



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) PI0611476-8 A2



* B R P I 0 6 1 1 4 7 6 A 2 *

(22) Data de Depósito: 25/05/2006
(43) Data da Publicação: 14/09/2010
(RPI 2071)

(51) Int.CI.:
C07D 489/08
A61K 31/485
A61P 1/12
A61P 25/04

(54) Título: (S)-N-METILNALTREXONA, PROCESSO
PARA SUA SÍNTESE E SEU USO FARMACÊUTICO

(30) Prioridade Unionista: 25/05/2005 US 60/684.570

(73) Titular(es): PROGENICS PHARMACEUTICALS, INC.

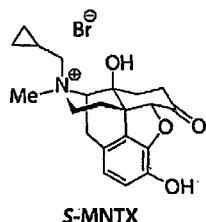
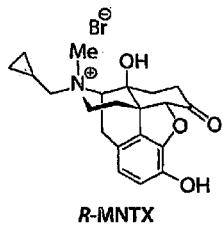
(72) Inventor(es): CHRISTOPHER VERBICKY, HOWARD
WAGONER, STEPHEN ANDRUSKI, SUKETU P. SANGHVI, THOMAS
A. BOYD

(74) Procurador(es): Nellie Anne Daniel Shores

(86) Pedido Internacional: PCT US2006020232 de 25/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/127/898de 30/11/2006

(57) Resumo: (S)-N-METILNALTREXONA, PROCESSO PARA
SUA SÍNTESE E SEU USO FARMACÊUTICO. Essa invenção
relaciona-se a S-MNTX, métodos de produção de S-MNTX, a
preparações farmacêuticas que compre- endem S-MNTX e a métodos
para o seu uso.



Ret 020070003942
PI 0611476-8

"(S)-N-METILNALTREXONA, PROCESSO PARA SUA SÍNTESE
E SEU USO FARMACÊUTICO"

Campo da invenção

Essa invenção relaciona-se a (S)-N-metilnaltrexona
5 (S-MNTX), métodos sintéticos estereo-seletivos para a prepa-
ração de S-MNTX, preparações farmacêuticas que compreendem
S-MNTX e métodos para seu uso.

Fundamento da invenção

Metilnaltrexona (MNTX) é um derivado quaternário
10 do antagonista de opióide puro, naltrexona. Ele existe como
um sal. Nomes usados para o sal de brometo de MNTX na lite-
ratura incluem: brometo de Metilnaltrexona; brometo de N-
Metilnaltrexona; metobrometo de Naltrexona; metil brometo de
Naltrexona; MRZ 2663BR. MNTX foi empiricamente relatada no
15 meio dos anos 70 por Goldberg e cols. como descrito na Pa-
tente U.S. No. 4.176.186. Acredita-se que a adição do grupo
metil ao nitrogênio de anel forma um composto carregado com
maior polaridade e menos lipossolubilidade que a naltrexona.

Essa característica da MNTX evita que ela cruze a barreira
20 hematencefálica em humanos. Como uma consequência, MNTX e-
xerce seus efeitos na periferia em vez de no sistema nervoso
central com a vantagem de que ela não neutraliza os efeitos
analgésicos de opióides sobre o sistema nervoso central.

MNTX é uma molécula quiral e o nitrogênio quater-
25 nário pode estar em configuração R ou S (veja, FIG. 1.). Não
se sabe se os diferentes estereoisômeros de MNTX exibem di-
ferentes propriedades biológicas e químicas. Todas as fun-
ções relatadas de MNTX descritas na literatura indicam que a

MNTX é um antagonista de opióide periférico. Alguns desses antagonistas funcionam como descrito nas Patentes U.S. 4.176.186, 4.719.215, 254.861.781, 5.102.887, 5.972.954, 6.274.591, 6.559.158 e 6.608.075, e no Pedido de Patente 5 U.S. Nos. de série 10/163.482 (2003/0022909A1), 10/821.811 (20040266806), 10/821.813 (20040259899) e 10/821.809 (20050004155). Esses usos incluem a redução dos efeitos colaterais de opióides sem redução do efeito analgésico de opióides. Tais efeitos colaterais incluem náusea, emese, disforia, prurido, retenção urinária, hipomotilidade intestinal, constipação, hipomotilidade gástrica, esvaziamento gástrico retardado e supressão imune. A técnica revela que a 10 MNTX não apenas reduz os efeitos colaterais resultantes do tratamento com analgésico opióide mas também reduz os efeitos colaterais mediados por opióides endógenos isoladamente 15 ou junto com tratamento com opióide exógeno. Tais efeitos colaterais incluem a inibição da motilidade gastrointestinal, disfunção gastrointestinal pós-operatória, constipação idiopática e outras tais condições que incluem, sem limitação, aquelas mencionadas acima. No entanto, não está claro a 20 partir da técnica se a MNTX usada nesses estudos foi uma mistura de estereoisômeros R e S ou um estereoisômero único.

A técnica sugere que estereoisômeros isolado de um composto algumas vezes pode ter propriedades físicas e funcionais contrastantes, embora seja imprevisível de esse é o caso de qualquer circunstância em particular. Dextrometorfan é um supressor da tosse, enquanto seu enantiômero, levometorfan, é um potente narcótico. R,R-metilfenidato é um medi-

camento para tratar distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção (ADHD), enquanto seu enantiômero, S,S-metilfenidato é um antidepressivo. S-fluoxetina é ativo contra enxaqueca, enquanto seu enantiômero, R-fluoxetina é usado para tratar depressão. O enantiômero S de citalopram é isômero terapeuticamente ativo para o tratamento de depressão. O enantiômero R é inativo. O enantiômero S de omeprazol é mais potente para o tratamento de acidez gástrica que o enantiômero R.

10 Bianchetti e cols., 1983 *Life Science* 33 (Sup I):415-418 estudou três pares de diastereoisômeros de antagonista de narcótico quaternário e suas aminas terciárias parentes, levalorfan, nalorfina, e naloxona, para ver como a configuração no nitrogênio quiral afeta a atividade *in vitro* e *in vivo*. Constatou-se que a atividade variou consideravelmente dependendo de como os derivados quaternários foram preparados. Em cada série, apenas o diastereômero obtido por metilação da amina terciária N-alil-substituída (referida como "N-metil diastereômero") foi potente no deslocamento de ^3H -naltrexona das membranas cerebrais de rato, e agem como um antagonista da morfina no íleo de porquinho da Índia. De modo inverso, diaestereoisômeros obtidos por reação de aminas terciárias N-metil-substituídas com haleto de alila (referido como "N-alil diastereômeros") não deslocam ^3H -naltrexona e tiveram atividade antagonista desprezível e leve ação agonista no íleo de porquinho da Índia. Achados *in vivo* foram geralmente consistentes com aqueles *in vitro*. Portanto, apenas o "N-metil" mas não os "N-alil diastereômeros"

ros" inibiram a constipação induzida por morfina em ratos e se comportaram como antagonistas. O autor afirma que os materiais preparados parecem ser puros por análise de ressonância magnética nuclear ^1H e ^{13}C (NMR) mas esses métodos não 5 são precisos. O autor cita a referência na literatura para a designação da configuração R para o "N metil diastereômero" de nalorfina. Nenhuma designação é proposta para os diastereômeros de levalorfan e naloxona. Seria arriscado extrapolar a configuração para esses diastereômeros (R.J. Kobylecki 10 e cols., *J. Med. Chem.* 25, 1278- 1280, 1982).

