben administración de opioides crónica (por ejemplo, pacientes con enfermedad terminal que reciben terapéutica con opioides tales como pacientes con sida, pacientes con cáncer, pacientes cardiovasculares; sujetos que reciben terapéutica

con opioides crónica para el manejo del dolor; sujetos que reciben terapéutica con opioides para mantener la abstinencia de opioides).

Otros usos de las formulaciones provistas incluyen, por ejemplo, la prevención, el retraso, el tratamiento o la reducción de la severidad de síntomas asociados con trastornos o condiciones que resultan de la actividad normal o aberrante de los opioides endógenos. Dichos trastornos o condiciones patológicas incluyen, entre otras, íleo (por ejemplo, íleo posparto, íleo paralítico), disfunción gastrointestinal que se desarrolla tras cirugía abdominal (por ejemplo, colectomía, incluso sin limitaciones, hemicolectomía derecha, hemicolectomía izquierda, hemicolectomía transversa, formación de colectomía y resección anterior baja) tales como íleo posoperatorio y constipación idiopática. Las formulaciones provistas también son útiles para el tratamiento de condiciones patológicas que incluyen cánceres con angiogénesis, supresión inmune, anemia de células falciformes, heridas vasculares, retinopatía y tratamiento de trastornos asociados con inflamación (por ejemplo, síndrome de intestino irritable), supresión inmune e inflamación crónica.

Definiciones

El término "forma de dosificación concentrada" se refiere a una composición farmacéutica que comprende una formulación provista, en donde la concentración del(os) agente(s) activo(s) es superiora a una concentración de forma de dosificación unitaria típica que se administra directamente a un sujeto. Una forma de dosificación concentrada se puede usar tal como se provee para la administración a un sujeto, pero generalmente se diluye hasta una concentración de forma de dosificación unitaria típica de la preparación para la administración a un sujeto. La totalidad del volumen de la forma de dosificación concentrada, o sus alícuotas, se puede usar para preparar forma(s) de dosificación unitaria para el tratamiento, por ejemplo, por los métodos provistos en la presente. En algunas formas de realización, una forma de dosificación concentrada 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 ciertas formas de realización, una forma de dosificación concentrada es aproximadamente 50 veces, aproximadamente 100 veces o aproximadamente 200 veces más concentrada que una forma de dosificación unitaria.

Tal como se usa en la presente, una "cantidad efectiva" de un compuesto o formulación farmacéuticamente aceptable puede causar un efecto terapéutico y/o preventivo deseado. En algunas formas de realización, una "cantidad efectiva" 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 condición asociado con modulación de receptores opioides μ periféricos, tales como efectos secundarios asociados con terapia analgésica con opioides (por ejemplo, disfunción gastrointestinal (por ejemplo, dismotilidad, constipación, etc.), náuseas, emesis (por ejemplo, vómitos), etc.). En ciertas formas de realización, una "cantidad efectiva" de un compuesto o formulación que contiene un compuesto, es suficiente para tratar síntomas asociados con una enfermedad asociada con opioides periféricos endógenos aberrantes o actividad de receptores opioides μ (por ejemplo, constipación idiopática, 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 la administración a un sujeto. En general, los excipientes y/u otros aditivos farmacéuticos particulares generalmente se seleccionan con el objeto de permitir la estabilidad, liberación, distribución y/o actividad deseada del(os) compuesto(s) activo(s) para las aplicaciones.

El término "sujeto", tal como se usa en la presente, significa un mamífero al que se administra una formulación o composición que comprende una formulación, e incluye

00023

sujetos humanos y animales, tales como animales domésticos (por ejemplo, caballos, perros, gatos, etc.).

“Compuesto terapéuticamente activo” o “compuesto activo” se refiere a una sustancia, incluso una sustancia biológicamente activa, que es útil para la terapéutica (por ejemplo, terapéutica humana, terapéutica veterinaria), incluso tratamiento preventivo y/o terapéutico. Los compuestos terapéuticamente activos pueden ser moléculas orgánicas que son compuestos farmacológicos, péptidos, proteínas, hidratos de carbono, monosacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, nucleoproteínas, mucoproteínas, lipoproteínas, polipéptidos o proteínas sintéticos, pequeñas moléculas ligadas a una proteína, glucoproteína, esteroide, ácido nucleico, ADN, ARN, nucleótido, nucleósido, oligonucleótidos, oligonucleótidos antisentido, lípidos, hormonas y vitaminas. Alternativamente o además, los compuestos terapéuticamente activos pueden ser cualquier sustancia usada como medicina para el tratamiento, la prevención, el retraso, la reducción o el alivio de una enfermedad, condición patológica o trastorno. Entre los compuestos terapéuticamente activos de utilidad en las formulaciones de la presente invención están los compuestos antagonistas de opioides, compuestos analgésicos opioides, y similares. A continuación se provee una descripción más detallada de los compuestos de utilidad como compuestos terapéuticamente activos. Un compuesto terapéuticamente activo incluye un compuesto que aumenta el efecto o la efectividad de un segundo compuesto, por ejemplo, al aumentar la potencia o reducir efectos adversos de un segundo compuesto. Los términos “tratar” o “para tratar,” tal como se usa en la presente, se refieren a aliviar, inhibir, retrasar el inicio, reducir la incidencia, disminuir y/o mejorar en forma parcial o completa un trastorno o condición, o uno o más síntomas del trastorno, enfermedad o condición patológica.

La expresión “dosis unitaria” tal como se usa en la presente se refiere a una unidad físicamente dividida de una formulación apropiada para tratar a un sujeto. Sin embargo,

se comprenderá que el uso diario total de una formulación de la presente invención será decidida por el médico a cargo dentro del alcance del sano criterio médico. El nivel de dosis efectiva específica para cualquier sujeto u organismo particular dependerá de diversos factores que incluyen el trastorno tratado y la severidad del trastorno; la actividad del compuesto activo específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto; el momento de administración y la tasa de excreción del compuesto activo específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos y/o terapias adicionales usadas en combinación o coincidentemente con el(os) compuesto(s) específico(s) empleado(s) y factores similares bien conocidos en la ciencia médica.

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

La presente invención provee formulaciones y formas de dosificación para administración parenteral de metilnaltrexona, incluso sus sales farmacéuticamente aceptables. Tal como se usa en la presente, "metilnaltrexona" incluye N-metilnaltrexona y sus sales. 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; las solicitudes publicadas de patentes de los Estados Unidos Nros. 20020028825 y 20030022909; y las publicaciones PCT WO99/22737 y WO98/25613; cuyos contenidos se incorporan a la presente por referencia.

En general, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitaciones, las 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, metansulfonato, etansulfonato, bencensulfonato, p-toluensulfonato, selenato y pamoate (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)) de los compuestos. En algunas formas de realización, las sales usadas en las formulaciones de la invención son las descritas para metilnaltrexona, por ejemplo, bromuro de metilnaltrexona, etc. Sin embargo, la invención no se limita a esas sales específicas. Otras sales y sus mezclas se pueden adaptar y usar en una formulación de dosis de acuerdo con la invención a fin de obtener los perfiles de suministro adecuados del compuesto 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.). Alternativamente o además, se pueden usar antagonistas de receptor de opioides periféricos (por ejemplo, metilnaltrexona) base, sus derivados químicos y quirales y otras sales, según corresponda.

La sal bromuro de metilnaltrexona también se refiere, por ejemplo, a 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 metobromuro de N-ciclopropilmetilnoroximorfina. Metilnaltrexona está disponible en forma de polvo en Mallinckrodt Pharmaceuticals, St. Louis, Mo., como polvo cristalino blanco totalmente hidrosoluble. Su punto de fusión es de 254-256 °C. En algunas formas de realización, la invención provee formulaciones en un vial. En ciertas formas de realización, se provee una formulación en un vial que contiene una dosis unitaria de metilnaltrexona. En dichas formas de realización, una formulación puede comprender aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg de bromuro de metilnaltrexona. En algunas formas de realización, una dosis unitaria puede contener de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 80 mg, de

aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg, o de aproximadamente 8 mg a 12 mg a aproximadamente 18 mg a aproximadamente 24 mg.

Metilnaltrexona tiene centros quirales y en consecuencia puede aparecer como isómeros estereoquímicos en virtud de la ubicación de sustituyentes en esos centros quirales. Dichos isómeros estereoquímicos están dentro del alcance de los compuestos contemplados para el uso en las presentes formulaciones. En las composiciones y los métodos de la presente invención, los compuestos empleados pueden ser estereoisómeros individuales, además de mezclas de estereoisómeros. En ciertos aspectos, los métodos de la presente invención utilizan compuestos que son estereoisómeros sustancialmente puros. También se pretende abarcar todos los tautómeros en las composiciones de la presente invención.

Los términos "R" y "S" se usan en la presente como se usan comúnmente en la nomenclatura de la química orgánica, a fin de denotar la configuración específica de un centro quiral. El término "R" se refiere a "derecha" y se usa para designar la configuración de un centro quiral con una relación en sentido horario de las prioridades de grupo (máximo al segundo mínimo) cuando se visualizan a lo largo de un enlace hacia el grupo de menor prioridad. El término "S" o "izquierda" se usa para designar la configuración de un centro quiral con una relación en sentido antihorario de prioridades de los grupos (máximo a segundo mínimo) visualizado a lo largo del enlace hacia el grupo de menor prioridad. La prioridad de los grupos se basa en el número atómico (primero el isótopo más pesado). Una lista parcial de prioridades y un análisis de la estereoquímica están contenidos en el libro: *The Vocabulary of Organic Chemistry*, Orchin, et al., John Wiley y Sons Inc., página 126 (1980), que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

En algunas formas de realización, se pueden usar los isómeros R-N aislados de metilnaltrexona en formulaciones y métodos. Tal como se usa en la presente, la designación de "isómero R-N" de metilnaltrexona se refiere a tales compuestos en la

configuración (R) con respecto al nitrógeno. Los compuestos isoméricos aislados incluyen, sin limitaciones, los compuestos isoméricos R-N de metilnaltrexona descritos en la solicitud de patente de los Estados Unidos número de serie 11/441.395 presentada el 25 de mayo de 2006, publicada en el documento WO2006/127899, que se incorpora a la presente por referencia. En algunas formas de realización, el compuesto activo es un isómero R-N de metilnaltrexona, o una de sus sales. El isómero R-N de metilnaltrexona se encuentra en el documento USSN 11/441.395 como antagonista opioide.

En algunas formas de realización, los isómeros S-N aislados de metilnaltrexona se pueden utilizar en formulaciones y métodos. Tal como se usa en la presente, la designación de "isómero S-N" de metilnaltrexona se refiere a tales compuestos en la configuración (S) con respecto al nitrógeno. Los compuestos isoméricos aislados incluyen, sin limitaciones, los isómeros S-N de los 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 en el documento WO2006/127898, que se incorpora a la presente por referencia. En algunas formas de realización, el compuesto activo es un isómero S-N de metilnaltrexona, o una de sus sales. El isómero S-N de metilnaltrexona se halló en el documento USSN 11/441.452 como agonista opioide.

En ciertas formas de realización, la metilnaltrexona de las formulaciones descritas en la presente es una mezcla de estereoisómeros caracterizada porque tiene un efecto antagonista de opioides. Por ejemplo, la metilnaltrexona puede ser una mezcla de R-N y S-N metilnaltrexona de manera tal que la misma mezcla tiene un efecto antagonista y sería útil para los métodos de uso descritos en la presente para antagonistas opioides. En ciertas formas de realización, se usa R-N metilnaltrexona que está sustancialmente libre de S-N metilnaltrexona.

En ciertas formas de realización 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 métodos para determinar la cantidad de isómero (R)-N presente en una muestra en comparación con la cantidad de isómero (S)-N presente en la misma muestra, se describen en detalle en el documento WO2006/127899, que se incorpora a la presente por referencia en su totalidad. En otras formas de realización, metilnaltrexona contiene 0,15%, 0,10% o menos de isómero (S)-N.

La cantidad exacta de metilnaltrexona (o combinación de metilnaltrexona y cualquier otro agente activo particular) requerida para obtener una cantidad farmacéuticamente efectiva varía de un sujeto a otro, según la especie, la edad y la condición general de un sujeto, la severidad de los efectos secundarios o el trastorno, la identidad del(os) compuesto(s) particular(es), el modo de administración y similares. En general, una dosis diaria total de metilnaltrexona (por ejemplo, bromuro de metilnaltrexona) estará en el rango de 10-200 mg, de preferencia 20-100 mg para un humano adulto de 70 kg. Una dosis de formulación unitaria de acuerdo con la invención generalmente contiene 1-250 mg de compuesto activo (por ejemplo, bromuro de metilnaltrexona) por unidad, 5-100 mg de compuesto activo por unidad, 10-50 mg de compuesto activo por unidad, o aproximadamente 8 mg o aproximadamente 12 mg o aproximadamente 24 mg de compuesto activo por unidad. En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de metilnaltrexona para la administración a un adulto humano de 70 kg puede comprender aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg de compuesto (por ejemplo, bromuro de metilnaltrexona) por dosis unitaria, administrada una o más veces por día. Se apreciará que los rangos de dosis establecidos con anterioridad proveen pautas para la administración de compuesto activo a un adulto. La cantidad administrada por ejemplo, a un lactante o un bebé puede ser determinada por un médico o persona experta en la técnica y puede ser inferior o igual a la administrada a un adulto.

Formulaciones

La presente invención provee formulaciones capaces de mantener la integridad de metilnaltrexona sin sustancial producción de productos de degradación tras el almacenamiento, incluso el almacenamiento a temperatura ambiente. En consecuencia, las formulaciones provistas son capaces de conferir mejores características de estabilidad al almacenamiento de la metilnaltrexona proporcionada. Por ejemplo, en algunas formas de realización, una formulación comprende metilnaltrexona, una sal de calcio de agente quelante, un agente isotónico y un portador. En algunas formas de realización, una formulación comprende metilnaltrexona, una sal de calcio de agente quelante, un agente isotónico, un agente estabilizador y un portador. En algunas formas de realización, el pH de la formulación está entre aproximadamente un pH de 2 a aproximadamente un pH de 5.

La presente invención provee formulaciones y métodos para proporcionar metilnaltrexona a fin de mejorar almacenamiento y mantenimiento de las composiciones farmacéuticas. En particular, la presente invención provee formulaciones estables para la administración parenteral de composiciones de metilnaltrexona. Las formulaciones provistas para administración parenteral pueden incluir solución estéril para inyección, suspensión estéril para inyección, emulsiones estériles y dispersiones.

Por ejemplo, en algunas formas de realización, las formulaciones comprenden metilnaltrexona, y una sal de calcio-agente quelante, en una solución isotónica. En algunas formas de realización, las formulaciones comprenden metilnaltrexona, una sal de calcio de agente quelante y un agente estabilizador en una solución isotónica.

Generalmente, las formulaciones provistas incluyen uno o más compuesto(s) activo(s) junto con uno o más excipientes, tales como, por ejemplo, uno o más agentes quelantes, un ión calcio, agentes isotónicos, portadores, buffer, cosolventes, diluyentes, conservadores y/o agentes tensioactivos, o sus combinaciones. Un experto en la

00006

técnica apreciará con facilidad que el mismo ingrediente en ocasiones cumple más de una función, o puede realizar diferentes funciones en el contexto de diferentes formulaciones, y/o porciones de una formulación, según la cantidad del ingrediente y/o la presencia de otros ingredientes y/o compuesto(s) activo(s). El compuesto activo puede comprender aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg bromuro de metilnaltrexona. En algunas formas de realización, el compuesto activo puede comprender aproximadamente 1 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 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 formas de realización, la formulación comprende un agente quelante. En algunas formas de realización, un agente quelante puede estar presente en una cantidad de 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 formas de realización, 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.

Hemos hallado que el uso de un agente quelante es efectivo para inhibir al menos la formación de un producto de degradación. En consecuencia, la adición de al menos un agente quelante es particularmente útil en formulaciones que incluyen metilnaltrexona, y provee protección contra la producción catalizada por metal de un producto de degradación, y/o de la precipitación. Los agentes quelantes adecuados incluyen cualquier agente quelante farmacéuticamente aceptable y sus sales. Los ejemplos de agente quelante incluyen, sin limitaciones ácido etilendiaminotetraacético también sinónimo de EDTA, ácido edético, ácido versénico y secuestreno), y derivados de

EDTA, tales como EDTA sódico y EDTA potásico, EDTA diamónico, EDTA dipotásico, EDTA disódico, TEA-EDTA, EDTA tetrasódico, EDTA tripotásico, EDTA trisódico, HEDTA y HEDTA trisódico, y sus sales relacionadas. Otros agentes quelantes incluyen niacinamida y sus derivados y desoquicolato de sodio y sus derivados, ácido etilenglicol-bis-(2-aminoetil)-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA) y sus derivados, ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA) y sus derivados, N,N-bis(carboximetil)glicina (NTA) y sus derivados, ácido nitrilotriacético y sus derivados. Aún otros agentes quelantes incluyen ácido cítrico y sus derivados. El ácido cítrico también se conoce como ácido cítrico monohidrato. Los derivados de ácido cítrico incluyen ácido cítrico anhidro y citrato trisódico dihidrato. En algunas formas de realización, el agente quelante es seleccionado de EDTA o un derivado de EDTA o EGTA o un derivado de EGTA. En algunas formas de realización, el agente quelante es EDTA disódico tal como, por ejemplo, EDTA disódico hidrato.

En algunas formas de realización, una formulación provista comprende una sal de calcio. En algunas formas de realización, una sal de calcio puede estar presente en una cantidad de 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 formas de realización, una sal de calcio 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.

Hemos hallado que la presencia de un ion calcio es efectiva para inhibir la formación de al menos un producto de degradación. En consecuencia, la adición de al menos una sal de calcio es particularmente útil en formulaciones que incluyen metilnaltrexona, y provee protección contra la producción de un producto de degradación catalizado por metal, y/o contra la precipitación. Las sales de calcio apropiadas incluyen cualquier sal

de calcio farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sal de calcio incluyen, si limitaciones cloruro de calcio, acetato de calcio, citrato de calcio, sulfato de calcio, etc. En algunas formas de realización, una formulación comprende un ion calcio y un agente quelante incluido como único componente de la formulación. En consecuencia, en algunas formas de realización una sal de calcio de agente quelante puede estar presente en una cantidad de 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 formas de realización, la sal de calcio de 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.

Hemos hallado que el uso de una sal de calcio de agente quelante es particularmente efectivo para inhibir la formación de al menos un producto de degradación. En consecuencia, la adición de al menos una sal de calcio de agente quelante es particularmente útil en las formulaciones que incluyen metilnaltrexona, y provee protección contra la producción catalizada por metal de 2,2' bis-metilnaltrexona y 7-dihidroxi metilnaltrexona, y/o contra la precipitación. En algunas formas de realización, la formulación comprende una sal de calcio de agente quelante.

Las sales de calcio de agente quelante incluyen cualquier agente quelante farmacéuticamente aceptable y sus sales de calcio. Las sales de calcio comunes de agente quelante incluyen, sin limitaciones ácido etilendiamintetraacético cálcico (EDTA) y los derivados de sal de calcio de EDTA, ácido etilenglicol-bis-(2-aminoetil)-N,N,N',N'-tetraacético cálcico (EGTA) y los derivados de sal de calcio de EGTA, ácido dietilentriaminopentaacético cálcico (DTPA) y los derivados de sal de calcio de DTPA, N,N-bis(carboximetil)glicina de calcio (NTA) y los derivados de sal de calcio de NTA, y citrato de calcio y sus derivados. En algunas formas de realización, el agente quelante

es seleccionado de EDTA cálcico o un derivado de sal de calcio de EDTA o EGTA cálcico o un derivado de una sal de calcio de EGTA. En algunas formas de realización el agente quelante es EDTA cálcico disódico tales como, por ejemplo, EDTA cálcico disódico hidrato.

En algunas formas de realización, una formulación provista comprende al menos metilnaltrexona, una sal de calcio de agente quelante y un agente isotónico. Un agente isotónico de utilidad 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 ciertas formas de realización, la formulación comprende metilnaltrexona, un agente isotónico que es cloruro de sodio, y una sal de calcio de agente quelante que es el EDTA cálcico o un derivado de una sal de calcio de EDTA. En algunas formas de realización, el EDTA es EDTA cálcico disódico.