Patente U.S. No. 4.176.186, para Goldberg e cols. e mais recentemente WO 2004/043964 A2 para Cantrell e cols. descrevem um protocolo para a síntese de MNTX. Ambos descrevem a síntese de MNTX por quaternização de um alcalóide da morfina N-substituído terciário com um agente de metilação. Tanto Goldberg e cols. quanto Cantrell e cols. são silenciosos quanto ao estereoisômero produzido pela síntese. Os autores permaneceram cautelosamente silenciosos sobre a estereoquímica porque a estereoquímica pode não ser determinada 15 baseado em técnica prévia. A cadeia lateral de ciclopropil-metil em naltrexona é diferente das cadeias laterais da técnica anterior e pode ter afetado o resultado de estereoquímica na síntese de MNTX, como podem outros parâmetros de reação como temperatura e pressão. Baseado no método de síntese descrito em cada, é desconhecido se a MNTX assim produzida era R, S ou uma mistura de ambos.

S-MNTX em forma pura, e um método de fazer S-MNTX pura não foram descritos na literatura. Os pesquisadores fo-

ram incapazes de caracterizar definitivamente e de distinguir os estereoisômeros obtidos pela síntese de Goldberg e cols. ou Cantrell e cols. na ausência de S-MNTX como um padrão.

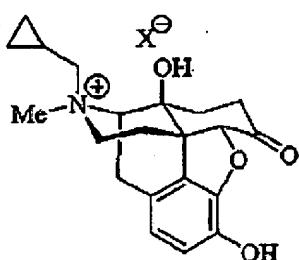
5 Sumário da invenção

S-MNTX tem sido agora produzido em alta pureza, permitindo as caracterização de seu tempo de retenção relativa em cromatografia versus aquela de (R)-N-metilnaltrexona (R-MNTX). Constatou-se que S-MNTX tem atividade diferente da atividade de MNTX relatada na literatura.

A presente invenção fornece S-MNTX altamente pura, cristais de S-MNTX altamente puros e intermediários desses, novos métodos para fazer S-MNTX altamente pura, métodos de análise de S-MNTX em uma mistura de R-MNTX e S-MNTX, métodos de distinção de R-MNTX de S-MNTX, métodos de quantificação de S-MNTX, produtos farmacêuticos que contêm os mesmos usos e usos relacionados desses materiais.

S-MNTX, e saí desse são fornecidos. Um protocolo para obtenção de S-MNTX foi imprevisível a partir da técnica 20 prévia. Além disso, descobriu-se surpreendentemente que, aquela S-MNTX tem atividade agonista de opióide.

De acordo com um aspecto da invenção, é fornecida uma composição. A composição é um composto isolado da configuração S com relação ao nitrogênio de fórmula I:



Fórmula I (S-MNTX)

Em que X é um contra-íon.

S-MNTX é um sal. Portanto, haverá um contra-íon, que para o presente pedido, inclui o zwitterion. Mais tipicamente, o contra-íon é um haleto, sulfato, fosfato, nitrito, ou espécies orgânicas carregadas aniónicas. Haletos incluem fluoreto, cloreto, iodeto e brometo. Em algumas modalidades importantes, o haleto é iodeto e em outras modalidades importantes o haleto é brometo. Em algumas modalidades a espécie carregada aniónica é um sulfonato ou um carboxilato. Exemplos de sulfonatos incluem mesilato, besilato, tosilato, e triflato. Exemplos de carboxilatos incluem formato, acetato, citrato, e fumarato.

De acordo com a invenção, S-MNTX é fornecida em forma isolada. Por isolada, entende-se pelo menos 50% pura. Em importantes modalidades, S-MNTX é fornecida em 75% de pureza, em 90% de pureza, em 95% de pureza, em 98% de pureza, e ainda mesmo em 99% de pureza ou mais. Em uma modalidade importante, a S-MNTX está em uma forma de cristal.

De acordo com um outro aspecto da invenção, a composição é fornecida. A composição é MNTX, em que a MNTX presente na composição é maior que 10% em configuração S com relação a nitrogênio. Mais preferivelmente, a MNTX presente na composição é maior que 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98,5%, 99%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, e ainda 99,9% em configuração S com relação a nitrogênio. Em algumas modalidades não há qualquer RMNTX detectável como medido por cromatografia líquida de alta per-

formance (HPLC).

A composição em algumas modalidades é uma solução, em outras um óleo, em outras um creme, e ainda em outras um sólido ou semi-sólido. Em uma modalidade importante, a 5 posição é um cristal.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecida uma preparação farmacêutica. A preparação farmacêutica inclui qualquer uma das composições de S-MNTX acima descritas em um veículo farmaceuticamente aceitável. A preparação farmacêutica contém uma quantidade eficaz de S-MNTX. Em algumas modalidades, há pouco S ou nenhuma R-MNTX detectável na composição. Se presente, R-MNTX está em um nível de modo que as quantidades eficazes de S-MNTX são administradas a um indivíduo. Em algumas modalidades, a preparação farmacêutica 10 também inclui um agente terapêutico outro que não MNTX. Em uma modalidade, o agente terapêutico é um opióide ou agonista de opióide. Exemplos de opióides ou agonistas de opióide são alfentanil, anileridina, asimadolina, bremazocina, burenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina 15 (heroína), dihidrocodeína, difenoxilato, fedotozina, fentanil, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, levalorfan, acetato de levometadil, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-glucuronide, nalbúfina, nalorfina, ópio, oxicodona, oximorfona, pentazocina, 20 propiram, propoxifeno, rernifentanil, sufentanil, tilidina, trimebutina, tramadol, ou combinações desses. Em algumas modalidades, o opióide ou agonista de opióide não cruza facilmente a barreira hematencefálica e, portanto, não tem subs-

tancialmente qualquer atividade no sistema nervoso central (SNC) quando administrado sistemicamente (ou seja, ele pertence à classe de agentes conhecida como "de ação periférica"). Em outras modalidades o agente terapêutico é um antagonista de opióide. Antagonistas de opióide incluem antagonistas de opióide mu periféricos. Exemplos de antagonistas de opióide mu periféricos incluem derivados quaternários de noroximorfona (veja, Goldberg e cols., Patente U.S. No. 4.176.186, e Cantrell e cols. WO 2004/043964), piperidina N--alquilcarboxilatos como descrito nas Patentes U.S. 5.250.542; 5.434.171; 5.159.081; 5.270.328; e 6.469.030, derivados de alcalóide o ópio como descrito nas Patentes U.S. 4.730.048; 4.806.556; e 6.469.030, compostos quaternários de benzomorfano como descrito na Patentes U.S. 3.723.440 e 6.469.030.