En algunas formas de realización, la formulación comprende al menos metilnaltrexona, un agente isotónico, una sal de calcio de agente quelante y un vehículo portador. En ciertas formas de realización, el vehículo portador es un portador acuoso. Los vehículos portadores acuosos son conocidos en la técnica, e incluyen, sin limitaciones agua estéril, agua para inyección, cloruro de sodio, solución para inyección de Ringer, solución de dextrosa para inyección, solución de dextrosa y de Ringer lactato para inyección. En algunas formas de realización, la formulación comprende agua para inyección. En algunas formas de realización, las formulaciones comprenden metilnaltrexona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, EDTA cálcico o un derivado de una sal de calcio de EDTA, agua para inyección, y cloruro de sodio en una cantidad tal que la solución final es isotónica (por ejemplo, 0,1%, 0,25%, 0,45%, 0,65%, 0,9% de cloruro de sodio). En algunas formas de realización, el cloruro de sodio está

presente en una cantidad isotónica, de manera tal que la concentración final de cloruro de sodio es 0,65%.

Aún otros componentes adicionales tales como agente estabilizadores, buffer, cosolventes, diluyentes, conservadores y/o agentes tensioactivos, etc. Se pueden incluir en las formulaciones provistas. En algunas formas de realización, las formulaciones pueden contener dichos agentes adicionales que comprenden de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% o aproximadamente 1% a aproximadamente 12% de la formulación o aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, sobre la base del peso total de la formulación. En algunas formas de realización, los agentes adicionales pueden comprender de aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 5%, aproximadamente 8% o aproximadamente 10% de la formulación, sobre la base del peso total de la formulación. Los ingredientes adicionales incluidos opcionalmente se describen a continuación.

En algunas formas de realización, las formulaciones provistas comprenden un agente estabilizador. En algunas formas de realización, el agente estabilizador puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 mg/mL a aproximadamente 2 mg/mL o aproximadamente 0,05 mg/mL a aproximadamente 1 mg/mL en la formulación, o aproximadamente 0,1 mg/mL a aproximadamente 0,8 mg/mL en la formulación. En algunas formas de realización, el agente estabilizador 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 estabilizadores adecuados para el uso en formulaciones de la invención incluyen, sin limitaciones glicina, ácido benzoico, ácido cítrico, glicólico, láctico, málico y maleico. En algunas formas de realización, la formulación comprende glicina. En algunas formas de realización, la glicina comprende glicina-HCl. En algunas formas de

realización, las formulaciones comprenden metilnaltrexona, EDTA cálcico o un derivado de una sal de calcio de EDTA, agua para inyección, cloruro de sodio en una cantidad tal que la concentración final es de 6,5 mg/mL isotónica de cloruro de sodio, y glicina tales como glicina HCl.

En ciertas formas de realización, se añade un agente estabilizador a la formulación en una cantidad suficiente para ajustar y mantener el pH de la formulación. En consecuencia, en algunas formas de realización, un agente estabilizador actúa como buffer, además de su papel como estabilizante. En algunas formas de realización, un agente estabilizador puede actuar como agente buffer, a fin de mantener el pH de la formulación. En ciertas formas de realización, el pH está entre aproximadamente pH 2,0 y aproximadamente pH 6,0. En algunas formas de realización, el pH de la formulación está entre aproximadamente pH 2,6 y aproximadamente pH 5,0. En algunas formas de realización, el pH de la formulación está entre aproximadamente pH 3,0 y aproximadamente pH 4,0. En algunas formas de realización, el pH de la formulación está entre aproximadamente pH 3,4 y aproximadamente pH 3,6. En algunas formas de realización, el pH de la formulación es de aproximadamente pH 3,5. En algunas formas de realización, las formulaciones provistas comprenden metilnaltrexona, EDTA cálcico o un derivado de una sal de calcio de EDTA, agua para inyección, cloruro de sodio en una cantidad tal que la concentración final es de 6,5 mg/mL isotónica de cloruro de sodio, glicina, y el pH de la formulación está entre aproximadamente pH 3,0 y aproximadamente pH 4,0. En algunas formas de realización, las formulaciones comprenden metilnaltrexona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, EDTA cálcico o un derivado de una sal de calcio de EDTA, agua para inyección, cloruro de sodio en una cantidad tal que la concentración final es de 6,5 mg/mL isotónico de cloruro de sodio, glicina, y el pH de la formulación está entre aproximadamente pH 3,4 y aproximadamente pH 3,6. En algunas formas de realización, las formulaciones comprenden bromuro de metilnaltrexona, EDTA cálcico o

un derivado de una sal de calcio de EDTA, agua para inyección, cloruro de sodio en una cantidad tal que la concentración final es de 6,5 mg/mL isotónico de cloruro de sodio, y glicina, y la formulación tiene un pH de aproximadamente 3,5. En ciertas formas de realización, el pH se ajusta con glicina. En algunas formas de realización, glicina es glicina HCl.

En algunas formas de realización, las formulaciones provistas comprenden bromuro de metilnaltrexona, EDTA cálcico, agua para inyección, cloruro de sodio isotónico, glicina HCl, y la formulación tiene un pH entre aproximadamente 3,4 y aproximadamente 3,6. En algunas formas de realización, las formulaciones provistas comprenden bromuro de metilnaltrexona en una concentración de aproximadamente 20 mg/mL, EDTA cálcico en una concentración de aproximadamente 0,4 mg/mL, cloruro de sodio en una cantidad tal que la concentración final es de 6,5 mg/mL isotónico de cloruro de sodio, y glicina HCl en una concentración de aproximadamente 0,3 mg/mL, y la formulación tiene un pH de aproximadamente 3,5. En algunas formas de realización, las formulaciones comprenden bromuro de metilnaltrexona en una concentración de aproximadamente 10 mg/mL, EDTA cálcico en 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 isotónico de cloruro de sodio, y glicina HCl en una concentración de aproximadamente 0,15 mg/mL, y la formulación tiene un pH de aproximadamente 3,5.

Un experto en la técnica reconocerá que se pueden requerir ajustes de pH adicionales para asegurar que una formulación provista tiene un pH deseado. En consecuencia, en ciertas formas de realización, se realizan otros ajustes de pH con ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio.

Componentes adicionales

En algunas formas de realización, las formulaciones pueden comprender uno o más agentes adicionales para la modificación y/o optimización de las características de liberación y/o absorción. Por ejemplo, tal como se mencionó con anterioridad, la

03043

incorporación de buffer, cosolventes, diluyentes, conservadores y/o agentes tensioactivos puede facilitar la disolución, absorción, estabilidad y/o mayor actividad del(os) compuesto(s) activo(s), y se pueden utilizar en formulaciones de la invención. En algunas formas de realización, cuando se incluyen agentes adicionales en una formulación, la cantidad de agentes adicionales en la formulación puede opcionalmente incluir: buffer aproximadamente 10% a aproximadamente 90%, cosolventes aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, diluyentes aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, agentes conservadores aproximadamente 0,1% a aproximadamente 8%, y/o agentes tensioactivos aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, sobre la base del peso total de la formulación, según corresponda.

Los cosolventes adecuados (es decir, solventes miscibles en agua) son conocidos en la técnica. Por ejemplo, los cosolventes adecuados incluyen, sin limitaciones alcohol etílico, propilenglicol.

Los diluyentes fisiológicamente aceptables se pueden agregar opcionalmente para mejorar las características del producto. Los diluyentes fisiológicamente aceptables son conocidos en la técnica e incluyen, sin limitaciones, azúcares, sales inorgánicas y aminoácidos, y las 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 sus soluciones acuosas.

Los conservadores adecuados son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, alcohol bencílico, metilparabeno, propilparabeno, sales sódicas de metilparabeno, timerosal, clorobutanol, fenol. Los conservadores adecuados incluyen sin limitaciones: 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.

Los agentes tensioactivos adecuados también son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, poloxámeros, éteres de polioxietileno, éteres de polioxietilensorbitano de ácidos grasos, éteres de polioxietileno de ácidos grasos, ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, aceite de ricino de polioxietileno hidrogenado, éter alquílico de polioxietileno, polisorbatos, alcohol cetílico, ésteres de glicerol de ácidos grasos (por ejemplo, triacetina, monoestearato de glicerol y similares), estearato de polioximetileno, laurilsulfato de sodio, ésteres de sorbitano de ácido grasos, ésteres de sacarosa de ácidos grasos, cloruro de benzalconio, aceite de ricino polietoxilado y docusato sódico, y similares, y sus combinaciones. En algunas formas de realización, la formulación también puede comprender un agente tensioactivo.

Formas de dosificación

Tal como se indicó, la presente invención provee formas de dosificación que incluyen formas de dosis unitaria, formas de dosificación concentradas, etc. Para la administración parenteral. La administración parenteral de las formulaciones provistas puede incluir cualquiera de inyección intravenosa, infusión intravenosa, inyección intradérmica, intralesional, intramuscular, subcutánea o administración de depósito de una dosis unitaria. Una dosis unitaria puede o no constituir una "dosis" única del(os) compuesto(s) activo(s), dado que el médico que prescribe puede elegir entre administrar más de una, menos de una, o precisamente una dosis unitaria en cada dosis (es decir, cada instancia de administración). Por ejemplo, las dosis unitarias se pueden administrar una vez, menos de una vez o más de una vez por día, por ejemplo, una vez por semana, una vez cada dos días, una vez por día, o 2, 3 o 4 veces por día, con mayor preferencia 1 o 2 veces por día.

La presente invención provee una variedad de diferentes formas de dosificación de utilidad para la administración parenteral, incluso, por ejemplo, una formulación de metilnaltrexona provista en un recipiente (por ejemplo, un vial, ampolla, jeringa, bolsa, dispensador, etc.).

En una forma de realización, la formulación está en un vial lleno con solución de metilnaltrexona, en donde la solución comprende al menos un compuesto activo que es metilnaltrexona, y una sal de calcio de agente quelante, en una solución isotónica. En una forma de realización, una formulación provista está en un vial en donde el vial se llena con una formulación provista, tal como se describió con anterioridad y en la presente. En algunas formas de realización, la formulación provista está en un vial con capacidad de aproximadamente 1 mL a aproximadamente 50 mL. En algunas formas de realización, un vial tiene aproximadamente 1 mL, aproximadamente 2 mL, aproximadamente 5 mL, aproximadamente 10 mL, aproximadamente 25 mL o aproximadamente 50 mL de capacidad.

En una forma de realización, una formulación provista está en una jeringa u otro dispensador lleno de una formulación provista tal como se describió con anterioridad y en la presente. En algunas formas de realización, una jeringa o dispensador tiene una capacidad de aproximadamente 1 mL a aproximadamente 20 mL. En algunas formas de realización 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. En algunas formas de realización, una jeringa o dispensador utiliza una aguja hipodérmica para la administración del contenido de la jeringa o dispensador a un sujeto. En ciertas formas de realización, una jeringa o dispensador utiliza un adaptador sin aguja para transferir el contenido del recipiente a un sujeto, o alternativamente a un segundo recipiente para mezclar y/o diluir el contenido con otra solución. Una forma de dosificación concentrada de una formulación provista puede estar en un contenedor sellado que contiene una cantidad de la formulación farmacéutica de la invención empleada durante un intervalo estándar de tratamiento tal como inmediatamente después de la dilución, o hasta 24 horas después de la dilución, según necesidad. Se puede preparar una solución para administración intravenosa, por

ejemplo, al añadir una forma de dosificación concentrada de formulación a un recipiente (por ejemplo, frascos de vidrio o plástico, viales, ampollas) en combinación con diluyente a fin de obtener la concentración deseada para la administración. La cantidad de forma de dosificación concentrada que se añade al diluyente es una cantidad suficiente para tratar un sujeto durante un periodo que varía de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 1 semana, pero de preferencia de aproximadamente 6 o 12 horas a aproximadamente 24 horas. El recipiente de preferencia también contiene un espacio vacío de tamaño suficiente para permitir (i) la adición de solvente acuoso más (ii) espacio adicional según necesidad para permitir la agitación y efectuar la mezcla completa de la formulación en forma de dosificación concentrada diluida con solvente acuoso agregado. Un recipiente puede estar equipado con una tapa que se puede atravesar o perforar, por ejemplo, un sello de goma, de manera tal que el solvente acuoso se puede añadir al perforar el sello con una jeringa hipodérmica u otro tipo de sello perforable sin aguja a fin de transferir el contenido concentrado. En ciertas formas de realización, una formulación provista se provee en un vial perforable. En algunas formas de realización, una formulación provista se provee en un vial perforable de 10 mL.

La adición de solvente acuoso a una forma de dosificación concentrada líquida se puede usar convenientemente para formar dosis unitarias de formulaciones farmacéuticas líquidas al extraer porciones alícuotas o el contenido completo de una forma de dosificación concentrada para la dilución. La forma de dosificación concentrada se puede añadir a un recipiente intravenoso (IV) que contiene un solvente acuoso adecuado. Los solventes útiles son soluciones estándar para inyección tal como se describió previamente (por ejemplo, 5% dextrosa, solución fisiológica, solución lactada de Ringer o agua estéril para inyección, etc.). Las típicas bolsas IV de dosis unitaria son recipientes convencionales de vidrio o plástico con medios de entrada y salida y con capacidades estándar (por ejemplo, 25 mL, 50 mL, 100 mL y 150 mL). La

solución de las formas de dosificación concentradas de una formulación farmacéutica de la invención se añade a un recipiente de una dosis unitaria IV en una cantidad suficiente para obtener una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0 mg de metilnaltrexona por mL y de preferencia de aproximadamente 0,24 a aproximadamente 0,48 mg por mL.

En otras formas de realización, puede ser deseable embalar una forma de dosificación provista en un recipiente para proteger la formulación de la luz hasta su uso. En algunas formas de realización, 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 que proteja el contenido de la exposición a la luz. Además y/o alternativamente, un vial se puede embalar en cualquier tipo de recipiente que proteja una formulación de la exposición a la luz (por ejemplo, embalaje secundario de un vial). De modo similar, cualquier otro tipo de recipiente puede ser un recipiente protector contra la luz o embalado dentro de un recipiente protector contra la luz.

Preparación de las formulaciones provistas

Las formulaciones de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con cualquiera de diversas técnicas conocidas, por ejemplo tal como describe M. E. Aulton en "Pharmaceutics: The Science of Dosage Design" (1988) (Churchill Livingstone), cuyas descripciones relevantes se incorporan a la presente por referencia.

En una forma de realización, se prepara una formulación provista tal como sigue: los componentes secos de una formulación, incluso el compuesto activo (por ejemplo, bromuro de metilnaltrexona), y sal de calcio de agente quelante (por ejemplo, EDTA cálcico) se disuelven en un solvente apropiado (por ejemplo, una solución isotónica (por ejemplo, cloruro de sodio isotónico para inyección)). Opcionalmente se pueden agregar los ingredientes adicionales secos y/o húmedos (por ejemplo, solvente (por ejemplo, agua)), agente estabilizador o agente tensioactivo. Opcionalmente se agregan al solvente componentes adicionales tales como agentes estabilizadores o agentes

tensioactivos antes de disolver otros componentes. Una formulación provista se puede preparar en condiciones de bajo contenido de oxígeno.

En otra forma de realización, se prepara una formulación provista tal como sigue: los componentes secos de una formulación, incluso el compuesto activo (por ejemplo, bromuro de metilnaltrexona), y sal de calcio de agente quelante (por ejemplo, EDTA cálcico) se disuelven en un solvente apropiado (por ejemplo, una solución isotónica (por ejemplo, isotónico de cloruro de sodio para inyección)). Alternativamente, los componentes secos de una formulación, incluso el compuesto activo (por ejemplo, bromuro de metilnaltrexona), y 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 adición y disolución de sal de calcio de agente quelante (por ejemplo, EDTA cálcico) a la solución. Luego se puede ajustar el pH de la solución. Por ejemplo, la adición de glicina puede ajustar el pH al nivel deseado. Por ejemplo, la adición de glicina HCl se puede utilizar para la adición a la solución y ajustar el pH a un pH deseado (por ejemplo, pH 3-4, pH 3,4-3,6, pH 3,5). Opcionalmente, se pueden añadir ingredientes adicionales secos y/o húmedos (por ejemplo, solvente (por ejemplo, agua), agente estabilizador (por ejemplo, glicina), o agente tensioactivo. Opcionalmente, se añaden componentes adicionales tales como agentes estabilizadores, agentes tensioactivos al solvente antes de disolver otros componentes. Se puede preparar una formulación provista en condiciones de bajo contenido de oxígeno.

En una forma de realización, las formulaciones preparadas se incorporan en viales, ampollas, jeringas o dispensadores, solos o con excipientes adicionales. Los excipientes típicos agregados a una formulación provista incluyen, sin limitaciones agentes tensioactivos, conservadores, diluyentes, buffer, cosolventes, etc. Las cantidades típicas de excipientes adicionales agregados a una solución pueden incluir,

por ejemplo, buffer aproximadamente 10% a aproximadamente 90%, cosolventes aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, diluyentes aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, agentes conservadores, aproximadamente 0,1% a aproximadamente 8%, y agentes tensioactivos aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, sobre la base del peso total.

Una formulación preparada puede ser sometida a un proceso de filtración antes del embalaje. El proceso de filtración puede incluir, por ejemplo en el caso de preparaciones para inyección, una filtración de esterilización y/o una ultrafiltración de la solución de procesamiento antes del embalaje, a fin de eliminar microorganismos u otras sustancias contaminantes de la solución de procesamiento.

Una formulación preparada se puede someter a un proceso de distribución en viales (por ejemplo, viales de vidrio claro), ampollas, jeringas o dispensadores (por ejemplo, autodispensadores). El proceso de distribución incluye, por ejemplo en el caso del embalaje de viales, un proceso de distribución de un volumen adecuado de la solución en viales que consideran la concentración de metilnaltrexona a fin de que los productos contenidos tengan una cantidad deseada de metilnaltrexona.

Aislamiento e identificación de los productos de degradación de los productos

Hemos identificado productos de degradación que aparecen en las soluciones de metilnaltrexona, además de ciertas vías de catálisis para la formación de producto(s) de degradación. Además, en ciertos aspectos, hemos identificado medios para controlar la formación de productos de degradación, lo cual da por resultado niveles menores de productos de degradación en las formulaciones líquidas que contienen metilnaltrexona. Con mayor detalle, se proveen en el Ejemplo 1 de la presente métodos y resultados de dicha identificación, incluso estructuras de los compuestos producto de la degradación. Otros Ejemplos también proveen la caracterización de las soluciones preparadas y la identificación de mecanismos de catálisis de la formación y/o inhibición de la formación de productos de degradación.

En consecuencia, se proveen métodos para determinar la presencia de uno o más productos de degradación en formulaciones de metilnaltrexona. En ciertas formas de realización, se prefieren los métodos de detección de productos de degradación por debajo de un nivel designado para la producción de una formulación de metilnaltrexona. Se prefiere la detección de formación de un producto de degradación individual en una formulación de metilnaltrexona por análisis de HPLC y la determinación de una formulación que comprende uno o más productos de degradación por debajo de un nivel especificado. En algunas formas de realización el método provee el análisis de la formulación de metilnaltrexona por análisis de HPLC y determinar que no se supera el nivel de uno o más productos de degradación específicos. Los niveles de concentración preferidos que no son superados por uno o más productos de degradación se describen en los siguientes párrafos respecto de los niveles de productos de degradación en las formulaciones provistas.

También se proveen formulaciones que inhiben la formación de producto(s) de degradación de metilnaltrexona, y que confieren características mejoradas de estabilidad a las formulaciones y composiciones y los productos que contienen formulaciones de metilnaltrexona. En algunas formas de realización, se proveen formulaciones de metilnaltrexona en donde la concentración total de productos de degradación no supera aproximadamente 2% de metilnaltrexona en la preparación después de doce o dieciocho meses de condiciones de almacenamiento. En algunas formas de realización, se proveen formulaciones de metilnaltrexona en donde la concentración total de productos de degradación no supera aproximadamente 1,5% de metilnaltrexona en la preparación después de doce o dieciocho meses de condiciones de almacenamiento. En formas de realización más particulares, se proveen formulaciones de metilnaltrexona en donde la concentración total de productos de degradación no supera aproximadamente 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.

En algunas formas de realización, se proveen formulaciones de metilnaltrexona en donde la concentración total productos de degradación no supera aproximadamente 1,5% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente. En algunas formas de realización, se proveen formulaciones de metilnaltrexona en donde la concentración total de productos de degradación no supera aproximadamente 1% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente.

En formas de realización más particulares, se proveen formulaciones de metilnaltrexona en donde la concentración total de productos de degradación no supera aproximadamente 0,5% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente.

En algunas formas de realización, se proveen formulaciones de metilnaltrexona en donde la concentración del producto de degradación 2,2' bis-metilnaltrexona (RRT 1,55) no supera aproximadamente 0,5% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente. En algunas formas de realización, se proveen formulaciones de metilnaltrexona en donde la concentración del producto de degradación 2,2' bis-metilnaltrexona (RRT 1,55) no supera aproximadamente 0,2% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente. En formas de realización más particulares, se proveen formulaciones de metilnaltrexona en donde la concentración del producto de degradación 2,2' bis-metilnaltrexona (RRT 1,55) no supera aproximadamente 0,1% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente.

En algunas formas de realización, se proveen formulaciones de metilnaltrexona en donde la concentración del producto de degradación 7-dihidroximetilnaltrexona (RRT

0,67) no supera aproximadamente 0,5% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente. En algunas formas de realización, se proveen formulaciones de metilnaltrexona en donde la concentración del producto de degradación 7-dihidroximetilnaltrexona (RRT 0,67) no supera aproximadamente 0,2% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente. En formas de realización más particulares, se proveen formulaciones de metilnaltrexona en donde la concentración del producto de degradación 7-dihidroximetilnaltrexona (RRT 0,67) no supera aproximadamente 0,1% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente.

En algunas formas de realización, se proveen formulaciones de metilnaltrexona en donde la concentración del producto de degradación de metilnaltrexona con anillo contraído (RRT 0,79) no supera aproximadamente 0,5% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente. En algunas formas de realización, se proveen formulaciones de metilnaltrexona en donde la concentración del producto de degradación de metilnaltrexona con anillo contraído (RRT 0,79) no supera aproximadamente 0,2% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente. En formas de realización más particulares, se proveen formulaciones de metilnaltrexona en donde la concentración del producto de degradación de metilnaltrexona con anillo contraído (RRT 0,79) no supera aproximadamente 0,1% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente.

En algunas formas de realización, se proveen formulaciones de metilnaltrexona en donde la concentración del producto de degradación dímero aldol de metilnaltrexona (RRT 1,77) no supera aproximadamente 0,5% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente.

En algunas formas de realización, se proveen formulaciones de metilnaltrexona en donde la concentración del producto de degradación dímero aldol de metilnaltrexona (RRT 1,77) no supera aproximadamente 0,2% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente. En formas de realización más particulares, se proveen formulaciones de metilnaltrexona en donde la concentración del producto de degradación dímero aldol de metilnaltrexona (RRT 1,77) no supera aproximadamente 0,1% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente.

En algunas formas de realización, se proveen formulaciones de metilnaltrexona en donde la concentración del producto de degradación de metilnaltrexona por eliminación de Hoffman (RRT 2,26) no supera aproximadamente 0,5% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente. En algunas formas de realización, se proveen formulaciones de metilnaltrexona en donde la concentración del producto de degradación de metilnaltrexona por eliminación de Hoffman (RRT 2,26) no supera aproximadamente 0,2% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente. En formas de realización más particulares, se proveen formulaciones de metilnaltrexona en donde la concentración del producto de degradación de metilnaltrexona por eliminación de Hoffman (RRT 2,26) no supera aproximadamente 0,1% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente.

En algunas formas de realización, se proveen formulaciones de metilnaltrexona en donde la concentración de O-metilmetilnaltrexona (RRT 1,66) no supera aproximadamente 0,5% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente. En algunas formas de realización, se proveen formulaciones de metilnaltrexona en donde la concentración de

O-metilmetilnaltrexona (RRT 1,66) no supera aproximadamente 0,25% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente. En formas de realización más particulares, se proveen formulaciones de metilnaltrexona en donde la concentración de O-metilmetilnaltrexona (RRT 1,66) no supera aproximadamente 0,15% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente.

En algunas formas de realización, se proveen formulaciones de metilnaltrexona en donde la cantidad de S-N metilnaltrexona en la formulación inicial es inferior al 0,5 % en peso (respecto de la cantidad total de metilnaltrexona) en donde la concentración del producto de degradación S-metilnaltrexona (RRT 0,89) no supera aproximadamente 0,5% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente. En algunas formas de realización, se proveen formulaciones de metilnaltrexona en donde la concentración del producto de degradación S-metilnaltrexona (RRT 0,89) no supera aproximadamente 0,2% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente. En formas de realización más particulares, se proveen formulaciones de metilnaltrexona en donde la concentración del producto de degradación S-metilnaltrexona (RRT 0,89) no supera aproximadamente 0,1% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente.

En algunas formas de realización, se proveen formulaciones de metilnaltrexona en donde la concentración total de productos de degradación no supera aproximadamente 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 supera aproximadamente 0,2% de metilnaltrexona, en donde la concentración del producto de degradación 7-

dihidroximetilnaltrexona (RRT 0,67) no supera aproximadamente 0,2% de metilnaltrexona, la concentración del producto de degradación de metilnaltrexona de anillo contraído (RRT 0,79) no supera aproximadamente el 0,2% de metilnaltrexona, el producto de degradación del dímero aldol de metilnaltrexona (RRT 1,77) no supera aproximadamente el 0,2% de metilnaltrexona, el producto de degradación metilnaltrexona por eliminación de Hoffman (RRT 2,26) no supera aproximadamente el 0,2% de metilnaltrexona, y la concentración de O-metilmetilnaltrexona (RRT 1,66) no supera aproximadamente el 0,25% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente.

En algunas formas de realización, se proveen formulaciones de metilnaltrexona en donde la concentración total de productos de degradación no supera aproximadamente 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 supera aproximadamente el 0,1% de metilnaltrexona, en donde la concentración del producto de degradación 7-dihidroximetilnaltrexona (RRT 0,67) no supera aproximadamente el 0,1% de metilnaltrexona, la concentración del producto de degradación de metilnaltrexona de anillo contraído (RRT 0,79) no supera aproximadamente el 0,15% de metilnaltrexona, la concentración del producto de degradación de dímero aldol de metilnaltrexona (RRT 1,77) no supera aproximadamente el 0,05% de metilnaltrexona, la concentración del producto de degradación de metilnaltrexona por eliminación de Hoffman (RRT 2,26) no supera aproximadamente de 0,1% de metilnaltrexona, y la concentración de O-metil metilnaltrexona (RRT 1,66) no supera aproximadamente el 0,15% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente.

En otras formas de realización, se proveen formulaciones de metilnaltrexona en donde la concentración del producto de degradación 2,2' bis-metilnaltrexona (RRT 1,55) no

supera aproximadamente el 0,2% de metilnaltrexona, en donde la concentración del producto de degradación 7-dihidroxi metilnaltrexona (RRT 0,67) no supera aproximadamente el 0,2% de metilnaltrexona, la concentración del producto de degradación de metilnaltrexona de anillo contraído (RRT 0,79) no supera aproximadamente el 0,2% de metilnaltrexona, y la concentración del producto de degradación de metilnaltrexona por eliminación de Hoffman (RRT 2,26) no supera aproximadamente el 0,2% de metilnaltrexona en la preparación después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente.

Productos de combinación y administración combinada

En algunas formas de realización, las formulaciones incluyen uno o más de otros compuesto activos, además de metilnaltrexona. En dichas formulaciones en combinación, se pueden incluir compuesto(s) adicional(es) en una o más porción(es) que incluyen metilnaltrexona, pueden faltar en una o más porciones que incluyen metilnaltrexona, y/o se pueden incluir en una o más porciones que no incluyen metilnaltrexona. Específicamente, la invención abarca formulaciones que proveen al menos metilnaltrexona y al menos otro compuesto activo. Además, la invención abarca formulaciones que proveen al menos dos porciones independientes de metilnaltrexona, y que además proveen al menos otro compuesto activo.

En algunas formas de realización, las formulaciones comprenden un opioide y metilnaltrexona (por ejemplo, un antagonista de receptor opioide μ). Dichos productos de combinación, que contiene un opioide y un antagonista opioide, permiten el alivio simultáneo de dolor y la minimización de los efectos secundarios asociados a opioides (por ejemplo, efectos gastrointestinales (por ejemplo, retraso del vaciamiento gástrico, motilidad alterada del tracto GI), etc.).

Los opioides de utilidad en el tratamiento de analgesia son conocidos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos opioides incluyen, sin limitaciones, alfentanilo, anileridina, asimadolina, bremazocina, burprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina

(heroína), dihidrocodeína, difenoxilato, etilmorfina, fedotozina, fentanilo, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, levalorfan, acetato de levometadilo, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfin-6-glucurónico, nalbufina, nalorfina, nicomorfina, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, propiram, propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tilidina, trimebutina y tramadol. En algunas formas de realización el opioide es al menos un opioide 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 ciertas formas de realización, el opioide es seleccionado de morfina, codeína, oxicodona, hidrocodona, dihidrocodeína, propoxifeno, fentanilo, tramadol y sus mezclas. En una particular forma de realización, el opioide es loperamida. En otra particular forma de realización, el opioide es hidromorfona. En otras formas de realización, el opioide es una mezcla de agonistas tal como butorfanol. En algunas formas de realización, los sujetos reciben más de un opioide, por ejemplo, morfina y heroína o metadona y heroína.

La cantidad de compuesto activo adicional presente en composiciones de combinación de la presente invención generalmente no es superior a la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende dicho compuesto activo como único agente terapéutico. En ciertas formas de realización, la cantidad de compuesto activo adicional varía de aproximadamente 50% a 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende el compuesto como único agente terapéutico.

En ciertas formas de realización, también se pueden usar formulaciones junto con y/o en combinación con otros compuestos activos y/o terapias convencionales de tratamiento de disfunción gastrointestinal para contribuir a aliviar la constipación y la disfunción intestinal. Por ejemplo, las terapias convencionales incluyen, sin limitaciones

la estimulación funcional del tracto intestinal, agentes ablandadores de heces, laxantes (por ejemplo, laxantes de difenilmetano, laxantes catárticos, laxantes osmóticos, laxantes salinos, etc), agentes formadores de masa y laxantes, lubricantes, hidratación intravenosa y descompresión nasogástrica.

Kits y usos de formulaciones

Usos

Tal como se analizó con anterioridad, la presente invención provee formulaciones de utilidad para antagonizar efectos secundarios indeseables de la terapia analgésica con opioides (por ejemplo, efectos gastrointestinales (por ejemplo, retraso del vaciamiento gástrico, motilidad alterada del tracto GI), etc.). Además, las formulaciones de la invención se pueden usar para tratar sujetos con estados patológicos que se alivian al fijarse a receptores opioides μ , o en cualquier tratamiento en donde se desee la supresión temporaria del sistema de receptores opioides μ (por ejemplo, íleo, etc.). En ciertas formas de realización, los métodos de uso de las formulaciones se aplican en sujetos humanos.

En consecuencia, la administración de las formulaciones provistas puede ser ventajosa para el tratamiento, la prevención, el alivio, el retraso o la reducción de efectos secundarios de la administración de opioides, tales como, por ejemplo, disfunción gastrointestinal (por ejemplo, inhibición de motilidad intestinal, constipación, constricción de esfínter GI, náuseas, emesis (vómitos), espasmo biliar, disfunción intestinal por opioides, cólicos) 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 de estrés y supresión inmune asociados con el uso de analgesia por narcóticos, etc., o sus combinaciones. El uso de las formulaciones provistas en consecuencia puede ser beneficioso desde un punto de vista de calidad de vida para los sujetos que reciben la administración de opioides, además de reducir las complicaciones originadas de la constipación crónica, tales

como hemorroides, supresión del apetito, degradación de las mucosas, sepsis, riesgo de cáncer de colon e infarto de miocardio.

En algunas formas de realización, las formulaciones provistas son útiles para la administración a un sujeto que recibe administración de opioides a corto plazo. En algunas formas de realización, las formulaciones provistas son útiles para la administración a pacientes que padecen disfunción gastrointestinal posoperatoria.

En otras formas de realización, las formulaciones provistas también son útiles para la administración a sujetos que reciben administración crónica de opioides (por ejemplo, pacientes con enfermedad terminal que reciben terapéutica con opioides tales como un paciente con sida, un paciente con cáncer, un paciente cardiovascular; sujetos que reciben terapéutica crónica con opioides para el manejo del dolor; sujetos que reciben terapéutica con opioides para el mantenimiento de abstinencia de opioides). En algunas formas de realización, el sujeto es un sujeto que usa opioides para el manejo crónico del dolor. En algunas formas de realización, el sujeto es un paciente con enfermedad terminal. En otras formas de realización el sujeto es una persona que recibe terapia de mantenimiento de abstinencia de opioides.

Los usos adicionales de las formulaciones descritas en la presente pueden ser para tratar, reducir, inhibir o prevenir los efectos de la administración de opioides que incluyen, por ejemplo, migración aberrante o proliferación de células endoteliales (por ejemplo, células endoteliales vasculares), aumento de angiogénesis y aumento de producción de factor letal por agentes infecciosos oportunistas (por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*). Otros usos ventajosos de las formulaciones provistas incluyen el tratamiento de supresión inmune inducida por opioides, inhibición de angiogénesis, inhibición de proliferación vascular, tratamiento de dolor, tratamiento de condiciones inflamatorias tales como síndrome de intestino inflamatorio, tratamiento de enfermedades infecciosas y enfermedades del aparato musculoesquelético tales como

osteoporosis, artritis, osteítis, periostitis, miopatías y tratamiento de enfermedades autoinmunes.

En ciertas formas de realización, las formulaciones de la invención se pueden usar en métodos para prevenir, inhibir, reducir, retrasar, disminuir o tratar disfunción gastrointestinal, incluso sin limitaciones, síndrome de intestino irritable, disfunción intestinal inducida por opioides, colitis, íleo posoperatorio, íleo paralítico o íleo posparto, náuseas y/o vómitos, disminución de la motilidad y el vaciamiento gástrico, inhibición de la propulsión gástrica y del intestino delgado y/o grueso, aumento de la amplitud de las contracciones segmentarias no propulsoras, constricción del esfínter de Oddi, aumento del tono del esfínter anal, deterioro de la relajación refleja con distensión rectal, disminución de las secreciones gástrica, biliar, pancreática o intestinal, aumento de la absorción de agua del contenido intestinal, reflujo gastroesofágico, gastroparesia, calambres, meteorismo, dolor y molestias abdominales o epigástricas, constipación, constipación idiopática, disfunción gastrointestinal posoperatoria posterior a cirugía abdominal (por ejemplo, colectomía (por ejemplo, hemicolectomía derecha, hemicolectomía izquierda, hemicolectomía transversa, retiro de colectomía, resección anterior baja) o reparación de hernia), y retraso de absorción de medicaciones administradas por vía oral o de sustancias nutritivas.

Las formulaciones provistas también son útiles para el tratamiento de condiciones patológicas que incluyen cánceres con angiogénesis, supresión inmune, anemia de células falciformes, heridas vasculares y retinopatía, tratamiento de trastornos asociados con inflamación (por ejemplo, síndrome de intestino irritable), supresión inmune, inflamación crónica.

En aún otras formas de realización, se proveen las aplicaciones veterinarias (por ejemplo, tratamiento de animales domésticos, por ejemplo caballos, perros, gatos, etc.) del uso de las formulaciones. En consecuencia, se contempla el uso de las formulaciones provistas en aplicaciones veterinarias análogas a las antes analizadas

para sujetos humanos. Por ejemplo, la inhibición de motilidad gastrointestinal equina, tal como cólico y constipación, pueden ser fatales en un caballo. El dolor resultante sufrido por el caballo con cólico puede causar shock y muerte, mientras que un caso de constipación a largo plazo también puede causar la muerte de un caballo. El tratamiento de equinos con antagonistas opioides periféricos ha sido descrito, por ejemplo, en la publicación de patente de los Estados Unidos 0050124657 publicada el 20 de enero de 2005.

También se apreciará que las formulaciones de la presente invención se pueden emplear en terapias de combinación, es decir, la metilnaltrexona y sus composiciones, se pueden administrar junto con, antes de, o después de una o más de otras terapéuticas o procedimientos médicos de interés. Las terapias de combinación particulares (terapéutica o procedimiento) a emplear en un régimen de combinación tomarán en cuenta la compatibilidad de las terapéuticas y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico que se desea lograr. También se apreciará que las terapéuticas empleadas pueden lograr un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, una formulación se puede administrar junto con otro compuesto usado APRA tratar el mismo trastorno), o pueden lograr distintos efectos (por ejemplo, control de cualquier efecto adverso). Tal como se usa en la presente, los compuestos terapéuticos adicionales que generalmente se administran para tratar o prevenir una enfermedad o condición patológica particular se denominan "adecuados para la enfermedad o condición patológica tratada".

En otras formas de realización, las formulaciones provistas y las formas de dosificación son útiles en la preparación de medicamentos, incluso sin limitaciones medicamentos de utilidad en el tratamiento de los efectos secundarios de la administración de opioides (por ejemplo, efectos secundarios gastrointestinal (por ejemplo, inhibición de la motilidad intestinal, constricción del esfínter GI, constipación, náuseas, emesis) disforia, prurito, etc.) o una de sus combinaciones. Las formulaciones provistas son útiles para

la preparación de medicamentos de utilidad en el tratamiento de pacientes que reciben terapéutica con opioides a corto plazo (por ejemplo, pacientes que padecen disfunción gastrointestinal posoperatoria que reciben administración de opioides a corto plazo) o sujetos que usan opioides en forma crónica (por ejemplo, pacientes con enfermedad terminal que reciben terapéutica con opioides tales como un paciente con sida, un paciente con cáncer, un paciente cardiovascular; sujetos que reciben terapéutica crónica con opioides para el manejo de dolor; o sujetos que reciben terapéutica con opioides para mantener la abstinencia de opioides). Más aún, la preparación de medicamentos de utilidad en el tratamiento de dolor, tratamiento de condiciones inflamatorias tales como síndrome de intestino inflamatorio, tratamiento de enfermedades infecciosas, tratamiento de enfermedades del aparato musculoesquelético tales como osteoporosis, artritis, osteítis, periostitis, miopatías, tratamiento de enfermedades autoinmunes y supresión inmune, terapia de disfunción gastrointestinal posoperatoria posterior a cirugía abdominal (por ejemplo, colectomía (por ejemplo, hemicolectomía derecha, hemicolectomía izquierda, hemicolectomía transversa, retiro de colectomía, resección anterior baja), constipación idiopática e íleo), y tratamiento de trastornos tales como cánceres que incluyen angiogénesis, inflamación crónica y/o dolor crónico, anemia de células falciformes, heridas vasculares y retinopatía.

Kits y embalaje farmacéutico

También se abarca en la invención los embalajes y/o kits farmacéuticos. Los embalajes y/o kits farmacéuticos provistos pueden comprender una formulación y un recipiente (por ejemplo, un vial, ampolla, frasco, jeringa y/o embalaje dispensador u otro recipiente adecuado). En algunas formas de realización, los kits provistos opcionalmente también pueden incluir un segundo recipiente que comprende un portador acuoso adecuado para la dilución del reconstituyente para la preparación de la administración a un sujeto por administración IV. En algunas formas de realización, se

combina el contenido del recipiente de la formulación provista y el recipiente de solvente para formar una forma de dosis unitaria.

En algunas formas de realización, una formulación de la invención puede ser útil junto con dispositivos de analgesia controlados por el paciente (PCA), en donde un paciente puede administrarse analgesia opioide según requiera para el manejo del dolor. En dichos casos, puede ser útil la coadministración de las formulaciones provistas para prevenir los efectos secundarios adversos de la administración de opioides. En consecuencia, los kits de la invención pueden comprender una formulación para la administración de metilnaltrexona contenida dentro de un carrete para su uso junto con un dispositivo PCA.