Em uma modalidade, o antagonista de opióide periférico é R-MNTX. R-MNTX é a forma predominante de MNTX seguindo os procedimentos de produção descritos na técnica prévia, embora se acredite que as preparações sejam contaminadas com S-MNTX. R-MNTX pura pode ser sintetizada usando o seguinte protocolo. Resumidamente, a síntese estereoseletiva de R-MNTX é realizada pela adição de um grupo de proteção de hidroxil à naltrexona para gerar 3-O-protégida-naltrexona; a metilação da 3-O-protégida-naltrexona para gerar sal de 3-O-protégida-R-MNTX; e remoção do grupo de proteção de hidroxil para gerar R-MNTX. O grupo de proteção de hidroxil pode ser adicionado na presença de cada uma ou ambas: um solvente orgânico, por exemplo tetrahidrofurano,

e/ou uma amina terciária que não é naltrexona, por exemplo, trietilamina. A naltrexona pode ser metilada por reação da 3-O-protegida-naltrexona com iodeto de metila para produzir sal de iodeto de 3-O-protegida-R-MNTX. Naltrexona pode ser 5 protegida por um grupo de proteção de hidroxil como isobutiril. O sal de iodeto de 3-O-protegida-R-MNTX pode ser tratado com ácido hidrobrômico para remover o grupo de proteção e produzir sal de brometo/iodeto de R-MNTX, e o sal de brometo/iodeto pode ser passado através de uma coluna de resina 10 de troca aniónica (forma de brometo) para gerar brometo de RMNTX.

Em outras modalidades, o agente terapêutico não é um opióide, agonista de opióide, ou um antagonista de opióide. Por exemplo, o agente terapêutico pode ser um agente 15 antiviral, agente antibiótico, agente antifúngico, agente antibacteriano, agente antisséptico, agente antiprotozoários, agente antiparasíticoagente antiinflamatório, um agente vasoconstrictor, um agente anestésico local, um agente antidiarreico, um agente anti-hiperalgesia, ou combinações desses.

20 Em um aspecto da invenção, a S-MNTX é combinada com um agente antidiarreico que é loperamida, análogos de loperamida, N-óxidos de loperamida e análogos, metabolitos e pró-fármacos desses, difenoxilate, cisaprida, antiácidos, hidróxido de alumínio, silicato de magnésio alumínio, carbonato de magnésio, hidróxido de magnésio, carbonato de cálcio, policarbofil, simeticona, hiosciamina, atropina, furazolidona, difenoxina, octreotide, lansoprazol, caolin, pectina, carvão ativado, sulfaguanidina, sucinilsulfathiazol,

ftalilsulfatiazol, aluminato de bismuto, subcarbonato de bismuto, subcitrato de bismuto, citrato de bismuto, dicitratato bismutato tripotássico, tartrato de bismuto, subsalicilato de bismuto, subnitrato de bismuto e subgalato de bismuto, 5 tintura de ópio (paregórico), medicamentos herbais, agente antidiarreicos derivados de plantas ou combinações desses.

Em um aspecto da invenção, a S-MNTX é combinada com um agente antiinflamatório que é um medicamento antiinflamatório não esteróide (NSAID), um inibidor de fator de 10 necrose tumoral, basiliximab, daclizumab, infliximab, mico-fenolato, mofetil, azotioprina, tacrolimus, esteróides, sulfasalazina, olsalazina, mesalamina ou combinações desses

As preparações farmacêuticas da invenção podem ter várias formas, que incluem, sem limitação, uma composição que é revestida entérica, uma composição que é uma formulação de liberação controlada ou de liberação sustentada, uma composição que é a solução, uma composição que é uma formulação tópica, uma composição que é um supositório, uma composição que é liofilizada, uma composição que está em um inalador, uma composição que está em um dispositivo de spray nasal e outros. A composição pode ser para administração oral, administração parenteral, administração mucosa, administração nasal, administração tópica, administração ocular, administração local etc. se parenteral, a administração pode 20 ser subcutânea, intravenosa, intradérmica, intraperitoneal, 25 intratecal etc.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecido um método para síntese de sal de S-MNTX. O método en-

volve a combinação de (iodometil) ciclopropano com oximorfona em um primeiro solvente para produzir um sal de iodo de S-MNTX. Os contra-ions podem ser então substituídos, opcionalmente por iodeto por transferência do sal de iodo de S-MNTX para um segundo solvente e troca de iodeto por um contra-ión outro que não iodeto. Em uma modalidade importante, o sal de iodo de S-MNTX é transferido do primeiro solvente para um segundo solvente, e o iodeto é trocado no segundo solvente por brometo para produzir um sal de bromo de S-MNTX. O primeiro solvente preferido é um solvente aprótico dipolar. O mais preferido é N-metilpirrolidona (NMP). O segundo solvente preferido é pelo menos acetato de isopropila ou dioxano. O método da invenção também envolve a purificação do sal de S-MNTX por cromatografia, recristalização, ou 15 uma combinação desses. Em uma modalidade, a purificação é por múltiplas recristalizações. A reação pode ser realizada por um amplo espectro de temperatura e em condições atmosféricas. Em importantes modalidades, a reação no primeiro solvente é conduzida sob uma temperatura de reação controlada entre 65° a 75°C, preferivelmente em cerca de 70°C, e a reação no segundo solvente é conduzida em temperatura ambiente.

Mais amplamente, o método envolve a síntese de S-MNTX mais contra-ión por combinação de um derivado de ciclopripilmetil com oximorfona em um primeiro solvente para produzir a S-MNTX mais contra-ion. O derivado de ciclopripilmetil contém um grupo de partida. Preferivelmente, o grupo de partida é um haleto ou sulfonato. Preferivelmente o grupo de partida é iodeto. O primeiro solvente pode ser um solvente

aprótico dipolar. Exemplos de tais solventes são N-metilpirrolidona, dimetil formamida, metilfosforamida, acetona, 1,4-dioxano, e acetonitrila e combinações desses. O preferido é N-metilpirrolidona. O primeiro solvente pode ser um solvente prótico dipolar. Exemplos são 2-propanol, 1-propanol, etanol, metanol. O método também pode envolver a troca do contra-íon de S-MNTX com um outro contra-íon. Exemplos de contra-íons são brometo, cloreto, fluoreto, nitrato, sulfonato ou carboxilato. O sulfonato pode ser mesilato, 10 besilato, tosilato ou triflato. O carboxilato pode ser formato, acetato, citrato e fumarato. O método pode envolver a transferência do contra-íon de S-MNTX para um segundo solvente antes da troca do contra-íon de S-MNTX com um outro contra-íon. O método também pode envolver a purificação da 15 S-MNTX mais contra-íon, por exemplo, por recristalização, por cromatografia ou por ambos.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecido um método para inibição de diarréia em um indivíduo, por administração a um indivíduo em necessidade de tal tratamento de uma composição farmacêutica que contém S-MNTX em 20 uma quantidade eficaz para tratar ou evitar a diarréia. A preparação farmacêutica pode ser do tipo acima descrito. A diarréia pode ser aguda ou crônica. A diarréia pode ser causada por qualquer variedade de circunstâncias, isoladamente ou combinadas, como causada por um agente infeccioso, intolerância alimentar, alergia alimentar, síndrome de malabsorção, reação a uma medicação ou de etiologia não específica. Em algumas modalidades, a diarréia é associada com doença do

côlon irritável ou com doença intestinal inflamatória. Em uma modalidade a doença intestinal inflamatória é doença celiaca. Em uma outra modalidade a doença intestinal inflamatória é doença de Crohn. Ainda em uma outra modalidade, a 5 doença intestinal inflamatória é colite ulcerativa. Em outras modalidades a diarréia resulta de ressecção estomacal ou do intestino, remoção da vesícula biliar, ou lesões orgânicas. Em outras modalidades, a diarréia é associada com um tumor carcinóide ou tumor intestinal vasoativo secretor de 10 polipeptídeo. Ainda em outras modalidades, a diarréia é diarréia funcional (idiopática) crônica.