En algunas formas de realización, una formulación de la invención puede ser útil junto con un recipiente de diluyente adecuado para el almacenamiento congelado, en donde una formulación se diluye en un diluyente adecuado, y se provee en un recipiente adecuado para el congelamiento. En algunas formas de realización, dichos recipientes congelados se pueden descongelar antes de la administración intravenosa de metilnaltrexona a un sujeto. En consecuencia, los kits de la invención pueden comprender una formulación para la administración de metilnaltrexona en un recipiente adecuado para el almacenamiento congelado, y el descongelamiento previo de la administración a un sujeto. En ciertas formas de realización, dicho recipiente es una bolsa intravenosa congelada.

Opcionalmente, un único recipiente puede comprender uno o más compartimientos para contener la formulación liofilizada y/o un adecuado portador acuoso para la dilución. En algunas formas de realización, un único recipiente puede ser adecuado para la modificación por lo que el recipiente puede recibir la modificación física para permitir la combinación de compartimientos y/o componentes de cada uno de los compartimientos. Por ejemplo, una lámina o bolsa de plástico pueden comprender dos o más compartimientos separados por un sello perforado que se puede romper a fin de

permitir la combinación del contenido de dos compartimientos individuales una vez que se genera la señal de ruptura del sello. En consecuencia, un embalaje o kit farmacéutico pueden comprender dichos recipientes de compartimientos múltiples que incluyen la formulación liofilizada y el solvente adecuado para la reconstitución y/o el adecuado portador acuoso para la dilución del reconstituyente. Opcionalmente, también se proveen instrucciones para el uso en dichos.

En algunas formas de realización, un kit farmacéutico comprende una formulación en un embalaje o recipiente de dilución en donde un mecanismo de intercambio sin aguja permite la combinación de la formulación y la solución isotónica para la preparación de la administración intravenosa. Por ejemplo, en ciertos ejemplos no limitantes, una formulación de la invención se puede utilizar junto con un sistema de recipiente diluyente MINIBAG® Plus (Baxter), o un sistema de recipiente diluyente ADD VANTAGE® (Hospira).

Opcionalmente, también se proveen instrucciones para el uso en dichos kits de la invención. Dichas instrucciones pueden proveer, generalmente, por ejemplo, instrucciones para la dosis y administración. En otras formas de realización, las instrucciones pueden proveer detalles adicionales relacionados con instrucciones especiales para recipientes y/o sistemas de administración particulares. Además, las instrucciones pueden proveer instrucciones especiales para el uso junto y/o en combinación con terapéuticas adicionales. En un ejemplo no limitante, se pueden usar las formulaciones de la invención junto con la administración de analgesia por opioides, que opcionalmente, comprende el uso de un dispositivo de analgesia controlado por el paciente (PCA). En consecuencia, las instrucciones de uso de las formulaciones provistas pueden comprender instrucciones para el uso junto con dispositivos PCA de administración.

A fin de comprender mejor la invención descrita en la presente se establecen los siguientes ejemplos. Se debe comprender que estos ejemplos solo tienen fines

ilustrativos y de ninguna manera se deben interpretar como limitantes a la presente invención.

EJEMPLIFICACIÓN

PARTE I: estabilidad de las formulaciones provistas

Ejemplo 1

Identificación y caracterización de productos de degradación de las formulaciones de metilnaltrexona.

Previamente, se demostraron al menos tres productos de degradación por análisis de HPLC en 20 mg/mL de solución fisiológica isotónica (identificados como picos RRT a aproximadamente 0,72, 0,89, y 1,48 cuando se analizaron los productos por HPLC). Ver, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente provisoria de los Estados Unidos N.º 20040266806A1, publicada el 30 de diciembre de 2004. Analizamos soluciones salinas de 20 mg/mL de metilnaltrexona para la producción de productos de degradación, y la identificación de los productos de degradación, además de la identificación de inhibidores de formación de diferentes productos de degradación. Hemos identificado y caracterizado productos de degradación que se acumular en ciertas soluciones de metilnaltrexona. En estos experimentos de degradación y en las formulaciones preparadas en los ejemplos, se usó R-N-metilnaltrexona con menos de 0,15 por ciento en peso de S-N-metilnaltrexona basado en el peso total de metilnaltrexona.

Para el análisis por HPLC se utilizaron dos (2) métodos diferentes a fin de obtener los datos establecidos en la presente. Estos métodos se resumen a continuación:

Método A:

Columna: Prodigy ODS-3 15 cm X 2,0 mm, partículas de 3 µm (Phenomenex)

Velocidad de flujo: 0,25 mL/min

Detección: UV, 280 nm

Fase móvil: concentración: isocrática: 75:25 (v/v) 0,1% TFA en Agua/Metanol

Fase móvil: pureza: gradiente como sigue:

Solvente A: 95:5 (v/v) 0,1% TFA en agua/metanol

Solvente B: 35:65 (v/v) 0,1% TFA en agua /metanol

Solvente de la muestra: 0,05M fosfato dibásico de sodio pH 6,8

Programa de gradiente:

<u>Tiempo</u> <u>(Min)</u>	<u>% de fase móvil A</u>
0	100
45	50
45,1	100
60	100

Temperatura de la columna: 50 °C

Método B: (pureza)

Columna: Prodigy ODS-3 15 cm X 4,6 mm, partículas de 3 µm (Phenomenex)

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Detección: UV, 280 nm

Fase móvil: Gradiente como sigue:

Solvente A: 95:5 (v/v) 0,1% TFA en agua/metanol

Solvente B: 25:75 (v/v) 0,1% TFA en agua/metanol

Solvente de la muestra: 0,05 M fosfato dibásico de sodio pH 6,8

Programa de gradiente:

<u>Tiempo</u> <u>(Min)</u>	<u>% de fase móvil A</u>
0	100
45	50

45,1	100
60	100

Método B: (concentración)

Columna: Prodigy ODS-3 15 cm X 4,6 mm, partículas de 3 µm (Phenomenex)

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Detección: UV, 280 nm

Fase móvil: Gradiente como sigue:

Solvente A: 95:5 (v/v) 0,1% TFA en agua/metanol

Solvente B: 25:75 (v/v) 0,1% TFA en agua/metanol

Solvente de la muestra: 0,05 M fosfato dibásico de sodio pH 6,8

Programa de gradiente:

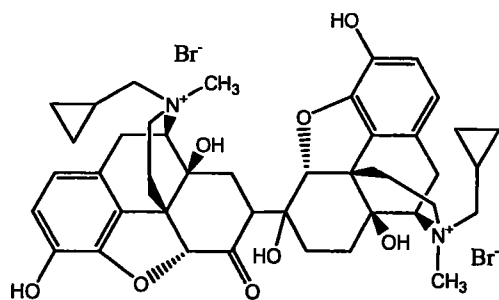
<u>Tiempo</u> <u>(Min)</u>	<u>% de fase móvil A</u>
0	95
1,0	85
12,0	50
15,0	95
20,0	95

Los siguientes compuestos se identificaron en estudios de estabilidad mediante análisis por HPLC (Método A) de muestras en las condiciones de almacenamiento indicadas, y, a menos que se indique otra cosa, tuvieron los siguientes tiempos de retención relativos asociados:

Bromuro de metilnaltrexona RRT 1,00

dímero aldol

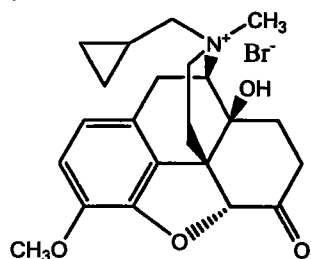
RRT 1,77



O-metil metilnaltrexona

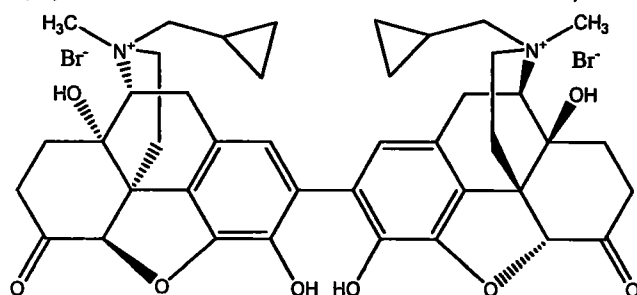
RRT 1,66

(metobromuro de 3-metioxi naltrexona)



2,2,bis-metilnaltrexona

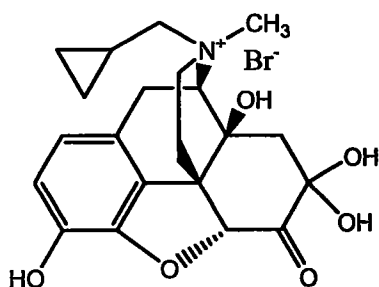
RRT 1,55



Naltrexona base, S-metilnaltrexona, y O-metil metilnaltrexona son compuestos hallados en las muestras de producción iniciales. Otras impurezas/productos de degradación formados e identificados en las formulaciones de metilnaltrexona incluyen 8-cetobromuro de metilnaltrexona (RRT 0,49), el dímero aldol (RRT 1,77), O-metil metilnaltrexona (RRT 1,66), y 2,2 bis-metilnaltrexona (RRT 1,55), además de otros productos de degradación que resultan en un tiempo de retención relativo de 0,67, 0,79 y 2,26.

Cada uno de los tres productos de degradación adicionales se identificó por análisis por RMN tras el aislamiento de los eluidos de columna, y se caracterizaron tal como se describió en la presente. El producto de degradación 0,67 se identificó como 7-dihidroxi metilnaltrexona; el producto de degradación 0,79 se identificó como la 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 producto de degradación 2,26 se identificó como producto de eliminación de Hoffman (ver los siguientes nombres, tiempos de retención relativos y la estructura asociada de los compuestos; ver también la Figura 4).

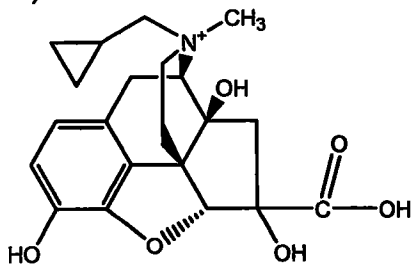
7-Dihidroxi metilnaltrexona RRT 0,67



Producto de contracción de anillo

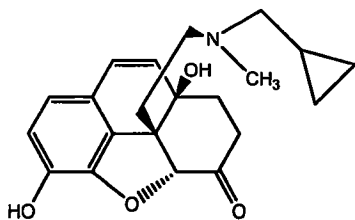
RRT 0,79

((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



Los resultados de estudios de estabilidad de las tablas establecidas en los siguientes ejemplos demuestran los niveles resultantes de cada uno de los productos de degradación identificados en las muestras mediante análisis por HPLC. Los procedimientos de las pruebas de estabilidad usados en los siguientes ejemplos incluyen estudios estándar de estabilidad farmacéutica de acuerdo con las pautas de ICH, en condiciones de 25 °C/60% de humedad relativa, 40 °C/65% de humedad relativa, y/o 70 °C. La **Figura 4** muestra tres de los principales productos de degradación, y los mecanismos propuestos asociados para catálisis de la formación y/o métodos de inhibición de la formación identificados y descritos en los ejemplos siguientes.

Un experto en la técnica apreciará que modificaciones menores del método por HPLC o la preparación de la muestra pueden causar cambios de RRT. En consecuencia se apreciará que los valores de RRT informados en la presente variarán según los valores informados en la presente según las condiciones reales.

Ejemplo 2

Inhibición de degradación mediada por calcio o metales de las formulaciones de metilnaltrexona.

Inhibición de formación de 2,2'bis metilnaltrexona catalizada por metales. Hallamos que Fe^{3+} facilita la degradación de bromuro de metilnaltrexona en solución, para dar la formación del producto de degradación 2,2'bis metilnaltrexona. Hallamos por análisis HPLC (Método B) que el producto de degradación 2,2'bis metilnaltrexona da por resultado un pico con RRT de aproximadamente 1,55. Fe^{3+} es un ion que puede ingresar a la formulación líquida por diversas fuentes. Por ejemplo, por lixiviación de

equipos de proceso de acero inoxidable, agujas de jeringas, tapones y viales ambarinos. EDTA, como agente quelante metálico secuestra el Fe^{3+} disponible en la solución, y previene la catálisis de las reacciones catalizadas por metal no deseadas. Las soluciones de metilnaltrexona se prepararon en 0,9% de NaCl, en presencia de hierro y diversas concentraciones de EDTA de sodio y EDTA cálcico. El EDTA sódico usado en todo el experimento es EDTA disódico dihidrato, y los términos EDTA sódico, EDTA disódico dihidrato y NaEDTA se usan indistintamente. En todo el experimento el EDTA cálcico usado es EDTA cálcico disódico, y los términos EDTA cálcico, EDTA cálcico disódico y CaEDTA se usan indistintamente. La formación de 2,2'bis metilnaltrexona se evaluó a temperatura ambiente además de 40 °C. La adición de solución de EDTA sódico o cálcico solución fue efectiva para inhibir la formación del producto de degradación 2,2'bis metilnaltrexona. ver **Figura 1A** y **Figura 1B**. En consecuencia, la acción quelante facilita la estabilidad de bromuro de metilnaltrexona en solución a temperatura ambiente.

Inhibición de formación de 7-dihidroxi-metilnaltrexona catalizada por metales. Hallamos que EDTA inhibe la formación catalizada por metal de un producto de degradación de 7-dihidroxi-metilnaltrexona en solución de metilnaltrexona. Hallamos por análisis HPLC (Método B) que el producto de degradación de pico 0,67 es la presencia de 7-dihidroxi metilnaltrexona. Las soluciones de metilnaltrexona se prepararon en 0,9% de NaCl, en presencia de hierro y diversas concentraciones de EDTA. Se evaluó la formación de 7-dihidroxi metilnaltrexona. La adición de cualquier solución de EDTA fue efectiva para inhibir la formación del producto de degradación 7-dihidroxi metilnaltrexona. Ver Tabla 1.

TABLA 1: Superficie bajo el pico de RRT del producto de degradación 0,67 de 20 mg/ml MNTX a temperatura ambiente en presencia de 1 mm Fe^{3+}

Nombre de la muestra	Inicial	1 hora	2 horas	3 horas	4 horas
MNTX+1mmFe+3	0,7 (0,017%)	0,7 (0,019%)	0,99 (0,024%)	1,16 (0,028%)	1,42 (0,035%)
MNTX+0,25mmEDTA+1mm Fe+3	0	0,72 (0,018%)	0,88 (0,019%)	0,9 (0,022%)	1,2 (0,029%)
MNTX+0,5mmEDTA+1mm Fe+3	0	0,6 (0,015%)	0,87 (0,02%)	0,95 (0,023%)	1,19 (0,029%)
MNTX+0,75mmEDTA+1mm Fe+3	0	0,58 (0,014%)	0,62 (0,013%)	0,75 (0,018%)	0,81 (0,02%)
MNTX+1mmEDTA+1mm Fe+3	0	0,46 (0,011%)	0,57 (0,012%)	0,68 (0,016%)	0,68 (0,016%)

Hallamos que el agente quelante de Ca^{2+} provee inhibición adicional de la formación de un producto de degradación 7-dihidroxi-metilnaltrexona comparado con agente quelante Na^{2+} . Las soluciones de metilnaltrexona se prepararon en 0,9% NaCl, en presencia de hierro y diversas concentraciones de EDTA sódico y EDTA cálcico. Se evaluó la formación de 7-dihidroxi-metilnaltrexona a temperatura ambiente además de 40 °C. La adición de solución de EDTA cálcico fue muy efectiva para inhibir la formación del producto de degradación 7-dihidroxi-metilnaltrexona a ambas temperaturas. Ver **Figura 2A** y **Figura 2B**. El uso de calcio facilita la estabilidad de bromuro de metilnaltrexona en solución a temperatura ambiente. Además, el

almacenamiento a largo plazo de la solución a cualquier temperatura ambiente o 40 °C./75% de humedad relativa también demostró la estabilización e inhibición de formación del producto de degradación 7-dihidroxi metilnaltrexona en presencia de EDTA cálcico. Tras un mes a temperatura ambiente, la producción resultante de 7-dihidroxi-metilnaltrexona se redujo de 0,34% a 0,11% en presencia de EDTA cálcico. Además, a 40 °C/75% RH, el producto de degradación se redujo de 0,64% en solución fisiológica sola a 0,14% en la muestra que contiene EDTA cálcico. Ver **Figura 2C** y **Figura 2D**.

Preparación de una formulación mejorada a temperatura ambiente de metilnaltrexona.

Nuestros resultados demostraron una formulación de metilnaltrexona que comprende una solución salina de compuesto activo más sal de calcio-agente quelante que resulta en la formulación con mejores características de estabilidad a temperatura ambiente. La preparación de dichas formulaciones mejoradas comprende el uso de los siguientes ejemplos de componentes:

Activo	Bromuro de metilnaltrexona	(5 a 40 mg)
Agente quelante	EDTA cálcico	(0,05 a 1,5 mg)
Vehículo de provisión isotónico		0,9% solución
fisiológica normal	(1 a 1,25 mL)	

Para un llenado de 0,6 mL o 1,25 mL, se disolvieron 20 o 30 mg de bromuro de metilnaltrexona en 0,9% cloruro de sodio; y 0,24 mg o 0,5 mg de EDTA cálcico se disolvieron también en la solución. Se prepararon las soluciones resultantes y se esterilizaron por filtración en condiciones ambiente, y se llenaron las formulaciones obtenidas en viales de vidrio claro, ampollas, jeringa o auto-dispensadores.

TABLA 2 Formulación

INGREDIENTES	0,6 mL/VIAL	1,25 mL/VIAL
Bromuro de metilnaltrexona	20 mg	30 mg

00075 25

EDTA cálcico, NF	0,24 mg	0,5 mg
Cloruro de sodio	0,65 %	0,65 %

Ejemplo 3

Inhibición de degradación dependiente de pH de las formulaciones de metilnaltrexona

Inhibición de formación de productos de degradación de metilnaltrexona influida por pH.

Hallamos que en presencia de Ca^{2+} y EDTA, la degradación de bromuro de metilnaltrexona en solución ocurre en condiciones de cierta estabilidad, con formación de un producto de degradación 3-metilnaltrexona. Hallamos por análisis de HPLC (Método B) que el producto de degradación produce un pico con RRT de aproximadamente 0,79. La identificación y la producción del producto de degradación 0,79 se describe en la solicitud de patente provisoria de los Estados Unidos 60/835.687, presentada el 4 de agosto de 2006, junto con la presente solicitud, cuyos contenidos se incorporan a la presente en su totalidad por referencia.

La formación del producto de degradación 0,79 de metilnaltrexona era inferior a temperatura ambiente en la formulación de CaEDTA descrita en el Ejemplo 2 anterior comparado con metilnaltrexona refrigerada en solución salina. La solución de metilnaltrexona descrita en el Ejemplo 2 que contiene CaEDTA se comparó con un control de solución refrigerada de metilnaltrexona en solución salina y formulaciones evaluadas para la producción de formación de producto de degradación 0,79 (CaEDTA 0,03% a temperatura ambiente vs. control salino refrigerado a 0,06%). Ver **Figura 3A** y **Figura 3B**. El uso de EDTA cálcico parece facilitar la producción del producto de degradación 0,79 en condiciones de estabilidad acelerados, sin embargo se halló a 40 °C/75% RH que el producto de degradación 0,79 aumenta respecto del control 0,19% a

0,38% en presencia de CaEDTA. Además, el pico RRT de producto de degradación 0,79 aumenta de 0,03% a temperatura ambiente a 0,4% a 40 °C/75% RH en 1 mes. En consecuencia, si bien la formulación descrita antes en el Ejemplo 2 controla los productos de degradación RRT 0,67 y RRT 1,55, el producto de degradación que aparece a RRT 0,79 se mantiene en condiciones de estabilidad aceleradas de 40 °C/75% RH.

Hallamos que la reducción de pH además de la presencia de glicina causaban estabilización del producto de degradación 0,79. La Tabla 4 resume la estabilidad de la formulación sin control de 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 apenas unos pocos días RRT 0,79 supera el 1,0%. Cada uno de los picos obtenidos en HPLC se representa en la tabla. Para los productos identificados por los picos: RRT 0,89 representa S-MNTX; RRT 1,17 representa naltrexona base; RRT 1,55 representa 2,2 bis metilnaltrexona; RRT 1,66 representa O-metil-metilnaltrexona; RRT 1,77 representa formación de dímero aldol; y RRT 2,26 representa formación de producto de degradación por eliminación de Hoffman. BRL= por debajo del límite detectable.

Analizamos si el producto de degradación 0,79 depende de pH, y el rango óptimo de pH para una solución. La Tabla 5 resume la estabilidad de las soluciones preparadas. Además, 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. Hallamos que a medida que se añade glicina HCl a la solución, la cantidad de producto de degradación a RRT 0,79 formada se reduce mucho y confirma la estabilidad de la formulación respecto de RRT 0,79 estabilizada por la presencia de glicina. Ver Tablas 5 y 6.

TABLA 4 –Datos de estabilidad de MNTX 12 mg/vial, 0,28 mg/vial CaEDTA y 0,65% Cloruro de sodio pH(5,6) a 70 °C

	Inicial	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	Total
	(mg)	0,38	0,49	0,67	0,79	0,89	1,17	1,55	1,66	1,77	1,89	1,96	2,01	2,26	
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

TABLA 5: Estabilidad de la formulación MNTX 20 mg/ml , 0,4 mg/ml CaEDTA, 0,65% Cloruro de sodio con pH ajustado con Glicina HCl

	Inicial	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	Total
	(mg)	0,38	0,49	0,67	0,79	0,89	1,17	1,55	1,66	1,77	1,89	1,96	2,01	2,26	
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% 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

Tabla 5 cont.

pH 3,5 a 40 °C/75% 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
30	20,1	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,12	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,12
pH 4 a 40 °C/75% Humedad relativa															
Inicial	20,0	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	0,11	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,11
21	20,1	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	0,11	0,06	BRL	BRL	BRL	BRL	0,17

Tabla 6: Estabilidad de formulación MNTX 20 mg/ml, 0,4 mg/ml CaEDTA, 0,65% Cloruro de sodio con pH ajustado con Glicina HCl

	Inicial	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	Total
	(mg)	0,38	0,49	0,67	0,79	0,89	1,17	1,55	1,66	1,77	1,89	1,96	2,01	2,26	
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 70 °C															
Tiempo y días	19,8	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,11	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,11
Inicial	(100)														
10	19,6	BRL	BRL	0,04	0,04	BRL	BRL	BRL	0,12	BRL	BRL	BRL	BRL	0,06	0,12
	(99)														
14		BRL	BRL	0,07	0,05	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	0,12	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,12
5	20,2 (101,5)	BRL	BRL	0,06	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	0,12	BRL	BRL	BRL	BRL	0,11	0,38
12	20,2	BRL	BRL	0,06	0,15	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	0,12	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,12
10	19,9 (99,5)	BRL	BRL	0,05	0,21	BRL	BRL	BRL	0,13	BRL	BRL	BRL	BRL	0,23	0,39
14		BRL	BRL	0,04	0,27	BRL	BRL	BRL	0,13	BRL	BRL	BRL	BRL	0,28	0,72

Preparación de una formulación ajustada a pH, mejorada a temperatura ambiente.

En Tabla 7 y Tabla 8 siguientes se enumeran formulaciones desarrolladas que contienen glicina HCl, incluso una etapa de ajuste de pH en el proceso, en donde el rango de pH es 3,4 - 3,6 con un blanco de pH 3,5. Sin limitaciones teóricas, esto se basa en el concepto de que mientras el pH 3,0 es estable, la cantidad de irritación y picazón en el sitio de inyección sería indeseable. Además, a pH 4,0, comienza a formarse el producto de degradación RRT 0,79. Glicina HCl se usa comúnmente en formulaciones subcutáneas para el ajuste de pH, y es menos propenso a causar picazón en el sitio de inyección como consecuencia del uso de buffer 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 contiene metilnaltrexona con CaEDTA y 0,3 mg/mL glicina HCl con pH ajustado a 3,4 –

3,6 inhibe la formación de RRT 1,55 y reduce en gran medida la formación de los productos de degradación RRT 0,67 y RRT 0,79. Una formulación líquida a temperatura ambiente que consiste en metilnaltrexona, CaEDTA, 0,65% NaCl, 0,3 mg/mL glicina HCl con pH a 3,5 se puede desarrollar como formulación para administración subcutánea o administración intravenosa.

La preparación de dichas formulaciones mejoradas comprende el uso de los siguientes ejemplos de componentes:

Activo	Bromuro de metilnaltrexona	(5 a 40 mg)
Agente quelante	EDTA cálcico	(0,05 a 1,5)
Vehículo de provisión isotónico		0,65% solución
salina normal	(0,5 a 1,75 mL)	
estabilizante	glicina HCl	0,3 mg/mL
		pH 3,4 –3,6
C.s.p 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 cálcico disódico dihidrato, NF	0,24 mg	0,0,32 mg	0,4 mg/mL
Cloruro de sodio	3,9 mg	5,20 mg	6,5 mg/mL
Glicina HCL	0,18 mg	0,0,24 mg	0,3 mg/mL
	pH 3,5	pH 3,5	pH 3,5
Agua para inyección, USP	c.s.p. 0,6	c.s.p. 0,8	

Vial de vidrio de 3 mL West flint con tapón de 13 mm West 4432/50 Fluorotec y tapa azul West 13 FO CS TE 3769.

Por ejemplo, para la preparación de 12 mg/Vial, 12 mg de bromuro de metilnaltrexona y 3,9 mg cloruro de sodio se disolvieron en agua para inyección; luego se añadieron 0,24 mg de EDTA cálcico y se disolvieron hasta llevar la solución final a volumen fila de llenado de 0,6mL. Se ajustó el pH con Glicina HCl a entre 3,4 - 3,6, con óptimo pH 3,5. Se preparó la solución obtenida, y se filtró por filtros de 0,45 y 0,22 micrón PVDF. La solución obtenida se llenó en viales de vidrio claro en condiciones de bajo oxígeno. Se puede usar cualquier recipiente adecuado, incluso viales, ampollas, jeringas o autodispensadores. Las preparaciones obtenidas se almacenan a temperatura ambiente o inferior, sin congelar. La formulación obtenida se puede usar para administración parenteral, para administración subcutánea o para aplicaciones de administración intravenosa. Ver Tabla 7.

De modo similar, se pueden adaptar los niveles de ingredientes hasta un volumen final de llenado de 0,8 (o cualquier volumen final preferido) para obtener las mismas concentraciones. Ver Tabla 7.

TABLA 8 Formulación

INGREDIENTES	12 Mg/VIAL ^A	16 Mg/VIAL ^A	
Bromuro de metilnaltrexona	12 mg	16 mg	10 mg/mL
EDTA cálcico disódico dihidrato, 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,	C.S.P. 1,2	C.S.P. 1,6
USP		

Vial de vidrio de 3mL West flint con tapón de 13 mm West 4432/50 Fluorotec y tapa azul West 13 FO CS TE 3769.

En un ejemplo de formulación alternativa, para 12 mg/Vial, se disolvieron 12 mg de bromuro de metilnaltrexona y 3,9 mg cloruro de sodio en agua para inyección; luego se añadieron 0,24 mg de EDTA cálcico y se disolvió y se llevó la solución final hasta volumen de llenado final de 1,2 mL. Se ajustó el pH con Glicina HCl entre 3,4 - 3,6, óptimo pH 3,5. Se preparó la solución obtenida, y se filtró por filtros de 0,45 y 0,22 micrones PVDF. La solución obtenida se llenó en viales de vidrio claro en condiciones bajas de oxígeno. Se puede usar cualquier recipiente adecuado, incluso viales, ampollas, jeringas o autodispensadores. Las preparaciones obtenidas se almacenan a temperatura ambiente o inferior, sin congelar. La formulación obtenida se puede usar para administración parenteral, para administración subcutánea o para aplicaciones de administración intravenosa. Ver Tabla 8.

De modo similar, se pueden adaptar los niveles de ingredientes hasta un volumen final de llenado de 1,6 (o cualquier volumen final preferido) para obtener las mismas concentraciones. Ver Tabla 8.

Ejemplo 4

Comparación y evaluación de compatibilidad de buffer

Evaluación de estabilidad de solución buffer fosfato. También se evaluaron diferentes buffer para determinar la compatibilidad y si diversas condiciones podrían dar mayor estabilidad a las soluciones de metilnaltrexona. Tabla 9 y Tabla 10 muestran los resultados (Método HPLC A) de la formación total del producto de degradación en el tiempo en soluciones de metilnaltrexona preparadas en solución de fosfato (Tabla 9), y

03083 03

solución de glicina (Tabla 10). Hallamos que a pH 7, glicina provee mejores características de estabilidad de las muestras que fosfato.

Tabla 9: Estabilidad de MNTX en pH 7, 0,02M de solución de fosfato*

Condición	Tiempo transcurrido	Concentración(mg/ml)	% Inicial	Total Impurezas (% Área total)	pH de Formulación	Aspecto y Descripción
Temperatura ambiente	Tiempo 0	0,988	100	0,025	7,09	Solución límpida Incolora
	1 día	0,988	100	0,134	7,12	Solución límpida Incolora
	2 días	0,996	100,8	0,262	7,11	Solución límpida Incolora
	6 días	0,999	101,1	0,786	7,14	Solución límpida Incolora
	9 días	0,999	101,1	1,25	7,14	Solución límpida Incolora
	14 días	0,988	100,0	1,561	7,14	Solución límpida Incolora
	21 días	0,971	98,3	2,07	7,09	Solución límpida Incolora
40 °C	Tiempo 0	1,092	100	0,06	7,08	Solución límpida Incolora
	1 día	1,069	97,9	0,471	7,15	Solución límpida Incolora
	2 días	1,066	97,6	1,771	7,36	Solución límpida Incolora

	6 días	1,043	95,5	4,297	7,12	Solución límpida incolora
	9 días	1,027	94,0	5,648	7,11	Solución límpida incolora
	14 días	1,006	92,1	8,3	7,09	Solución límpida muy ligeramente amarilla.
	21 días	0,973	89,1	11,613	7,08	Solución límpida muy ligeramente amarilla.
60 °C	Tiempo 0	1,092	100	0,06	7,08	Solución límpida incolora
	1 día	1,028	94,1	6,109	7,12	Solución límpida incolora
	2 días	0,991	90,8	10,291	7,17	Solución límpida incolora
	6 días	0,877	80,3	22,512	7,08	Solución límpida incolora
	9 días	0,806	73,8	28,351	7,06	Solución límpida amarilla
	14 días	0,726	66,5	35,59	7,04	Solución límpida amarilla
	21 días	0,745	68,2	42,23	6,94	Solución límpida amarilla

* Buffer fosfato: KH_2PO_4 y Na_2HPO_4

Tabla 10 Estabilidad de MNTX en pH 7, 0,02 M solución de Glicina*

Condición	Tiempo transcurrido	Concentración(mg/ml)	% Inicial	Total Impurezas (% Área total)	pH de Formulación	Aspecto y Descripción
Temperatura ambiente	tiempo 0	0,993	100	0,11	7,06	Solución límpida ligeramente amarillenta
	1 día	0,993	100	0,076	6,91	Solución límpida incolora
	2 días	0,994	100,1	0,14	7,11	Solución límpida incolora
	6 días	0,987	99,4	0,302	7,37	Ligero precipitado en el fondo
	9 días	1,005	101,2	0,425	7,99	Ligera turbidez en el fondo
	14 días	0,998	100,5	0,32	7,21	Ligera turbidez en el fondo
	21 días	0,989	99,6	0,62	7,16	Solución límpida incolora
40 °C	Tiempo 0	1,051	100	0,097	7,15	Solución límpida incolora
	1 día	1,04	99,0	0,403	7,53	Solución límpida incolora
	2 días	1,039	98,9	0,379	7,69	Solución límpida incolora

	6 días	1,043	99,2	0,468	7,50	Solución límpida incolora
	9 días	1,039	98,9	0,669	7,16	Solución límpida incolora
	14 días	1,036	98,6	0,74	7,55	Solución límpida incolora
	21 días	1,01	96,1	0,975	7,26	Solución límpida incolora
60 °C	tiempo 0	1,051	100	0,097	7,15	Solución límpida incolora
	1 día	1,032	98,2	1,046	7,20	Solución límpida incolora
	2 días	1,032	98,2	1,757	7,27	Solución límpida incolora
	6 días	1,002	95,3	4,043	6,98	Solución límpida incolora
	9 días	0,977	93,0	5,294	6,95	Solución límpida ligeramente amarilla
	14 días	0,959	91,2	6,51	6,94	Solución límpida ligeramente amarilla
	21 días	0,937	89,2	9,122	6,37	Solución límpida ligeramente amarilla

* Buffer glicina: Glicina y NaOH

Preparación de una formulación de metilnaltrexona que comprende EDTA sódico y buffer citrato. Se han descrito formulaciones de metilnaltrexona que consisten en metilnaltrexona, EDTA sódico y cloruro de sodio en buffer citrato (ver solicitud de publicación de patente de los Estados Unidos US2004/0266806A1, publicada el 30 de diciembre de 2004). Preparamos soluciones que comprenden los mismos componentes para estudios de comparación de estabilidad con nuestras presentes formulaciones.

Se prepararon formulaciones que contienen 20 mg/mL de bromuro de metilnaltrexona en A-0,7 mg/mL NaEDTA / pH 3,5 ajustado con buffer citrato; y B- 0,4 mg/mL CaEDTA / 0,65% NaCl / pH 3,5 ajustado con buffer glicina. Cada una de las formulaciones se evaluó en el tiempo por la presencia de formación de producto de degradación, los resultados se muestran en la Tabla 11.

Se prepararon formulaciones que contienen 5 mg/mL bromuro de metilnaltrexona (12 mg/vial o 24 mg/vial) tal como se describió en el **Ejemplo 12**, siguiente. Cada una de las formulaciones se evaluó en el tiempo por la presencia de formación de producto de degradación, los resultados se muestran en la Tabla 12.

En condiciones de estabilidad agresivas, las soluciones que contienen EDTA sódico, incluso niveles elevados de EDTA sódico, el producto de degradación 0,67 y 0,79 comienzan a aumentar. Se cree que las formulaciones y los métodos provistos en la presente para la producción de soluciones de metilnaltrexona proveerán composiciones que retienen la estabilidad y mantienen niveles aceptables de producto de degradación en periodos prolongados.

TABLA 11 Comparaciones de estabilidad de formulación 20 mg/mL

metilnaltrexona

TABLA 11A. Datos de estabilidad data para formulación líquida que contiene 20 mg/ml MNTX, 0,7 mg/ml NaEDTA 0,4% Cloruro de sodio y pH 3,5 ajustado con buffer citrato (HPLC Método B)

	Inicial	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	Total
	(mg)	0,38	0,49	0,67	0,79	0,89	1,17	1,55	1,66	1,77	1,89	1,96	2,01	2,26	
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	20,1	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,11	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,11
Temperatura ambiente															
Tiempo y días															
7	20,2	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	0,11	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,11
30	20,1	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,12	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,12
40 °C/75% Humedad relativa															
7	20,1	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,12	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,12
14	20,2	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,12	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,12
30	20,0	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,12	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,12
70 °C															
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 data para formulación líquida de 20 mg/ml MNTX, 0,4 mg/ml CaEDTA y 0,65% Cloruro de sodio con pH 3,5 ajustado con Glicina Hidrocloruro (HPLC Método B)

	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 3,5 a Temperatura ambiente															
Tiempo y días															
Inicial	20,2	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	0,11
14	20,1	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	0,11	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,11
pH 3,5 a 40 °C/75% 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
30	20,1	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	0,12	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,12
5	20,2	BRL	BRL	0,06	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	0,12	BRL	BRL	BRL	BRL	0,11	0,38

12	19,9	BRL	BRL	0,06	0,15	BRL	BRL	BRL	0,11	0,06	BRL	BRL	BRL	0,18	0,56
----	------	-----	-----	------	------	-----	-----	-----	------	------	-----	-----	-----	------	------

Tabla 11C-1: Datos de estabilidad para Bromuro de metilnaltrexona, 20 mg/mL Inyección, Formulación con CaEDTA

Tiempo de almacenamiento		Descripción De Solución reconstituida	concentración	pH	Contenido de Edetato de calcio Disódico
Especificación		Solución límpida, incolora a amarillo pálido, esencialmente libre de partículas visibles	90,0 - 110,0 % LC	3,0 - 5,0	0,36 - 0,44 mg/mL
Método		HPLC Método A	L28228-147	USP <791>	L34449-051
Inicial		Conforme	98,2, 97,2, 97,6	3,7, 3,6	
25 °C/60% RH	1 Mes	Sin cambio	99,0	3,6, 3,5	0,41
	3 Meses	Sin cambio	99,1	3,6, 3,6	0,41
	6 Meses	Sin cambio	100,3	3,4, 3,4	0,41
	9 Meses	Sin cambio	99,2	3,4, 3,4	0,41
30 °C/75% RH	1 Mes	Sin cambio	99,0	3,5, 3,5	NT
	3 Meses	Sin cambio	100,1	3,5, 3,5	0,39
	6 Meses	Sin cambio	100,9	3,4, 3,4	0,40
	9 Meses	Sin cambio	97,8 ²	3,4, 3,4	0,40
40 °C/75% RH Invertido	1 Mes	Sin cambio	99,1	3,6, 3,6	NT
	3 Meses	Sin cambio	100,1	3,6, 3,5	0,40
	6 Meses	Sin cambio	99,9	3,5, 3,5	0,39
40 °C/75% RH	1 Mes	Sin cambio	99,6	3,5, 3,5	NT

Tabla 11C-2: datos de estabilidad de Bromuro de metilnaltrexona, 20 mg/mL para inyección, Formulación CaEDTA, (Cont.)

		Degradación/Impurezas (HPLC Método A)											
Tiempo de Almacenamiento		RRT 0,49	RRT 0,89	7-Dihidroxi MNTX	S-MNTX	Contracción de anillo	Naltrexona Base	2, 2'-b/s MNTX	O-Metil MNTX	Dímero Aldol	Degradación de Hofmann	No especificado (no Identificado) Producto de degradación	Total Productos de degradación/ 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	0,06	BRL	BRL	BRL	BRL
25 °C/ 60% RH	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	BRL
	6 meses	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,06	BRL	BRL	BRL	BRL
	9 meses	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,08	BRL	BRL	BRL	BRL
30 °C/ 75% RH	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

2002

	9 meses	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,06	BRL	BRL	BRL	BRL
40 °C/	1 Mes	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,07	BRL	BRL	BRL	BRL
75% RH	3 meses	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,07	BRL	BRL	BRL	BRL
Invertido	6 meses	BRL	BRL	0,07	BRL	BRL	BRL	BRL	0,06	BRL	BRL	BRL	0,1
40 °C/	1 Mes	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,07	BRL	BRL	BRL	BRL
75% RH	3 meses	BRL	BRL	0,06	BRL	BRL	BRL	BRL	0,07	BRL	BRL	BRL	0,1
Parado	6 meses	BRL	BRL	0,07	BRL	BRL	BRL	BRL	0,06	BRL	BRL	BRL	0,1

Tabla 11C-3 : datos de estabilidad Data para Bromuro de metilnaltrexona, 20 mg/mL para inyección, Formulación CaEDTA, (Cont)

	Degradación/Impurezas											
Tiempo de almacenamiento	RRT 0,49	RRT 0,89	7-Dihidroxi MNTX	S-MNTX	Contracción de anillo	Naltrexona Base ^b	2, 2'-b/s MNTX	O-Metil ^b MNTX	Dímero aldol	Degradación de Hofmann	No especificado (no Identificado)Producto de degradación	Total Productos de degradación/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
Método	HPLC Método A											

6/8/2022

Estudio de luz	Expuesto	BRL	2,13°	BRL	BRL	BRL	BRL	0,56 °	0,06°	BRL	BRL	0,21 ^d (RRT1,69), 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 (RRT2,01), 0,14 (RRT 2,03)	4,4 °
	Embalado	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,06	BRL	BRL	BRL	BRL

BRL= Debajo de límite de información (0,05%); NT= No estudiado ; NMT= No superior a; RRT= Tiempo de retención relativa; FIO = Solo para información.