De acordo com a invenção, a S-MNTX pode ser administrada junto com um agente antidiarréia que não seja S-MNTX. Por junto com, entende-se ao mesmo tempo ou próximo o 15 suficiente em tempo pelo qual ambos agentes tratam a condição ao mesmo tempo. Em uma modalidade, o agente é um opióide ou um agonista de opióide. Em uma outra modalidade, o agente não é um opióide ou um agonista de opióide.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecido um método para redução de um volume de descarga a 20 partir de uma ileostomia ou colostomia em um indivíduo. O método envolve a administração a um indivíduo em necessidade de tal redução de uma composição farmacêutica que contém S-MNTX em uma quantidade eficaz para reduzir o volume de descarga a partir da ileostomia ou colostomia. A preparação 25 farmacêutica pode ser de qualquer tipo acima descrito.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecido um método para redução de uma taxa de descarga a par-

tir de uma ileostomia ou colostomia em um indivíduo. O método envolve a administração a um indivíduo em necessidade de tal redução de uma composição farmacêutica que contém S-MNTX em uma quantidade eficaz para reduzir a taxa de descarga da 5 ileostomia ou colostomia. A preparação farmacêutica pode ser do tipo acima descrito.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecido um método para inibição de motilidade gastrointestinal em um indivíduo. O método envolve a administração a um 10 indivíduo em necessidade de tal inibição de uma composição farmacêutica que contém S-MNTX em uma quantidade eficaz para inibir a motilidade gastrointestinal no indivíduo. A preparação farmacêutica pode ser do tipo acima descrito. De acordo com a invenção, a S-MNTX pode ser administrada junto com 15 um outro agente de inibição da motilidade que não seja S-MNTX. Em uma modalidade, o agente é um opióide ou um agonista de opióide. Opióides e agonistas de opióide são acima descritos. Em uma outra modalidade, o agente não é um opióide ou um agonista de opióide. Exemplos de tais agentes de 20 inibição da motilidade gastrointestinal são descritos abaixo, cada um como se relatado especificamente nesse sumário da invenção.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecido um método para tratar a síndrome do cólon irritável. 25 O método envolve a administração a um paciente em necessidade de tal tratamento de uma composição farmacêutica que contém S-MNTX em uma quantidade eficaz para melhorar pelo menos um sintoma da síndrome do cólon irritável. A preparação far-

macêutica pode ser do tipo acima descrito. Em uma modalidade, o sintoma é diarréia. Em uma outra modalidade, o sintoma é constipação alternada com diarréia. Em uma outra modalidade, o sintoma é abdominal dor, distensão abdominal, freqüência anormal de evacuações, consistência anormal das evacuações ou combinações desses.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecido um método para inibição de dor em um indivíduo. O método envolve a administração a um paciente em necessidade de tal tratamento de uma composição farmacêutica que contém S-MNTX em uma quantidade eficaz para inibir a dor. A preparação farmacêutica pode ser do tipo acima descrito. O método também pode envolver a administração ao indivíduo de um agente terapêutico outro que não S-MNTX. Em uma modalidade o agente outro que não S-MNTX é um opióide. Em uma outra modalidade, o agente outro que não S-MNTX é um agente de alívio da dor não opióide. Agentes de alívio da dor não opióides incluem corticosteróides e fármacos antiinflamatórios não esteróides. Agentes de alívio da dor são descritos em maiores detalhes abaixo, como se aqui relatados nesse sumário.

Em uma outra modalidade, o agente outro que não S-MNTX é um agente antiviral, agente antibiótico, agente antifúngico, agente antibacteriano, agente antisséptico, agente antiprotozoários, antiparasítico, agente antiinflamatório, um agente vasoconstrictor, um agente anestésico local, um agente antidiarréia, ou um agente anti-hiperalgesia. Se a dor é hiperalgesia periférica, ela pode resultar, por exemplo, de uma mordida, ferroada, queimadura, infecção viral ou bacte-

riana, cirurgia oral, extração dentária, dano à pele e músculo, ferimento, abrasão, contusão, incisão cirúrgica, queimadura solar, erupção cutânea, úlceras cutâneas, mucosite, gengivite, bronquite, laringite, inflamação de garganta, 5 herpes zoster, irritação fúngica, vesículas de febre, furúnculos, verrugas plantares, lesões vaginais, lesões anais, abrasão corneana, ceratectomia pós-radial, ou inflamação. Ela também pode ser associada com recuperação pós-cirurgia. A cirurgia pode ser, por exemplo, ceratectomia radial, extração dentaria, lumpectomia, episiotomia, laparoscopia e 10 artroscopia.

Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada localmente a um local da dor. Em algumas modalidades, a administração é intra-articular. Em algumas modalidades, 15 a administração é sistêmica. Em algumas modalidades, a administração é tópica. Em algumas modalidades, a composição é administrada ao olho.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecido um método para inibição de inflamação em um indivíduo. O método envolve a administração a um paciente em necessidade de tal tratamento de uma composição farmacêutica que contém S-MNTX em uma quantidade eficaz para inibir a inflamação. A preparação farmacêutica pode ser do tipo acima descrito. O método também pode envolver a administração ao 20 indivíduo de um agente terapêutico outro que não S-MNTX. O agente terapêutico outro que não S-MNTX pode ser um agente antiinflamatório. A administração pode ser, por exemplo, administração local em um local da inflamação, administração 25

sistêmica ou administração tópica.

A inflamação em algumas modalidades é inflamação periodônica, inflamação ortodôntica, conjuntivite inflamatória, inflamações da hemorroide e venéreas. Em outras modalidades, a inflamação é uma condição inflamatória cutânea. Exemplos incluem inflamação associada com um distúrbio selecionado do grupo que consiste em dermatite de contato irritante, psoriase, eczema, prurido, dermatite seborreica, dermatite numular, liquen plano, acne vulgar, comedões, polymorpos, acne nodulocística, conglobata, acne senil, acne secundária, acne médica, um distúrbio de queratinização, e derme vesiculosa, dermatite atópica, e inflamação induzida por UV. A condição inflamatória cutânea também pode ser associada com sensibilização cutânea ou irritação que surge do uso de um cosmético ou produto de limpeza de pele que causa sensibilização cutânea ou irritação ou pode ser uma condição cutânea inflamatória não alérgica. Ela também pode ser induzida por ácido all-trans-retinóico. Em outras modalidades, a inflamação pode ser uma condição inflamatória sistêmica. Exemplos incluem condições selecionadas do grupo que consiste em doença intestinal inflamatória, artrite reumatóide, caquexia, asma, doença de Crohn, choque endotóxico, síndrome da angústia respiratória do adulto, dano isquêmico/de reperfusão, reações enxerto versus hospedeiro, reabsorção óssea, transplante e lúpus. Outras modalidades podem envolver inflamação associada a uma condição selecionada do grupo que consiste em esclerose múltipla, diabetes, e depauperação associadas a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) ou

câncer.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecido um método para inibição de a produção de fator de necrose tumoral em um indivíduo. O método envolve a administração a um paciente em necessidade de tal tratamento de uma composição farmacêutica que contém S-MNTX em uma quantidade eficaz para inibir a a produção de fator de necrose tumoral. A preparação farmacêutica pode ser do tipo acima descrito. O método também pode envolver a administração ao indivíduo de 10 um agente terapêutico outro que não S-MNTX.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecido um método para regular a função gastrointestinal em um indivíduo. O método envolve a administração a um paciente em necessidade de tal tratamento de uma composição farmacêutica que contém S-MNTX e a administração ao indivíduo de um antagonista de opióide mu periférico, ambos em quantidades para regular a função gastrointestinal. Em uma modalidade, o antagonista de opióide mu periférico é R-MNTX.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecido um método. O método envolve a prevenção ou tratamento de um distúrbio psicogênico da alimentação ou digestivo por administração ao paciente de uma composição acima descrita em uma quantidade eficaz para prevenir ou tratar o distúrbio psicogênico da alimentação ou digestivo.

25 De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecido um kit. O kit inclui um pacote que contém um recipiente selado da composição farmacêutica que contém S-MNTX. O kit também pode incluir um agente terapêutico outro que não

S-MNTX. O agente terapêutico outro que não S-MNTX em uma modalidade é um opióide ou agonista de opióide. Em um aspecto, o opióide ou agonista de opióide não tem substancialmente qualquer atividade sobre o SNC quando administrado sistemicamente (ou seja, é "de ação periférica"). Em outras modalidades, o agente terapêutico outro que não S-MNTX é um antagonista de opióide. Antagonistas de opióide incluem antagonistas de opióide mu periféricos. Em uma modalidade, o antagonista de opióide periférico é R-MNTX. Em outras modalidades, o agente outro que não S-MNTX é um agente antiviral, agente antibiótico, agente antifúngico, agente antibacteriano, agente antisséptico, agente antiprotozoários, agente antiparasítico, agente antiinflamatório, um agente vasoconstrictor, um agente anestésico local, um agente antidiarréia, ou um agente anti-hiperalgesia ou combinações desses.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecido um método para análise de S-MNTX em uma mistura de R-MNTX e S-MNTX. O método envolve a condução de cromatografia líquida de alta performance (HPLC) e aplicação de S-MNTX à coluna de cromatografia como um padrão. O método preferivelmente envolve a aplicação de S-MNTX e R-MNTX como padrões para determinar os tempos relativos de retenção/eluição. O tempo de retenção relativos de R e S-MNTX são aqui revelados. Em um aspecto dessa invenção, a cromatografia é conduzida usando dois solventes, solvente A e solvente B, em que o solvente A é um solvente aquoso e o solvente B é um solvente metanólico e em que A e B contêm ácido trifluoracético (TFA). Preferivelmente, A é TFA aquoso a 0,1% e B é TFA me-

tanólico a 0,1%. Em importantes modalidades a coluna compreende uma sílica ligada, de extremidade tampada. Em importantes modalidades, o tamanho de poro do gel da coluna é 5 mícrons. Em uma modalidade mais preferida, a coluna, taxa de fluxo e programa de gradiente são como se segue:

Coluna:Luna C18(2), 150 x 4,6 mm, 5 μ

Taxa de fluxo: 1 mL/min

Programa de Gradiente:

tempo (minutos)	%A	%B
0:00	95	5
8:00	65	35
12:00	35	65
15:00	0	100
16:00	95	5
18:00	95	5

A Detecção pode ser realizada convenientemente por ultravioleta (UV) @ 230 nm de comprimento de onda.

A HPLC anterior também pode ser usada para determinar a quantidade relativa de S-MNTX e R-MNTX por determinação da área sob as respectivas curvas de R e S no cromatograma produzido.

De acordo com um outro aspecto da invenção, são fornecidos métodos para assegurar a manufatura de S-MNTX (que é um agonista de opióide) que é livre de R-MNTX (que é um antagonista de opióide). Os métodos permitem, pela primeira vez, a garantia de que a preparação farmacêutica de S-

MNTX que é para atividade agonista não seja contaminada com um composto que se opõe à atividade de S-MNTX. Nesse aspecto da invenção, é fornecido um método para manufatura de S-MNTX. O método envolve: (a) obtenção de uma primeira composição que contém S-MNTX, (b) purificação da primeira composição por cromatografia, recristalização ou uma combinação desses, (c) condução de HPLC em uma amostra de primeira composição purificada usando R-MNTX como um padrão, e (d) determinação da presença ou ausência de R-MNTX na amostra. Em 5 modalidades importantes, tanto R-MNTX quanto S-MNTX são usadas como padrão para determinar, por exemplo, o tempo relativo de retenção de R-MNTX e S-MNTX. Em uma modalidade, a purificação são etapas de recristalização múltiplas ou etapas de cromatografia múltiplas. Em uma outra modalidade, a 10 purificação é realizada até que R-MNTX esteja ausente da amostra como determinado por HPLC. Deve-se compreender, no entanto, que a "primeira composição purificada" em alguns aspectos da invenção não é necessariamente livre de R-MNTX detectável. A presença de tal R-MNTX, por exemplo, deve indicar que etapas adicionais de purificação devem ser conduzidas se S-MNTX puro for desejado. Os métodos também podem envolver a embalagem da primeira composição purificada que é 15 livre de R-MNTX detectável por HPLC. Os métodos também podem incluir o fornecimento de um sinal na primeira composição purificada embalada que indica que a primeira composição purificada, embalada é livre de R-MNTX detectável por HPLC. O método também pode envolver a embalagem de uma quantidade 20 farmacologicamente eficaz para tratar qualquer uma das con-

dições aqui descritas. A primeira composição que contém S-MNTX pode ser obtida pelos métodos aqui descritos. R-MNTX pura pode ser obtida como aqui descrito.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecido um produto embalado. A embalagem contém uma composição que compreende S-MNTX, em que a composição é livre de R-MNTX detectável por HPLC, e sinais contidos na embalagem que indicam que a composição é livre de R-MNTX detectável. A composição pode ter várias formas, que incluem, sem limitação, um padrão para uso em experimentos laboratoriais, um padrão para uso em protocolos de manufatura ou uma composição farmacêutica. Se a composição é uma composição farmacêutica, então uma importante forma de sinal é escrito em um rótulo ou inserção na embalagem que descreve as características da preparação farmacêutica. O sinal pode indicar diretamente que a composição é livre de R-MNTX, ou ele pode indicar o mesmo indiretamente, ao afirmar, por exemplo, que a composição é pura ou 100% S-MNTX. A composição farmacêutica pode ser para o tratamento de qualquer uma das condições aqui descritas. A composição farmacêutica pode conter uma quantidade eficaz da S-MNTX pura e pode ter qualquer uma das formas descritas abaixo como se especificamente relatado nesse sumário, incluindo, sem limitação, soluções, sólidos, semi-sólidos, materiais revestidos entéricos e outros.

Esses e outros aspectos da invenção são descritos em maiores detalhes a seguir.