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

b. Impurezas de proceso halladas en la sustancia farmacológica. Estudiado solo para información.

c. Debido a la sensibilidad a la luz del producto no es inesperado este resultado.

d. El producto de degradación inespecífico a RRT 1,69 coeluye con la impureza del proceso metobromuro de O-metilnaltrexona. El producto de degradación total informado a RRT 1,69 es 0,27% del cual 0,06% es impureza de proceso metobromuro de O-metilnaltrexona y 0,21% es el producto de degradación/impureza no especificado.

bb 30000 94

0005 05

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) IV Solución para Inyección, Formulación CaEDTA

Tiempo de almacenamiento		Concentración	pH	Contenido de Edetato de calcio disódico
Especificación		90,0 - 110,0 % LC	3,0 - 5,0	0,09 0,11g/mL
Método		HPLC Método A	USP <791>	L34449-051
Inicial		98,9, 98,3, 98,8	3,6, 3,6	0,094
25 °C/60% RH 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% RH 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% RH 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

Tabla 12A-2: datos de estabilidad para Bromuro de metilnaltrexona, 5 mg/mL(12 mg/vial) IV Solución para Inyección, Formulación CaEDTA, (Cont)

		Degradación/Impurezas											
Tiempo de almacenamiento		RRT 0,49	RRT 0,89	7-Dihidroxi MNTX	S-MNTX	Contracción de anillo	Naltrexona Base	2, 2'-b/s MNTX	O-Metil MNTX	Dímero aldol	Degradación de Hofmann	No especificado (no Identificado) Producto de degradación	Total Productos de degradación/ 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
		HPLC Método A											
Incial		BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,06	BRL	BRL	BRL	BRL
25 °C/ 60% RH Invertido	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	BRL
	6 meses	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,06	BRL	BRL	BRL	BRL
30 °C/ 75% RH Invertido	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

20000

47

40 °C/ 75% RH Invertido	1 Mes	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,07	BRL	BRL	BRL	BRL
	3 meses	BRL	BRL	0,06	BRL	BRL	BRL	BRL	0,07	BRL	BRL	BRL	0,06
	6 meses	BRL	BRL	0,07	BRL	BRL	BRL	BRL	0,06	BRL	BRL	BRL	0,07
Estudio de luz	Expuesto	BRL	2,97	0,22	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
	Embalado	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,07	BRL	BRL	BRL	BRL

BRL=Debajo de límite de Información (0,05%)

NT=No estudiado

NMT=No superior a

RRT=Tiempo de retención relativa FIO = Solo para Información.

80000

46

00009 97

Tabla 12B-1: Datos de estabilidad para Bromuro de metilnaltrexona, 5 mg/mL(24mgvial) IV Solución
para Inyección, CaEDTA esterilizado al final

Tiempo de almacenamiento		Concentración	pH	Contenido de Edetato de calcio disódico
Especificación		90,0 - 110,0 % LC	3,0 - 5,0	0,09 0,11g/mL
Método		HPLC Método A	USP <791>	L34449-051
Inicial		99,4, 99,7, 99,7	3,6, 3,7	0,093
25 °C/60% RH 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% RH 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% RH 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
	Embalado	99,6	3,7, 3,7	0,090

Tabla 12B-2: datos de estabilidad para Bromuro de metilnaltrexona, 5 mg/mL(24mg/vial) IV Solución para Inyección, CaEDTA esterilizado al final (Cont)

		Degradación/Impurezas											
Tiempo de almacenamiento		RRT 0,49	RRT 0,89	7-Dihidroxi MNTX	S-MNTX	Contracción de anillo	Naltrexona Base	2, 2'-bis MNTX	O-Metil MNTX	Dímero aldol	Degradación de Hofmann	No especificado (no identificado)Producto de degradación	Total Productos de degradación/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
		HPLC Método A											
Inicial		BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,07	BRL	BRL	BRL	BRL
25 °C/ 60% RH Invertido	1 Mes	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,06	BRL	BRL	BRL	BRL
	3 Mes	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,07	BRL	BRL	BRL	BRL
	6 Mes	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,07	BRL	BRL	BRL	BRL
30 °C/ 75% RH Invertido	1 Mes	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,07	BRL	BRL	BRL	BRL
	3 Mes	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,07	BRL	BRL	BRL	BRL
	6 Mes	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,06	BRL	BRL	BRL	BRL

007.00

40 °C/	1 Mes	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,06	BRL	BRL	BRL	BRL
75% RH	3 Mes	BRL	BRL	0,06	BRL	BRL	BRL	BRL	0,07	BRL	BRL	BRL	0,06
Invertido	6 Mes	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	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
	Embalad o	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,07	BRL	BRL	BRL	BRL

BRL=Debajo de límite de información (0,05%); NT=No estudiado

NMT=No superior a; RRT=Tiempo de retención relativa; FIO = Solo para información.

10700

161

**Tabla 12C-1: Datos de estabilidad para Bromuro de metilnaltrexona, 5 mg/mL(24mgvial) IV Solución
para inyección, Formulación CaEDTA**

Tiempo de almacenamiento		Concentración	pH	Contenido de Edetato de calcio disódico
Especificación		90,0 - 110,0 % LC	3,0 - 5,0	0,09 0,11g/mL
Método		HPLC Método A	USP <791>	L34449-051
Inicial		99,8, 99,3, 99,2	3,6, 3,6	0,09
25 °C/60% RH 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% RH 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% RH 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

02102

102

Tabla 12C-2: Datos de Estabilidad para Bromuro de metilnaltrexona, 5 mg/mL(24mg/vial) IV Solución para inyección, Formulación CaEDTA (Cont)

		Degradación/Impurezas											
Tiempo de almacenamiento		RRT 0,49	RRT 0,89	7-Dihidroxi MNTX	S-MNTX	Contracción de anillo	Naltrexona Base	2, 2'-b/s MNTX	O-Metil MNTX	Dímero aldol	Degradación de Hofmann	No especificado (no identificado)Producto de degradación	Total Productos de degradación/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
		HPLC Método A											
Inicial		BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,07	BRL	BRL	BRL	BRL
25 °C/ 60% RH Invertido	1 Mes	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,06	BRL	BRL	BRL	BRL
	3 meses	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,06	BRL	BRL	BRL	BRL
	6 meses	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,07	BRL	BRL	BRL	BRL
30 °C/ 75% RH	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

3030

15

Invertido	6 meses	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,07	BRL	BRL	BRL	BRL
40 °C/ 75% RH	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
Invertido	6 meses	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	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
	Embalado	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,06	BRL	BRL	BRL	BRL

BRL=Debajo de límite de información (0,05%) NT=No estudiado NMT=No superior a

RRT=Tiempo de retención relativa FIO = Solo para información.

03/05
165

23:08 106

Tabla 12D-1: datos de estabilidad para Bromuro de metilnaltrexona, 5 mg/mL(24mgvial) IV Solución
para inyección, Formulación CaEDTA (esterilizado al final) (HPLC Método A)

Tiempo de almacenamiento		Concentración	pH	Contenido de Edetato de calcio disódico
Especificación		90,0 - 110,0 % LC	3,0 - 5,0	0,09 0,11g/mL
Método		L28228-147	USP <791>	L34449-051
Inicial		99,7, 99,8, 98,2	3,5, 3,5	0,095
25 °C/60% RH 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% RH 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% RH 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
	Embalado	100,1	3,6, 3,6	0,092

Tabla 12D-2: datos de estabilidad para Bromuro de metilnaltrexona, 5 mg/mL(24mgvial) IV Solución para Inyección, Solución para Inyección, Formulación CaEDTA
(esterilizado al final)), (Cont)

		Degradación/Impurezas											
Tiempo de almacenamiento		RRT 0,49	RRT 0,89	7-Dihidroxi MNTX	S-MNTX	Contracción de anillo	Naltrexona Base	2, 2'-b/s MNTX	O-Metil MNTX	Dímero aldol	Degradación de Hofmann	No especificado (no Identificado) Producto de degradación	Total Productos de degradación/ 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
Método		HPLC Método A											
Inicial		BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,06	BRL	BRL	BRL	BRL
25 °C/ 60% RH Invertido	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
30 °C/	1 Mes	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,06	BRL	BRL	BRL	BRL

03107

02

75% RH	3 meses	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,07	BRL	BRL	BRL	BRL
Invertido	6 meses	BRL	BRL	0,06	BRL	BRL	BRL	BRL	0,07	BRL	BRL	BRL	0,06
40 °C/	1 Mes	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,06	BRL	BRL	BRL	BRL
75% RH	3 meses	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,07	BRL	BRL	BRL	BRL
Invertido	6 meses	BRL	BRL	0,09	BRL	BRL	BRL	BRL	0,07	BRL	BRL	BRL	0,09
Estudio de luz	Expuesto	BRL	2,33°	0,20°	BRL	BRL	BRL	0,24°	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
	Embalado	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,07	BRL	BRL	BRL	BRL

BRL=Debajo de límite de Información (0,05%)

NT=No estudiado

NMT=No superior a

RRT=Tiempo de retención relativa FIO = Solo para Información.

00108 168

159 109

Ejemplo 5

La estabilidad de una formulación que contiene 5,0 mg/mL IV (12 mg/vial o 24 mg/vial) se analizó para determinar el efecto de la exposición a la luz. Las formulaciones se evaluaron en el tiempo por la presencia de formación de producto de degradación (HPLC Método A). Los resultados de la prueba de estabilidad a la luz se muestran en las Tablas 13A y 13B.

Tabla 13A: Efecto de exposición a luz ambiente sobre la estabilidad de 5,0 mg/ mL IV (12 mg/Vial): viales llenados en condición ambiental										
Condición	Concentración (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 Aldol	Total
5mg/mL (12mg/vial) L34325-122 AS (viales claros llenados asépticamente)										
Inicial	4,99	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	0,01	0,06	0,04	0,05
5 Días	4,95	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	0,05	0,03	0,03
10 Días	4,98	BDL	0,04	BDL	BDL	BDL	BDL	0,05	0,04	0,08
16 Días	4,97	BDL	0,03	BDL	BDL	BDL	0,02	0,05	0,03	0,08
5mg/mL (12mg/vial) L34325-122 TS (esterilizados al final 15 minutos en viales claros)										
Inicial	5,00	BDL	0,02	BDL	BDL	BDL	0,02	0,06	0,02	0,06
5 Días	4,98	BDL	0,05	BDL	BDL	BDL	0,046	0,05	BDL	0,10
10 Días	4,95	BDL	0,07	BDL	BDL	BDL	0,09	0,05	BDL	0,16
16 Días	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 ambarinos llenados asépticamente)										
Inicial	5,21	BDL	0,03	BDL	BDL	BDL	BDL	0,06	0,04	0,07

13-10-10

5 Días	4,95	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	0,05	0,03	0,03
10 Días	4,96	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	0,05	0,03	0,03
16 Días	5,01	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	0,06	0,03	0,03
5mg/mL (12mg/vial) L34325-122 TS_AMB (esterilizados al final 15 minutos en viales ambarinos)										
Inicial	5,02	BDL	0,03	0,02	BDL	BDL	0,01	0,06	0,02	0,08
5 Días	4,97	BDL	0,03	BDL	BDL	BDL	BDL	0,06	BDL	0,03
10 Días	5,01	BDL	0,06	BDL	BDL	BDL	BDL	0,05	0,02	0,08
16 Días	4,99	BDL	0,04	0,01	BDL	BDL	0,01	0,06	0,02	0,08

Nota: no se agrega RRT 1,66 (O-Metil) al Total

BDL : por debajo del límite de detección de 0,01%

BRL: Debajo de límite de información de 0,05%

Tabla 13B: Efecto de exposición a luz ambiente sobre la estabilidad de 5,0 mg/ mL IV (24 mg/Vial): viales llenados en condición ambiental										
Condición	Concentración(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 Aldol	Total
5mg/mL (24mg/vial) L34325-122 AS (viales claros llenados asépticamente)										
Inicial	5,04	BDL	0,01	BDL	ND	BDL	ND	0,05	0,03	0,04
5 Días	5,07	BDL	0,02	BDL	ND	BDL	ND	0,05	0,04	0,06
10 Días	5,00	BDL	0,02	BDL	0,01	BDL	0,02	0,05	0,03	0,08
16 Días	5,03	BDL	0,03	BDL	ND	BDL	0,03	0,06	0,04	0,1
5mg/mL (24mg/vial) L34325-122 TS (esterilizados al final 15 minutos en viales claros)										
Inicial	5,01	BDL	0,03	BDL	BDL	BDL	ND	0,06	0,02	0,05

00117/1
00110

5 Días	5,01	BDL	0,02	BDL	BDL	BDL	0,03	0,06	0,02	0,07
10 Días	5,01	BDL	0,06	BDL	BDL	BDL	0,049	0,06	0,02	0,13
16 Días	5,01	BDL	0,07	BDL	BDL	0,01	0,08	0,06	0,02	0,18
5mg/mL (24mg/vial) L34325-122 AS-AMB (viales ambarinos llenados asépticamente)										
Inicial	4,99	BDL	0,02	BDL	BDL	BDL	BDL	0,05	0,04	0,06
5 Días	5,01	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	0,05	0,03	0,03
10 Días	5,01	BDL	0,02	BDL	BDL	BDL	BDL	0,06	0,03	0,05
16 Días	5,02	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	0,06	0,03	0,03
5mg/mL (24mg/vial) L34325-122 TS_AMB (esterilizados al final 15 minutos en viales ambarinos)										
Inicial	4,98	BDL	0,04	BDL	BDL	BDL	BDL	0,06	0,02	0,06
5 Días	5,02	BDL	0,04	BDL	BDL	BDL	BDL	0,06	0,02	0,06
10 Días	5,01	BDL	0,04	BDL	BDL	BDL	BDL	0,05	0,02	0,06
16 Días	5,04	BDL	0,03	BDL	BDL	BDL	BDL	0,05	0,02	0,05

Note: no se agrega RRT 1,66 (O-Metil) al Total

BDL: por debajo del límite de detección de 0,01%

BRL: Debajo de límite de información de 0,05%

Ejemplo 6

Evaluación de compatibilidad de tapones

Evaluamos diversos tapones usados como cierres de viales por su compatibilidad con soluciones de metilnaltrexona, y determinamos si tenían efecto sobre la formación de productos de degradación en solución.

Preparaciones idénticas a las preparadas como se describe en el Ejemplo 4 se almacenaron en paralelo en viales con tapón 13 mm WPS S2-F451 4432/50 Gris B2-40 Westar RS (West Pharmaceutical Services) o tapón 13 mm S2-F451 RS D 777-1 RB2 40 (Daikyo Seiko, Ltd) en diversas condiciones. Cada uno de los tapones tenía una película de fluorocarbono FluoroTec®; el tapón de Westar 4432/es goma de clorobutilo,

TABLA 14: evaluación de compatibilidad de tapones de Metilnaltrexona con tapón de 13 mm WPS S2-F451 4432/50 Gris B2-40 Westar RS (West Pharmaceutical Services) y tapón de 13 mm S2-F451 RS-D 777-1 B2 40 de Daikyo Seiko Ltd. a Temperatura ambiente y 40 °C

[illegible]

1 horas	20,3	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,12	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,12
4 horas	20,3	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,12	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,12
Tapón de 13 mm WPS S2-F451 4432/50 Gris B2-40 Westar RS (West Pharmaceutical Services) a 40 °C															
1 horas	20,1	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,06	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,06
4 horas	20,2	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,06	0,05	BRL	BRL	BRL	BRL	0,06
13 mm S2-F451 RS-D 777-1 B2 40 de Dalkyo Seiko Ltd. a 40 °C															
1 horas	20,1	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,12	0,05	BRL	BRL	BRL	BRL	0,17
4 horas	19,9	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0,12	0,05	BRL	BRL	BRL	BRL	0,17

Ejemplo 7

Estabilidad de bolsas Intravenosas congeladas

La siguiente formulación de metilnaltrexona 5 mg/ml, 0,8 mg de NaCL, 0,1 mg CaEDTA, 0,1 mg de clorhidrato de Glicina, y agua para inyección se infundió en bolsas de 100 ml IV de 0,9% de solución salina normal y se congeló a -20 °C. El estudio se condujo para dos concentraciones de metilnaltrexona: 12 mg/100 ml y 24 mg/100 ml. Se usaron bolsas B/Braun NDC 0264-1800-32 con 0,9% de solución salina normal. Se prepararon dos lotes de la formulación y se sometieron a la determinación de estabilidad. El primer lote era la anterior formulación IV de metilnaltrexona: 5 mg/ml metilnaltrexona, 0,8 mg de NaCL, 0,1 mg CaEDTA, 0,1 mg de clorhidrato de Glicina infundido en la bolsa IV de 0,9% solución salina normal. El segundo lote era de justo 5 mg/ml de metilnaltrexona infundido la bolsa IV de 0,9% solución salina normal. Las bolsas se congelaron y guardaron a -20 °C. Los datos de estabilidad demostraron que para un periodo de 2 meses ambos lotes eran estables sin formación de productos de degradación. Otro beneficio del almacenamiento de bolsas congeladas es que no se requiere protección contra la luz.

Tabla 15: 5 mg/ml Metilnaltrexona, 0,8 mg de NaCL, 0,1 mg CaEDTA, 0,1 mg Glicina HCl
 12 mg/100 ml bolsa de 0,9% solución salina normal

Nombre de la muestra	Concentración, mg/ml	Impurezas						
		RRT 0,67	RRT 0,79	RRT 0,89	RRT 1,55	RRT 1,76	RRT 2,24	Total
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

24 mg/100 ml bolsa de 0,9% solución salina normal

Nombre de la muestra	Concentración, mg/ml	Impurezas						
		RRT 0,67	RRT 0,79	RRT 0,89	RRT 1,55	RRT 1,76	RRT 2,24	Total
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

90115
 15

Ejemplo 8

El efecto de tungstato de sodio (HPLC Método A) sobre la formulación subcutánea descrita en la presente se resume en la Tabla 16 siguiente.

Tabla 16. Efecto de 1 mM de Tungstato de sodio sobre la Formulación subcutánea

muestra	7-Dihidroxi MNTX	Producto de degradación de contracción de anillo	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 +1mM Tungstato de sodio Inicial	BRL	BRL	0,12	0,12
Metilnaltrexona +1mM Tungstato de sodio 1 hora	0,02	BRL	0,12	0,14
Metilnaltrexona +1mM Tungstato de sodio 2 horas	0,02	BRL	0,12	0,14
Metilnaltrexona +1mM Tungstato de sodio 3 horas	0,03	BRL	0,12	0,15
Metilnaltrexona +1mM Tungstato de sodio 4 horas	0,03	BRL	0,12	0,15

93117 102

Metilnaltrexona +1mM Tungstato de sodio 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 +1mM Tungstato de sodio Inicial	BRL	BRL	0,12	0,12
Metilnaltrexona +1mM Tungstato de sodio 1 hora	0,02	BRL	0,12	0,14
Metilnaltrexona +1mM Tungstato de sodio 2 horas	0,02	BRL	0,12	0,14
Metilnaltrexona +1mM Tungstato de sodio 3 horas	0,03	BRL	0,12	0,15
Metilnaltrexona +1mM Tungstato de sodio 4 horas	0,03	BRL	0,12	0,15
Metilnaltrexona +1mM Tungstato de sodio 5 horas	0,03	BRL	0,12	0,15

PARTE II: Formulaciones subcutáneas

Ejemplo 9

Una formulación a temperatura ambiente de metilnaltrexona 20 mg/mL en solución subcutánea para inyección, en formulación de CaEDTA consiste en 20

mg/mL de bromuro de metilnaltrexona, 0,4 mg/mL de edetato de calcio disódico (CaEDTA), 0,3 mg/mL de clorhidrato de glicina y 0,65% de cloruro de sodio en agua para inyección. El producto es estable en a condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente, se llena asépticamente en viales de uso único a un volumen de 0,6 mL o 12 mg de metilnaltrexona por vial para administración subcutánea

La concentración de cloruro de sodio se ajusta a 0,65% para mantener la tonicidad de la formulación.