Breve descrição dos desenhos

A FIG. 1 fornece uma estrutura química de sais de

brometo de R-MNTX e S-MNTX;

A FIG. 2 ilustra um esquema de reação representativo da invenção;

A FIG. 3 fornece um espectro de prótons por RMN de 5 S-MNTX;

A FIG. 4 fornece um espectro de infravermelho de S-MNTX;

A FIG. 5 fornece um cromatograma por HPLC de S-MNTX; e

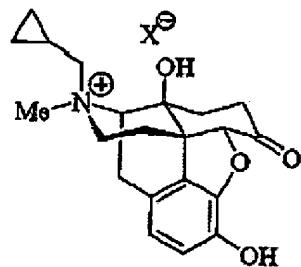
10 A FIG. 6 fornece um espectrograma de massa de S-MNTX.

A FIG. 7 ilustra um kit de acordo com a invenção.

Descrição detalhada

A invenção fornece o composto, S-MNTX, vias sintéticas para síntese estéreo-seletiva de S-MNTX, S-MNTX substancialmente pura, cristais de S-MNTX substancialmente pura, métodos de análise de S-MNTX, preparações farmacêuticas que contêm S-MNTX substancialmente pura e métodos para seu uso.

20 S-MNTX, também chamada sal de metil (S)-N-(ciclopropilmetil)-noroximorfona sal tem a estrutura na Fórmula I:



em que X é um contra-íon. O contra-íon pode ser qualquer contra-íon, incluindo um zwitteríon. Preferivelmen-

te o contra-íon é farmaceuticamente aceitável. Contra-íons incluem halatos, sulfatos, fosfatos, nitratos, e espécies orgânicas carregadas aniónicas. O halato pode ser iodeto, brometo, cloreto, fluoreto, ou combinações desses. Em uma 5 modalidade o halato é iodeto. Em uma modalidade preferida, o halato é brometo. A espécie orgânica carregada aniónica pode ser um sulfonato ou carboxilato.

Acredita-se que os métodos de produção e as propriedades agonistas de S-MNTX se apliquem da mesma forma a 10 derivados S-quaternários de noroximorfona outros que não em que o derivado seja ciclopropilmetil. Portanto, a invenção deve abranger derivados S-quaternários de noroximorfona em que o ciclopropilmetil é substituído por uma porção R, em que R é um hidrocarbílico de 1-20 carbonos que consiste exclusivamente em carbono e hidrogênio, incluindo alquil, alquenil, alquinil, e aril, substituídos ou não substituídos com hidrocarbonetos ou com um ou mais átomos como nitrogênio, oxigênio, silício, fósforo, boro, enxofre, ou halogênio (descrito na publicação PCT WO 2004/043964). Em importantes 15 modalidades, R é alil, cloroalil, ou propargil. Em modalidades importantes, o hidrocarbílico contém 4-10 carbonos.

"Alquil", em geral, refere-se a um grupo hidrocarboneto alifático que pode ser linear, ramificado ou cíclico tendo de 1 a cerca de 10 átomos de carbono na cadeia, e todas as combinações e subcombinações de faixas nessa. "Ramificado" refere-se a um grupo alquil em que um grupo alquil inferior, como metil, etil ou propil, é ligado a uma cadeia de alquil linear. Em certas modalidades preferidas, o grupo

alquil é um grupo C_1-C_5 alquil, ou seja, um grupo alquil ramificado ou linear que tem de 1 a cerca de 5 carbonos. Em outras modalidades preferidas, o grupo alquil é um grupo C_1-C_3 alquil, ou seja, um grupo alquil ramificado ou linear que 5 tem de 1 a cerca de 3 carbonos. Exemplos de grupos alquil incluem metil, etil, n-propil, isopropil, butil, isobutil, sec-butil, terc-butil, pentil, hexil, heptil, octil, nonil e decil. "Alquil inferior" refere-se a um grupo alquil que tem 1 a cerca de 6 átomos de carbono. Grupos alquil preferidos 10 incluem os grupos alquil inferior de 1 a cerca de 3 carbonos.

Um "agente de alquilação" é um composto que pode reagir com um material de iniciação para ligar, tipicamente de forma covalente, um grupo alquil ao material de iniciação. O agente de alquilação tipicamente inclui um grupo de partida que é separado do grupo alquil no momento da ligação ao material de iniciação. Os grupos de partida podem ser, por exemplo, halogênios, sulfonatos halogenados ou acetatos halogenados. Um exemplo de um agente de alquilação é ciclo-20 propilmetyl iodeto.

"Solvante orgânico" tem seu significado comum para aqueles habilitados nessa técnica. Solventes orgânicos de exemplo úteis na invenção incluem, mas não são limitados a, tetrahidrofurano, acetona, hexano, éter, clorofórmio, ácido 25 acético, acetonitrila, clorofórmio, ciclohexano, metanol, e tolueno. Solventes orgânicos anidros são incluídos.

Solventes "dipolares apróticos" são solventes protólicos que não podem doar átomos instáveis de hidrogênio

e que exibem um momento dipolar permanente. Exemplos incluem acetona, acetato de etila, dimetil sulfóxido (DMSO), dimetil formamida (DMF) e N- metilpirrolidona.

Solventes "dipolares próticos" são aqueles que 5 podem doar átomos de hidrogênio e que exibem um momento dipolar permanente. Exemplos incluem água, álcoois como 2-propanol, etanol, metanol, ácidos carboxílicos como ácido fórmico, ácido acético e ácido propiônico.

S-MNTX exibe propriedades diferentes daquelas de 10 R-MNTX e diferentes propriedades de uma mistura de S- e R-MNTX. Aquelas propriedades incluem mobilidade em colunas de cromatografia, atividade biológica e funcional, e estrutura de cristal. Acredita-se que a taxa de clearance *in vivo*, o perfil de efeito colateral e outros também possam diferir de 15 R-MNTX ou misturas de R-MNTX e S-MNTX. Como constatado e aqui reivindicado, S-MNTX pura se comporta como um agonista de receptores de opióide periférico como demonstrado por inibição do trânsito gastrointestinal. Como uma consequência, a atividade de S-MNTX pode ser perturbada ou antagonizada 20 por R-MNTX em misturas que contêm R-MNTX e S-MNTX. É, portanto, altamente desejável ter S-MNTX em forma isolada e substancialmente pura.

Em um aspecto da invenção, métodos para a síntese de S-MNTX são fornecidos. S-MNTX pode ser produzida em uma 25 pureza maior que ou igual a 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 98,5%, 99%, e 99,5% da área sob a curva (AUC) baseado em técnicas cromatográficas. Em uma modalidade preferida, a pureza de S-MNTX é 98%

ou maior. A quantidade de R-MNTX na S-MNTX purificada pode ser de menos que ou igual a cerca de 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 5%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,3%, 0,2%, 0,1% (AUC) ou indetectável por técnicas cromatográficas aqui descritas. Deve ser percebido pelo profissional habilitado que a detecção dos métodos dependerá da detecção e limites de quantificação da técnica empregada. O limite de quantificação é a quantidade mais baixa de R-MNTX que pode ser consistentemente medida e relatada, a despeito de variações em laboratórios, analistas, instrumentos ou lotes de reagentes. O limite de detecção é a quantidade mais baixa de R-MNTX em uma amostra que pode ser detectada mas não necessariamente quantificada como um valor exato. Em uma modalidade da invenção o limite de detecção é 0,1% e o limite de quantificação é 0,2%. Ainda em uma outra modalidade o limite de detecção é 0,02% e o limite de quantificação é 0,05%.

Vários protocolos sintéticos foram tentados para sintetizar S-MNTX. Várias das sínteses falharam em fazer S-MNTX ou falharam em fazer S-MNTX em níveis de pureza ou rendimentos aceitáveis. No método bem sucedido da invenção, S-MNTX foi sintetizada via alquilação direta de oximorfona embora deixando o grupo OH fenólico de oximorfona desprotegido (FIG. 2). Oximorfona reagiu com a espécie de metilciclopropano, iodometil ciclopropano. O sal de S-MNTX que resulta inclui um contra-íon como iodeto, que pode ser então trocado por um contra-íon preferido como brometo. O material de iniciação na síntese de S-MNTX, oximorfona, pode ser obtido em cerca de 95% de rendimento através da desmetilação de oxico-

dona, por exemplo, com tribrometo de boro. Alternativamente, a oximorfona pode ser obtida através de fontes comerciais.

Uma reação de alquilação pode ser realizada em um solvente, ou sistema de solvente, que pode ser anidro. O sistema de solvente pode ser um único solvente ou pode incluir uma combinação de dois ou mais solventes. Sistemas de solvente adequados podem incluir solventes apróticos dipolares como N-metilpirrolidona (NMP), dimetil formamida (DMF), hexametilfosforamida (HMPA), acetona, 1,4-dioxano e acetoni-10 trila, e solventes próticos dipolares como 2-propanol. Sistemas de solvente também podem incluir solventes apróticos dipolares em combinação com éteres alifáticos, como tetrahydrofuran (THF), 1,2-dimetoxietano (glime), éter dietileno-glicol dimetílico (diglime), 1,4-dioxano, metil t-butil éter-15 (metil 1,1,-dimetiletil éter, ou 2-metil-2-metoxipropano) dietil éter, outros solventes polares também podem ser incluídos em algumas modalidades. Por exemplo, o sistema de solvente pode incluir acetona, metiletilcetona, dietilcetona (3-pantanona), e t-butilmetiletilcetona (3,3-climetilbutan-2-ona). Os sistemas de alquilação de solvente também podem incluir congêneres alifáticos ou alicíclicos de qualquer um dos compostos acima revelados. Sistemas de solvente podem incluir dois ou mais solventes em qualquer proporção e proporções adequadas para uma reação de alquilação-20 em particular podem ser determinadas através de experimentação rotineira. Apesar do exposto anteriormente, de modo surpreendente, NMP provou ser o solvente preferido.

O solvente pode ser usado em uma razão de menos

que, maior que, ou igual a cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 10 ou mais volumes. Em alguns casos, pode ser preferível minimizar a quantidade de solvente usada, com quando o produto está para ser transferido do solvente com o uso de uma extração líquido/líquido ou quando o produto está para ser cristalizado ou quando o solvente está para ser removido do produto.

O agente de alquilação pode ser adicionado ao material de iniciação em várias proporções molares, como menos que 8, 12, 16, 20, 24 ou maior que 24 equivalentes por equivalente de material de iniciação. Em alguns casos, pode-se constatar que a eficiência da reação (produção de S-MNTX) pode ser substancialmente independente da quantidade de agente de alquilação usada.

Em um conjunto de modalidades, a alquilação pode ser realizada com o uso da reação de Finkelstein. Um haleto de alquila, como cloreto de ciclopropilmetila, pode ser combinado com um sal de haleto, como iodeto de sódio, para suprir continuamente um agente de alquilação halogenado reativo, como iodeto de ciclopropilmetila, que é reabastecido à medida que ele é consumido.

Materiais de iniciação podem ser alquilados em pressão atmosférica em um frasco aberto ou sob pressão. A reação é conduzida de modo que a temperatura seja mantida ou controlada por todo o tempo da reação em uma temperatura prescrita com o uso dos métodos/equipamento como conhecido na técnica. Um dispositivo para manutenção de uma temperatura controlada por toda a reação de alquilação é uma unidade de aquecimento/resfriamento. O controle da temperatura por

toda a reação de alquilação inibe ou reduz as flutuações de temperatura. Em uma modalidade, a temperatura não excede 110° C, preferivelmente não excede 100° C. Por exemplo, oximorfona pode ser alquilada em um frasco aberto ou fechado 5 por uma faixa de 50 a 100° C, 60 a 90° C, ou 65 a 75° C. A reação é deixada para evoluir por até cerca de 22 horas, preferivelmente por cerca de 15 a 22 horas, mais preferivelmente cerca de 16 a 20 horas. É contemplado que os tempos da reação podem ser encurtados através do uso de irradiação por 10 microondas. Em uma modalidade, os reagentes são colocados em um frasco fechado a 70°C por cerca de 17 horas para produzir um produto que tem uma proporção de oximorfona para S-MNTX de cerca de 1:1. Em uma modalidade preferida, a alquilação é conduzida a 70°C por cerca de 20 horas em um frasco aberto 15 (pressão atmosférica) envolvido em papel para reduzir a exposição à luz.

Em algumas modalidades, S-MNTX pode ser isolada do solvente em que ela é produzida. Por exemplo, o solvente pode ser removido de um resíduo que contém a S-MNTX, ou qualquer S-MNTX pode ser transferida do solvente de alquilação 20 para um solvente de transferência. Solventes de transferência podem ser polares ou não polares e podem ter pontos de ebulição abaixo de 100°C. Solventes de transferência podem incluir ésteres, aldeídos, éteres, álcoois, hidrocarbonetos 25 alifáticos, hidrocarbonetos aromáticos e hidrocarbonetos halogenados. Solventes de transferência específicos incluem, por exemplo, dioxano, acetato de etila, acetato de isopropila, metanol, etanol, diclorometano, acetonitrila, água, HBr

aquoso, heptano e MTBE. Em uma modalidade, uma mistura de acetato de isopropila e dioxano pode ser usada para isolar pelo menos parcialmente S-MNTX de NMP. Durante a mistura de um ou mais desses solventes com uma solução de S-MNTX em 5 NMP, pode se desenvolver uma luz colorida que torna um óleo com o tempo.

Qualquer resíduo obtido a partir do solvente pode ser desenvolvido para purificar e isolar o produto, S-MNTX. A purificação e isolação podem ser feitas com o uso dos 10 todos conhecidos por aqueles habilitados na técnica, como por uso de técnicas de separação como cromatografia, recristalização, ou combinações de várias técnicas de separação conhecidas na prática. Em uma modalidade, cromatografia flash que usa uma coluna C18 pode ser usada com um solvente de 15 metanol aquoso modificado com 0,2% HBr. O conteúdo de metanol pode variar de, por exemplo, cerca de 2,5% a cerca de 50%. Em uma modalidade preferida, a S-MNTX é purificada com o uso de recristalização. O processo pode ser repetido até que uma pureza de produto desejada seja obtida. Em uma modalidade, S-MNTX é recristalizada pelo menos duas vezes, três 20 vezes, ou quatro ou mais vezes para atingir o nível desejado de pureza. Por exemplo, S-MNTX pode ser obtida em purezas maiores que ou iguais a 50%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 98,5%, 99,8% (AUC) baseado em técnicas cromatográficas. 25 Quaisquer impurezas podem incluir o material de iniciação, oximorfona em menos que 0,2%, com nenhuma R-MNTX detectável. A recristalização pode ser realizada com o uso de um solvente único, ou uma combinação de solventes. Uma recristaliza-

ção preferida é realizada por dissolução de S-MNTX em um solvente polar, e então adição de um co-solvente menos polar. Em uma modalidade mais preferida, S-MNTX é purificada por recristalização a partir de metanol e o co-solvente 5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{IPA}$ (6:1). A recristalização é repetida para atingir a pureza desejada.