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

Tabla 17A: Metilnaltrexona 20 mg/mL Solución para Inyección subcutánea,

		SC Comercial
Formulación	Concentración	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
	cubierta	33% (0,2 ml)
Procesamiento	esterilización	Aséptico
	Flujo de Nitrógeno	Sí
	Volumen de llenado	0,8 mL

Dispensación	Recipiente	Jeringa
	Dilución	Ninguna

Tabla 17B: Metilnaltrexona 20 mg/mL Solución para Inyección subcutánea,

	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

Tabla 17C: Metilnaltrexona 20 mg/mL Solución para Inyección subcutánea,

Composición cuantitativa

Metilnaltrexona 20 mg/mL Solución para Inyección
subcutánea, formulación CaEDTA, tamaño de lote: 5000 mL

Ingrediente	% WT/WT	entrada/dosis unitaria	
		entrada	Unidad
Metobromuro de Naltrexona	1,985	16	mg

02220 129

EDTA cálcico, 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	C.S.P.	mL
Ácido clorhídrico, NF ^b	N/A	0,80	
Hidróxido de sodio, NF ^b	N/A	N/A	
		N/A	

En ciertas formas de realización, la anterior formulación para administración subcutánea se puede dosificar de acuerdo con la siguiente tabla. Los pacientes con pesos fuera de los rangos citados se pueden dosar con 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

Ejemplo 10

Tal como se describe en la presente, la presente invención provee a una jeringa prellenada que contiene una formulación de metilnaltrexona de acuerdo con la presente invención. Dicha jeringa prellenada se describe a continuación en la Tabla 18.

Tabla 18: jeringa prellenada

Ingredientes activos		Concentración / límites	
Bromuro de metilnaltrexona		20 mg/mL	
Excipientes		Concentración / límites	
Edetato de calcio Disódico		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	
Principales materiales de embalaje	Tipo	Material	
Jeringa SCF 1 mL-l con cubierta de aguja rígida (RNS)	BD	Vidrio: Tipo 1 aguja: acero inoxidable AISI 304, CN18/10, 27G1/2, 5-de bisel cubierta de aguja blanda: FM27/0 modificada Cubierta rígida: Polipropileno	
Tapón SCF	BD	Materia prima básica: Goma de bromobutilo, 4023/50, gris Cubierta:	

		Lado de contacto con lámina Daikyo, resto: cubierta B2-40
--	--	--

Ejemplo 11

Estudio de bioequivalencia de Formulación subcutánea

Se realizó un estudio de bioequivalencia para comparar la formulación subcutánea descrita en el Ejemplo 9 y una formulación que solo contiene metilnaltrexona en solución salina en un estudio de rótulo abierto, de dosis única, aleatorio, de 2 periodos, 2 cruzamientos de secuencia, con pacientes internos /externos en sujetos sanos conducido en un único sitio de investigación. Las dosis se administraron después de un ayuno de toda la noche de al menos 10 horas. Hombres sanos y mujeres no embarazadas de 18 a 50 años eran elegibles para el reclutamiento si se cubrían los demás requisitos de calificación. Aproximadamente a las 0800 del día 1 de los periodos 1 y 2, cada sujeto recibió una inyección SC que contenía 0,15 mg/kg de metilnaltrexona (el periodo 1, día 1 se usó una balanza para determinar la dosis a administrar). Se iniciaron alimentos estándar de contenido medio de grasas, servidos de acuerdo el esquema de la clínica, 3 horas después de la administración del artículo de prueba. Se completaron los signos vitales, ECG, evaluaciones de laboratorio y la recolección de muestras para farmacocinética (PK) en los momentos designados dos días 1, 2, y 3 del periodo 1 y 2 según el diagrama de flujo del estudio.

Cada sujeto recibió una única dosis SC de 0,15 mg/kg de la formulación asignada de metilnaltrexona el día 1 de cada periodo tras ayuno de toda la noche de al menos 10 horas. La inyección se administró SC en el brazo superior y se usó el mismo brazo para cada inyección. El sitio de inyección era piel de aspecto sano. Se procuró que la misma persona administrara ambas formulaciones a cada sujeto. Se determinó la dosis según el peso del sujeto el

día -1 del periodo 1. Las jeringas se pesaron antes y después de la administración del objeto de la prueba para verificar el volumen inyectado. Cada dosis se separó por intervalo de lavado de al menos 7 días. Se obtuvieron muestras de sangre para la determinación de la farmacocinética de metilnaltrexona. Las muestras de sangre (6 mL) se juntaron de un catéter interno o por venipuntura directa. Si se usó un catéter para la obtención de sangre, se declararon aproximadamente 0,5 mL de sangre antes de juntar la muestra cada vez. Las muestras de sangre se juntaron en cada periodo el día 1 dentro de 2 horas antes de la administración del objeto 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 objeto de prueba. Los resultados de los estudios de farmacocinética se establecen en la siguiente Tabla 19.

Tabla 19 Parámetros farmacocinéticos de Metilnaltrexona para Formulaciones SC de metilnaltrexona en 27 Sujetos sanos con 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)
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)

Tal como se muestra en la Tabla 19 anterior, el perfil medio de concentración de metilnaltrexona -versus-tiempo después de la administración SC de la formulación del Ejemplo 9 era esencialmente idéntica a la observada con una formulación salina. Las concentraciones plasmáticas de metilnaltrexona aumentó

abruptamente en respuesta a la administración SC de cualquier formulación, con un C_{max} medio de 127 ng/mL para una formulación provista y 119 ng/mL para la formulación salina, observada principalmente dentro de la primera hora (t_{max} medio de 0,34 h y 0,41 h, respectivamente).

Ejemplo 12

Análisis farmacocinético de formulación subcutánea de metilnaltrexona en perros

Tres formulaciones diferentes de metilnaltrexona administrada por vía subcutánea fueron evaluadas en perros. Se siguió la farmacocinética de metilnaltrexona tras una única dosis subcutánea de 0,15 mg/kg en perros beagle machos. Ocho perros machos (9,4-15 kg) se dividieron en dos grupos, cuatro perros por grupo. A 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 periodo 1. Una semana después, durante el periodo 2, el grupo 1 (SAN 1-4) recibió 0,15 mg/kg de metilnaltrexona por vía subcutánea en solución salina con 0,5 mg/vial de Na EDTA y 0,6 mM de citrato (lote 2) y el grupo 2 (SAN 5-8) recibió 0,15 mg/kg de metilnaltrexona por vía subcutánea en solución salina que contiene 0,5 mg/vial Ca EDTA (lote 3). Se obtuvieron muestras de sangre a 0 (predosis), 0,0833, 0,167, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 4, 6, 8 y 12 horas después de la dosis, se obtuvo el plasma y se analizó el contenido de metilnaltrexona.

Se obtuvieron resultados bioanalíticos y se realizó la evaluación farmacocinética (PK). Cada perfil de concentración-tiempo de metilnaltrexona plasmática se sometió a análisis de PK no compartamentales (WinNonlin, Model 200). Se determinaron los siguientes parámetros farmacocinéticos para cada perro y se calcularon las estadísticas descriptivas para comparación entre las formulaciones: AUC, C_{max}, t_{max} y t_{1/2}. Ver Tabla 20.

Tabla 20: parámetros farmacocinéticos individuales y medios ($\pm$ SD) de Metlinaltrexona en plasma de perro tras una única administración

subcutánea (~ 0,15 mg/kg) de tres formulaciones inyectables

Formulación	lote	1	2		lote	1	3	
				prueba/				prueba / referencia
	SAN	referencia	prueba	referencia		SAN	referencia	prueba
Dosis	Media	0,149	0,150	1,01		Media	0,152	0,154
AUC ₀₋₁₂	Media	87,8	98,9	1,12		Media	85,4 [#]	90,5
(h·ng/mL)	SD	10,7	30,8	0,24		SD	5,1 [#]	20,5
AUC _{0-∞}	Media	102	111	1,09		Media	106	112
(h·ng/mL)	SD	9,4	27,9	0,19		SD	9,3	21,2
AUC ₀₋₁₂	Media	590	656	1,11		Media	570 [#]	585
/Dose	SD	64,2	178	0,22		SD	45,0 [#]	122
C _{max} (ng/mL)	Media	83,7	107	1,35		Media	128 [#]	130
	SD	33,8	44,4	0,50		SD	22,5 [#]	34,6
T _{max} (h)	Media	0,33	0,19	0,71		Media	0,19 [#]	0,15
	SD	0,19	0,04	0,34		SD	0,05 [#]	0,08
t _{1/2} (1/h)	Media	10,1*	9,3*	1,15		Media	13,0*	13,8*
	SD	5,0	3,3	0,79		SD	4,0	3,5

00100

20

PARTE III: Formulaciones intravenosas

Ejemplo 12

En ciertas formas de realización, la presente invención provee 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 usan una concentración de 5 mg/mL de metilnaltrexona. En ciertas formas de realización, las formulaciones intravenosas provistas utilizan un vial de 10 mL designado para su uso con minibolsas de Baxter o cualquier otro sistema de infusión. En algunas formas de realización, las formulaciones provistas se someten a esterilización final por calentamiento a 121 °C durante 15 minutos.

Las formulaciones preparadas en concentraciones de 12 mg/vial o 24 mg/vial se establecen en las siguientes Tablas 20A y 20B, respectivamente. Dichas formulaciones se pueden administrar en dosis de 24 mg, o, por ejemplo, 0,3 mg/kg, cada 6 horas como infusión de 20 minutos. En ciertas formas de realización, se continúa dicha administración durante 3 días (total de 12 dosis). Cada formulación de metilnaltrexona se diluye a 50 mL y se administra con una bomba calibrada.

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

Ingrediente	% WT/WT	entrada/ unidad de dosis	
		entrada	Unidad
Naltrexona Metobromuro	0,496	25,2	mg
EDTA cálcico, USP	0,0099	0,504	mg
Cloruro de sodio, USP	0,833	42,336	mg
Clorhidrato de Glicina	0,0099	0,504	mg

00127 127

Agua para inyección, USP	NA	C.S.P.	mL
		2,54	

		IV	
Formulación	Concentración	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
	cubierta	5%	5%
Procesamiento	esterilización	Terminal	Terminal
	Flujo de nitrógeno	No *	No *
	Volumen de llenado	2,52 ml (12 mg/vial);	5,04 ml (24 mg/vial)
Dispensación	Recipiente	jeringa	jeringa
	Dilución	Dilución / mezcla	Dilución / mezcla

Tabla 20B: formulación de metilnaltrexona IV para 24 mg/Vial

128 126

DESCRIPCIÓN	cant. necesaria por unidad	
Metilnaltrexona	25,2	mg
EDTA cálcico, 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 necesidad	NA
Hidróxido de sodio, NF ^b	Según necesidad	NA
Recipientes & Cierre		
Viales de vidrio de 10 mL Schott con cuello 20 mm		
20 MM, GRIS, S10-F451 4432/50		
TAPÓN FLUROTEC XKD484		
Sello de aluminio de 20 mm, con Flip-top		

Ingrediente	% P/P	entrada/ unidad de dosis	
		entrada	unidad
Metilnaltrexona	0,496	25,2	mg
EDTA cálcico, USP	0,0099	0,504	mg
Cloruro de sodio, USP	0,833	42,336	mg

02129 129

Clorhidrato de Glicina	0,0099	0,504	mg
Agua para inyección, USP	NA	C.S.P.	mL
		5,04	

En ciertas formas de realización, el volumen de llenado es de al menos 2,6 mL para un volumen de extracción de 2,4 mL, y al menos 5,1 mL para un volumen de extracción de 4,8 mL. La Tabla 20C siguiente describe la dilución del contenido del vial con una jeringa tradicional o un vial.

Tabla 20C: cubierta y reconstitución de la muestra

	Técnica spikable con minibolsa Baxter		Extracción con jeringa tradicional	
Concentración	5 mg/mL	5 mg/mL	5 mg/mL	5 mg/mL
mg/vial	12 mg	24 mg	12 mg	24 mg
Cubierta	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 extraída	Contenido total del vial	Contenido total del vial	Extracción de 10,0 mL con jeringa	Extracción de 10,0 mL con jeringa

Ejemplo 14

En ciertas modalidades, una formulación intravenosa proporcionada se administra a un paciente 90 minutos después de la cirugía, donde la cirugía es reparación de hernia. En algunas modalidades, al paciente de reparación de hernia se le administra opioides via bomba PCA. Tales formulaciones pueden administrarse a una dosis de 12 mg o 24 mg, o también, por ejemplo, 0.3 mg/kg, cada 6 horas como una infusión cada 20 minutos. En ciertas modalidades, tal administración se continúa por 10 días, el paciente se da de alta, o a las 24 horas después del movimiento del vientre.

Un experto en la técnica verificará con facilidad las características esenciales de la invención, y comprenderá que la descripción y ejemplos anteriores son ilustrativos de la práctica de la invención provista. Los expertos en la técnica podrán verificar mediante no más que la experimentación de rutina, diversas variaciones de los detalles presentados en la presente a las formas de realización específicas de la invención descritas en la presente sin apartarse del espíritu y el alcance de la presente invención. Patentes, solicitudes de patente, publicaciones, y similares se citan en toda la solicitud. Las descripciones de cada uno de dichos documentos se incorpora a la presente por referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de al menos un compuesto activo seleccionado de metilnaltrexona y una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una sal de calcio, y un agente quelante en solución acuosa.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal de calcio y el agente quelante se proveen juntos como una sal de calcio de agente quelante.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 en donde la sal de calcio de agente quelante es seleccionada del grupo de ácido etilendiaminotetraacético cálcico (EDTA), ácido dietilentriaminopentaacético cálcico (DTPA), ácido hidroxietilendiaminotriacético cálcico (HEDTA), ácido etilenglicol-bis-(2-aminoetil)-N,N,N',N'-tetraético cálcico (EGTA), ácido nitrilotriacético cálcico (NTA), citrato de calcio, y sus derivados de sal de calcio.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto activo es bromuro de metilnaltrexona.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende un agente isotónico.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 en donde el agente isotónico es seleccionado del grupo que consiste en cloruro de sodio, manitol, lactosa, dextrosa, glicerol y sorbitol.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el agente isotónico comprende un vehículo de provisión seleccionado del grupo que consiste en 5% Dextrosa, Inyección lactada de Ringer, 0,45% NaCl, 0,65% NaCl, y 0,9% NaCl.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, , en donde la sal de calcio de agente quelante es ácido etilendiaminotriacético de calcio (EDTA), o

ácido etilenglicol-bis-(2-aminoetil)-N,N,N',N'-tetraacético cálcico (EGTA), o sus derivados de sal de calcio.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la solución tiene un pH entre 2,5 y pH 6.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el pH es de entre aproximadamente pH 3 y aproximadamente pH 4.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende además un agente estabilizador seleccionado del grupo que consiste en glicina, ácido benzoico, ácido cítrico, glicólico, láctico, málico y maleico.

12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de al menos un compuesto activo seleccionado de metilnaltrexona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una sal de calcio de agente quelante, y un agente estabilizador en solución acuosa, en donde la solución tiene un pH entre 2,5 y 6,0.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en donde la sal de calcio de agente quelante se selecciona del grupo ácido etilendiaminotriacético de calcio (EDTA), ácido dietilentriaminopentaacético cálcico (DTPA), ácido hidroxietilendiaminotriacético cálcico (HEDTA), ácido etilenglicol-bis-(2-aminoetil)-N,N,N',N'-tetraacético cálcico (EGTA), ácido nitrilotriacético cálcico (NTA), citrato de calcio, y sus derivados de sal de calcio.

14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el compuesto activo es bromuro de metilnaltrexona.

15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende además un agente isotónico.

16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el agente isotónico es seleccionado del grupo que consiste en cloruro de sodio, manitol, lactosa, dextrosa, glicerol, y sorbitol.

17. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el agente isotónico comprende un vehículo de provisión seleccionado del grupo que consiste en 5% Dextrosa, Inyección lactada de Ringer y 0,65% NaCl y 0,9% NaCl.
18. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la solución comprende agua para inyección.
19. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la sal de calcio de agente quelante es ácido etilendiaminotetraacético cálcico (EDTA), o ácido etilenglicol-bis-(2-aminoetil)-N,N,N',N'-tetraacético cálcico (EGTA), o una sal de calcio derivada.
20. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el agente estabilizador es glicina.
21. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la glicina es glicina HCl.
22. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en donde una cantidad efectiva de glicina mantiene el pH en aproximadamente 3,0 a aproximadamente 4,0.
23. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22 en donde el pH es aproximadamente 3,5.
24. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica es una dosis unitaria contenida en un vial, ampolla, o jeringa para la administración subcutánea.
25. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica es una dosis concentrada para uso además de un recipiente intravenoso, una bolsa intravenosa o un frasco intravenoso para la administración intravenosa a un sujeto.
26. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica es una dosis concentrada en un recipiente sellado en donde

el recipiente tiene espacio suficiente para la introducción de un volumen de solvente acuoso suficiente para formar una solución diluida de la dosis concentrada.

27. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la composición farmacéutica es una dosis unitaria contenida en un vial, ampolla, o jeringa para la administración subcutánea.

28. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la composición farmacéutica es una dosis concentrada para uso además de un recipiente intravenoso, una bolsa intravenosa o un frasco intravenoso para la administración intravenosa.

29. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la composición farmacéutica es una dosis concentrada en un recipiente sellado en donde el recipiente tiene espacio suficiente para la introducción de un volumen de solvente acuoso suficiente para formar una solución diluida de la dosis concentrada.

30. Una composición farmacéutica que comprende metilnaltrexona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, EDTA cálcico o un derivado de una sal de calcio, y glicina en un portador acuoso.

31. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 30, caracterizada porque uno o más de (a) a (d):

- a) La metilnaltrexona es bromuro de metilnaltrexona;
- b) el cálcico es EDTA cálcico disódico;
- c) la glicina es clorhidrato de glicina; y
- d) el portador acuoso de solución isotónica de cloruro de sodio.

32. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31, en donde la composición tiene un pH entre aproximadamente pH 3 y aproximadamente pH 4.

33. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 32, caracterizada por cada (a) a (d).

34. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 33, en donde la composición tiene un pH entre aproximadamente pH 3,4 y aproximadamente pH 3,6.

35. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de metilnaltrexona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una sal de calcio de agente quelante, y un agente estabilizador en solución acuosa, en donde una concentración de productos de degradación en la composición después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente se caracteriza por una o más de las siguientes características (a) a (g):

- a. el total de productos de degradación no supera aproximadamente 1,25% de metilnaltrexona;
- b. la concentración de producto de degradación 2,2' bis-metilnaltrexona (RRT 1,55) no supera aproximadamente 0,2% de metilnaltrexona;
- c. la concentración de producto de degradación 7-dihidroxi metilnaltrexona (RRT 0,67) no supera aproximadamente 0,2% de metilnaltrexona;
- d. la concentración del producto de degradación de metilnaltrexona de anillo contraído (RRT 0,79) no supera aproximadamente 0,2% de metilnaltrexona;
- e. el producto de degradación de dímero aldol de metilnaltrexona (RRT 1,77) no supera aproximadamente 0,2% de metilnaltrexona;
- f. el producto de degradación por eliminación de Hoffman de metilnaltrexona (RRT 2,26) no supera aproximadamente 0,2% de metilnaltrexona; y
- g. la concentración de O-metil metilnaltrexona (RRT 1,66) no supera aproximadamente 0,25% de metilnaltrexona.

36. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 35, caracterizada por cada uno de (a) a (g).

37. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de metilnaltrexona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una sal de calcio de

agente quelante, y un agente estabilizador en solución acuosa, en donde una concentración de productos de degradación en la composición después de seis meses de condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente se caracteriza por una o más de las siguientes características (a) a (g):

- a. el total de productos de degradación no supera aproximadamente 0,75% de metilnaltrexona;
 - b. la concentración de producto de degradación 2,2' bis-metilnaltrexona (RRT 1,55) no supera aproximadamente 0,1% de metilnaltrexona;
 - c. la concentración de producto de degradación 7-dihidroxi-metilnaltrexona (RRT 0,67) no supera aproximadamente 0,1% de metilnaltrexona;
 - d. la concentración del producto de degradación de metilnaltrexona de anillo contraído (RRT 0,79) no supera aproximadamente 0,15% de metilnaltrexona;
 - e. el producto de degradación de dímero aldol de metilnaltrexona (RRT 1,77) no supera aproximadamente 0,05% de metilnaltrexona;
 - f. el producto de degradación por eliminación de Hoffman de metilnaltrexona (RRT 2,26) no supera aproximadamente 0,1% de metilnaltrexona; y
 - g. la concentración de O-metil metilnaltrexona (RRT 1,66) no supera aproximadamente 0,15% de metilnaltrexona
38. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 37, caracterizada por cada uno de (a) a (g).
39. Un método para preparar una formulación de metilnaltrexona para la administración parenteral, en donde el método comprende las etapas de:
- preparar una solución que comprende metilnaltrexona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, un agente isotónico y una sal de calcio de agente quelante; y
- esterilizar la solución obtenida y distribuirla en uno o más recipientes sellados.

40. El método de acuerdo con la reivindicación 39 en donde la sal de calcio de agente quelante se selecciona del grupo ácido etilendiaminotetraacético cálcico (EDTA), ácido dietilentriaminopentaacético cálcico (DTPA), ácido hidroxietilendiaminotriacético cálcico (HEDTA), ácido etilenglicol-bis-(2-aminoetil)-N,N,N',N'-tetraacético cálcico (EGTA), ácido nitrilotriacético cálcico (NTA), citrato de calcio, y sus derivados de sal de calcio.
41. El método de acuerdo con la reivindicación 39, en donde el compuesto activo es bromuro de metilnaltrexona.
42. El método de acuerdo con la reivindicación 39, en donde la solución comprende un agente isotónico.
43. El método de acuerdo con la reivindicación 42, en donde el agente isotónico es seleccionado del grupo que consiste en cloruro de sodio, manitol, lactosa, dextrosa, glicerol, y sorbitol.
44. El método de acuerdo con la reivindicación 43, en donde el agente isotónico comprende un vehículo de provisión seleccionado del grupo que consiste en 5% Dextrosa, Inyección lactada de Ringer y 0,65% NaCl y 0,9% NaCl.
45. El método de acuerdo con la reivindicación 39, en donde la solución comprende agua para inyección.
46. El método de acuerdo con la reivindicación 39, en donde la sal de calcio de agente quelante es ácido etilendiaminotetraacético cálcico (EDTA), o ácido etilenglicol-bis-(2-aminoetil)-N,N,N',N'-tetraacético cálcico (EGTA), o su derivado de sal de calcio.
47. El método de acuerdo con la reivindicación 39, en donde la solución comprende un agente estabilizador.
48. El método de acuerdo con la reivindicación 47, en donde el agente estabilizador es glicina.
49. El método de acuerdo con la reivindicación 48, en donde una cantidad efectiva de glicina mantiene el pH a aproximadamente 3,0 a aproximadamente 4,0.

50. El método de acuerdo con la reivindicación 49, en donde el pH es aproximadamente 3,5.

51. Un método para preparar una formulación de metilnaltrexona, en donde el método comprende las etapas de:

preparar una solución que comprende metilnaltrexona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, un agente isotónico, una sal de calcio de agente quelante y a agente estabilizador;

ajustar el pH de la solución entre pH 2,0 y pH 6,0; y

esterilizar la solución obtenida y distribuirla en uno o más recipientes sellados.

52. El método de acuerdo con la reivindicación 51, en donde la sal de calcio de agente quelante se selecciona del grupo ácido etilendiaminotetraacético cálcico (EDTA), ácido dietilentriaminopentaacético cálcico (DTPA), ácido hidroxietilendiaminotriacético cálcico (HEDTA), ácido etilenglicol-bis-(2-aminoetil)-N,N,N',N'-tetraacético cálcico (EGTA), ácido nitrilotriacético cálcico (NTA), citrato de calcio, y sus derivados de sal de calcio.

53. El método de acuerdo con la reivindicación 51, en donde el compuesto activo es bromuro de metilnaltrexona.

54. El método de acuerdo con la reivindicación 51, en donde el agente isotónico es seleccionado del grupo que consiste en cloruro de sodio, manitol, lactosa, dextrosa, glicerol, y sorbitol.

55. El método de acuerdo con la reivindicación 54, en donde el agente isotónico comprende un vehículo de provisión seleccionado del grupo que consiste en 5% Dextrosa, Inyección lactada de Ringer y 0,65% NaCl y 0,9% NaCl.

56. El método de acuerdo con la reivindicación 51, en donde la solución acuosa comprende agua para inyección.

00143 143.

FIGURA 2A

Efecto de diferentes concentraciones de NaEDTA y CaEDTA sobre la formación de impureza de MNTX (en 0,9% de NaCl) a RRT 0.67 a 40°C

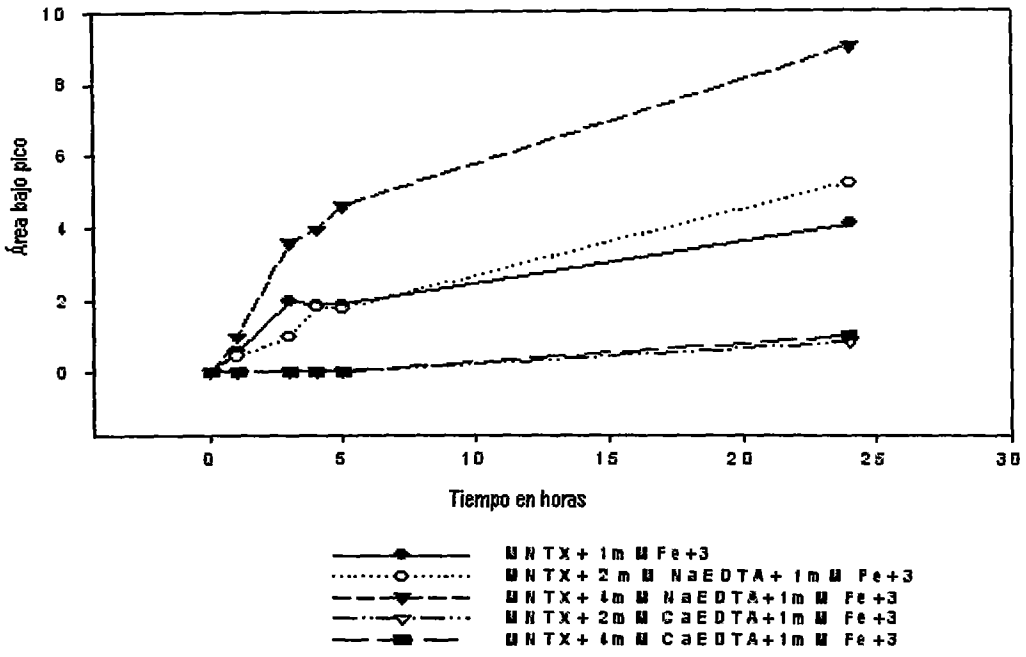


FIGURA 2B

Efecto de diferentes concentraciones de NaEDTA y CaEDTA sobre la formación de impureza de MNTX RRT 0,67 (de 20 mg/ml de MNTX en 0,9% de NaCl) en presencia de 1 mM de Fe+3 a temperatura ambiente (25°C)

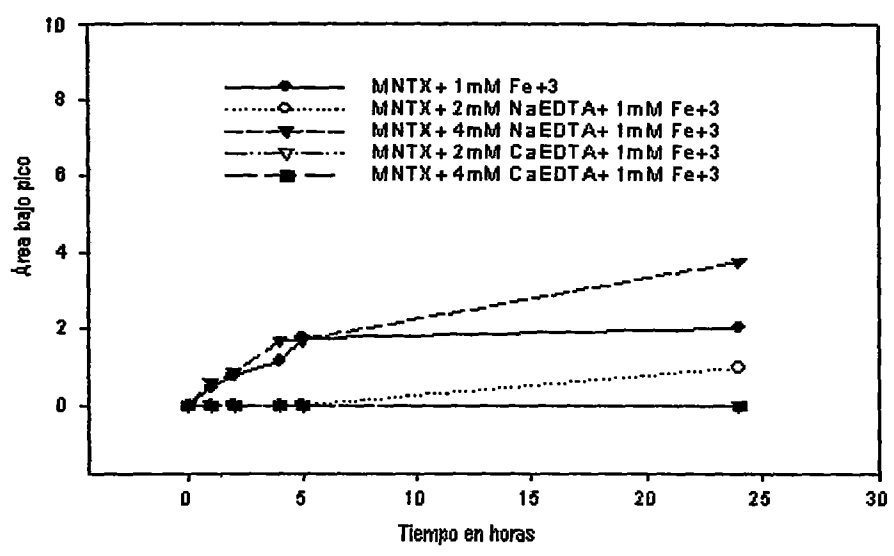


FIGURA 2C

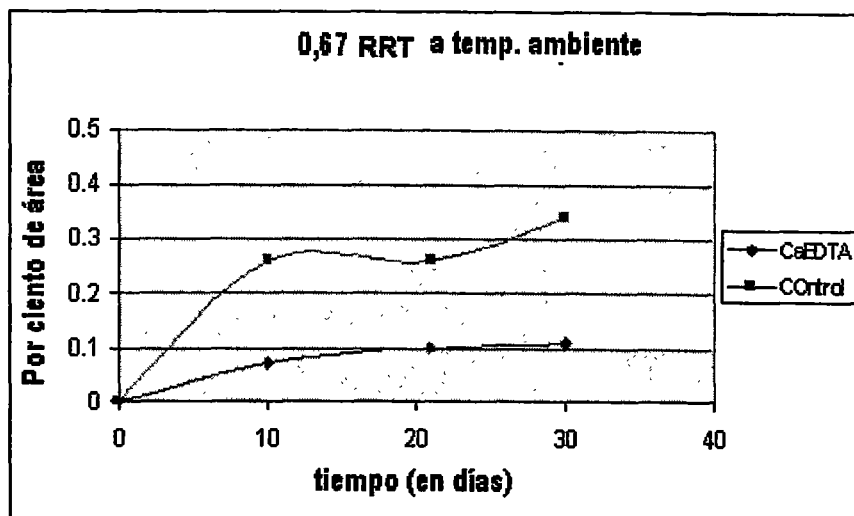
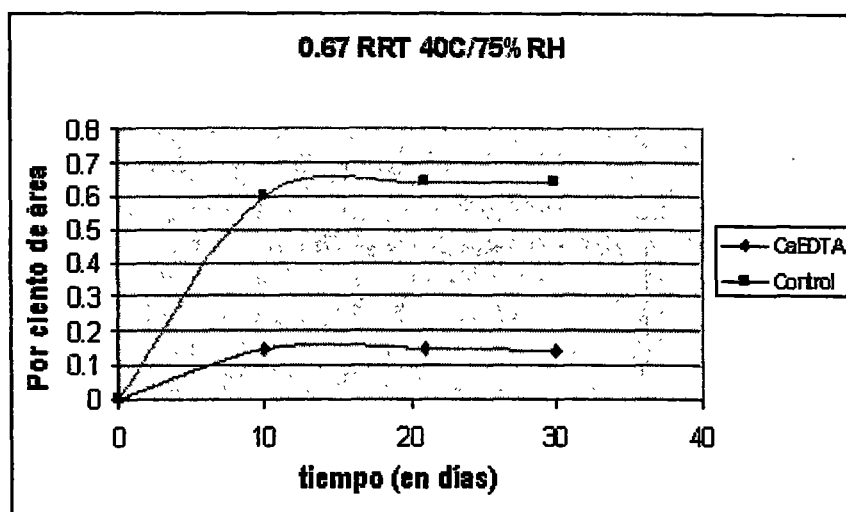


FIGURA 2D



0313845

FIGURA 3A:

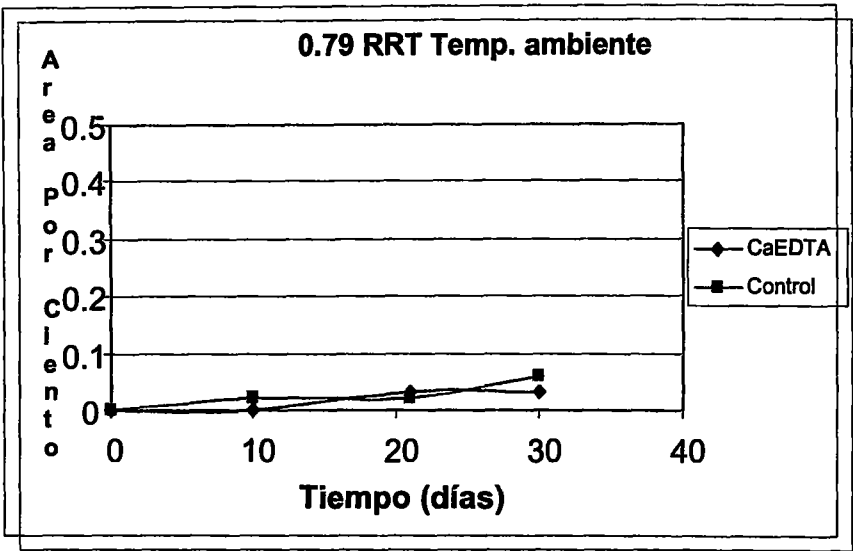
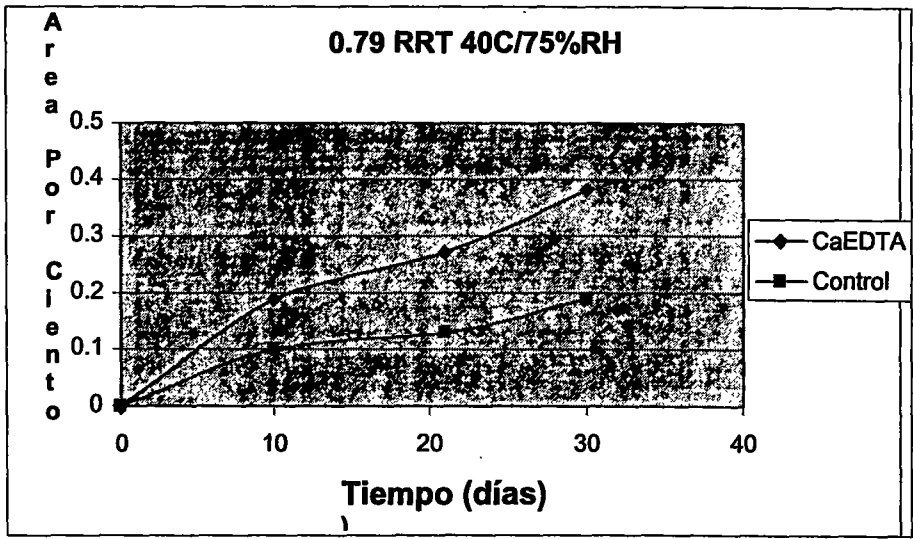


FIGURA 3B:



147

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 446/08 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 4 de agosto de 2008 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Poder otorgado por WYETH para su representación en relación con asuntos de propiedad industrial en Colombia. Certificación notarial suscrita por Michelle L. McGowan, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

EL PODER Y LA CERTIFICACIÓN NOTARIAL NO SE TRADUCEN POR ENCONTRARSE EN INGLÉS Y ESPAÑOL EN EL DOCUMENTO ORIGINAL.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE 1998

(Fdo.) Michelle L. McGowan

[Sello] MICHELLE L. MCGOWAN
Notario Público, Estado de Nueva Jersey
No. 2108903
Habilitada en el Condado de Morris
La comisión expira el 9 de febrero de 2011

(Sello notarial
en relieve)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

COMO NOTARIA ONCE (E) DE ESTE
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
19 SET 2008
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
MONICA ZULMA BAUTISTA NAVARRO
NOTARIA ONCE (11) E.

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por: Michelle L. McGowan
3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
4. lleva el sello/timbre de: Michelle L. McGowan, Notario

CERTIFICADO

- 5. en Trenton, Nueva Jersey
- 6. el día 28 de julio de 2008
- 7. por R. David Rousseau, TESORERO DE NUEVA JERSEY
- 8. No. A334737
- 9. Sello/Timbre:
- 10. Firma

(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

(Fdo.) R. David Rousseau

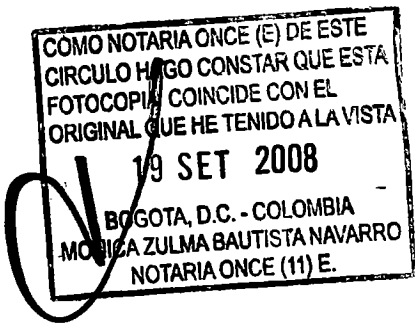
=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE OCTUBRE DE 1998

Maria Teresa Lara R.

María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia



149
149

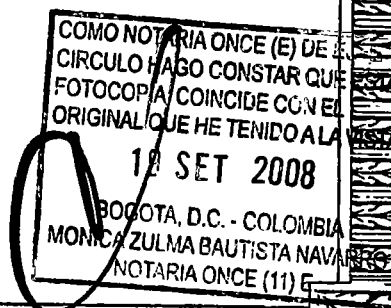
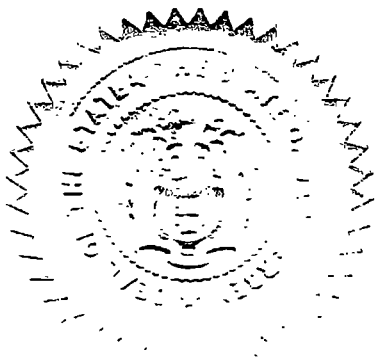
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L MC GOWAN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L MC GOWAN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 28TH DAY OF JULY 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A334737
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

WYETH

with offices at

**Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America**

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

all members of the law firm Baker & McKenzie Colombia S.A., with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, and for so long as they remain members of the law firm, a full and sufficient Power of Attorney to obtain the protection of my (our) industrial property for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before administrative, and judicial authorities or persons, in all matters concerning the following: a) obtainment of patents, including filing of assignments, change of name or address, and at my (our) specific direction, voluntary cancellation, defending and filing of oppositions, cancellations, annulment and criminal actions, and in general the civil, criminal, and administrative processes relating to those rights.

I hereby ratify all lawful actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 25th day of July, 2008

Gale F. Matthews
Assistant Secretary

Signature of the person issuing the Power

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

WYETH

con oficinas en

**Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América**

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

todos miembros de la firma de abogados Baker & McKenzie Colombia S.A., con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, y hasta tanto ellos continúen siendo miembros de la firma, poder amplio y suficiente para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial a, cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante autoridades o personas del orden administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes, incluyendo presentación de traspasos, cambio de nombre o dirección y bajo mi (nuestra) expresa(s) instrucción(es), cancelación voluntaria, defensa y presentación de oposiciones, cancelaciones, nulidades, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos.

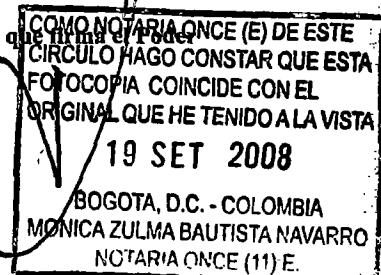
Igualmente, ratifico todo lo actuado en derecho hasta el momento en nombre de esta compañía por cualquiera de los mencionados apoderados en los casos mencionados.

Dado y firmado en

A los 25 días del mes de julio de 2008

Gale F. Matthews
Subsecretario

Firma de la persona que firma el Poder



NOTARIAL CERTIFICATION

On this 25th day of July
2008, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That Gale F. Matthews

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant Secretary

of the judicial person **WYETH**

4. That the judicial person **WYETH**
having its home office in

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Minutes of the Board of Directors Meeting held on May 24, 2008.

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 25 días del mes de julio
de 2008, el suscrito Notario

DA FE

- 1 Que Gale F. Matthews

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

- 3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Subsecretario

de la persona jurídica **WYETH**

- 4 Que la persona jurídica **WYETH**
con sede en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

- 5 Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

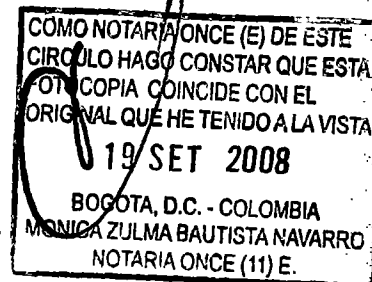
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Actas de la reunión de la Junta Directiva celebrada el 24 de mayo de 2008.

Michelle L. McGowan
Notary Public

El Notario Público

MICHELLE L. MCGOWAN
Notary Public, State of New Jersey
No. 2108903
Qualified in Morris County
Commission Expires Feb. 9, 2011





No. 08-099574-00000-0000

Fecha: 2008-09-19 16:30:57
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 154



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	(X)	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	(X)	()
-Descripción de la invención.	(X)	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.	(X)	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	(X)	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()	()	()
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()	()	()
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable:

Edwin Naranjo

Fecha:

SEPTIEMBRE 19, 2008