S-MNTX, e seus derivados, são produzidas na forma de sal. Derivados como zwitteríons de S-MNTX são incluídos. S-MNTX, como mostrada na FIG. 1, pode incluir um grupo amônio quaternário positivamente carregado e pode ser pareado com um contra-íon como um ânion monovalente ou multivalente. 10 Eses ânions podem incluir, por exemplo, halatos, sulfatos, fosfatos, nitratos e espécies orgânicas carregadas como sulfonatos e carboxilatos. Ânions preferidos incluem halatos como brometo, cloreto, iodeto, fluoreto, e combinações desses. Em algumas modalidades, brometo é o mais preferido. Ânions específicos podem ser escolhidos baseado em fatores 15 como, por exemplo, reatividade, solubilidade, estabilidade, atividade, custo, disponibilidade e toxicidade.

20 Contra-íons do sal de S-MNTX podem ser trocados por contra-íons alternativos. Quando um contra-íon alternativo é desejado, uma solução aquosa de um sal de S-MNTX pode ser passada por uma coluna de resina de troca aniónica para trocar alguns ou todos os contra-íons do sal de S-MNTX por 25 um contra-íon alternativo preferido. Exemplos de resinas de troca aniónica incluem AG 1-X8 em um grau de 100 a 200 de malha, disponível por Bio-Rad. Em uma outra modalidade, o cátion de S-MNTX pode ser retido em uma resina de troca catiô-

nica e pode ser então trocado pela remoção da S-MNTX da resina com uma solução de sal que inclua um ânion preferido, como brometo ou cloreto, formando o sal de S-MNTX desejado em solução.

5 A S-MNTX da presente invenção tem numerosas utilidades. Um aspecto da invenção é S-MNTX como um padrão cromatográfico na identificação e distinção de S-MNTX de outros componentes em uma amostra em uma separação cromatográfica. Um outro aspecto da invenção é o uso de S-MNTX como um padrão cromatográfico na identificação e distinção de S-MNTX em uma mistura que contém S-MNTX e R-MNTX. S-MNTX isolada é também útil no desenvolvimento de protocolos para purificação e distinção de S-MNTX de R-MNTX em misturas de reação. Tais protocolos são aqui descritos e também no Pedido Co-
- 10 pendente intitulado "Synthesis of (R)-N-Methylnaltrexone", processo número P0453.70119US00, depositado na mesma data que esse.

15 A S-MNTX pode ser fornecida em uma forma de kit com instrução para seu uso como um padrão. O kit também pode compreender uma R-MNTX autêntica como um padrão. A S-MNTX para uso como um padrão preferivelmente tem uma pureza de 99,8% ou maior com nenhuma R-MNTX detectável.

20 Um aspecto da invenção é um método de resolução e identificação de S-MNTX e R-MNTX em uma solução de MNTX. A S-MNTX também é útil em métodos de ensaio de HPLC de quantificação de uma quantidade de S-MNTX em uma composição ou mistura na qual o método compreende a aplicação de uma amostra da composição ou mistura a uma coluna de cromatografia,

resolução dos componentes da composição ou mistura, e cálculo da quantidade de S-MNTX na amostra por comparação da percentagem de um componente na amostra com a percentagem de uma concentração padrão de S-MNTX. O método é particularmente útil em cromatografia de HPLC de fase reversa. A S-MNTX da presente invenção em virtude de sua atividade agonista em receptores opióides, é útil como um padrão de atividade agonista em ensaio de receptor opióide *in vitro* e *in vivo* como aqueles aqui descritos. A S-MNTX pode ser usada para regular uma condição mediada por um ou mais receptores de opióide periférico, profilaticamente ou terapeuticamente, para agoniizar receptores opióides periféricos, em particular receptores opióides mu periféricos. Os indivíduos sendo administrados com S-MNTX podem receber tratamento agudamente, cronicamente ou baseado na necessidade.

Os indivíduos aos quais a S-MNTX é administrada são vertebrados, em particular mamíferos. Em uma modalidade o mamífero é um humano, primata não humano, cachorro, gato, carneiro, cabra, cavalo, vaca, porco e roedor. Em uma modalidade preferida, o mamífero é um humano.

Receptores Mu e outros receptores opióides existem no trato gastrointestinal. Das principais classes de receptores opióides no trato GI, os receptores mu são principalmente envolvidos na modulação de atividade GI. Receptores opióides kapa podem ter um papel (Manara L e cols. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1985, 25:249-73). Em geral, a S-MNTX é usada para prevenir ou tratar condições associadas à necessidade por ativação ou modulação de receptores opióides, em

particular, receptores de opioides periféricos. De interesse é o uso de S-MNTX para prevenir ou tratar condições associadas à necessidade por ativação ou modulação de receptores opioides no trato GI, em particular receptores opioides mu.

5 Tais condições que podem ser evitadas ou tratadas incluem diarréia e usadas para prevenir ou inibir certas formas de disfunção gastrointestinal que incluem certas formas de síndrome intestinal inflamatória e distúrbios da alimentação e digestivos.

10 Em um aspecto, S-MNTX pode ser usada para tratar diarréia. A função gastrointestinal é regulada, pelo menos em parte, por um ou mais receptores opioides bem como por opioides endógenos. Antagonistas de opioide são conhecidos por aumentar a motilidade gastrointestinal e podem ser, assim, usados de modo eficaz como um tratamento para constipação. Agonistas de opioide por outro lado, em particular, agonistas de opioide periféricos como loperamida são conhecidos por diminuir a motilidade gastrointestinal e podem ser úteis no tratamento de diarréia em mamíferos. S-MNTX como 15 descoberto pelos requerentes como um agonista de opioide, pode ser administrada a um paciente em necessidade de tratamento para diarréia. Diarréia, como aqui usado, é definida como um ou mais dos seguintes: 1) perda da consistência das fezes; 2) mais de 3 evacuações por dia; e/ou 3) um volume de 20 evacuações ≥ 200 g (150 ml) por dia. S-MNTX é administrada em uma quantidade eficaz para prolongar o tempo de trânsito do conteúdo intestinal resultando em volume fecal reduzido, aumento da viscosidade fecal e densidade e perda diminuída 25

de fluido e eletrólitos.

A S-MNTX da presente invenção em virtude de sua atividade agonista de opióide é útil na prevenção e no tratamento de diarréia que tem etiologia diversa incluindo formas agudas e crônicas de diarréia, incluindo diarréia (idiopática) funcional crônica.

Diarréia aguda ou de curta duração como aqui usado é diarréia que dura menos que 1 semana, tipicamente 1 a 3 dias. Diarréia crônica, diarréia contínua ou prolongada como aqui usado é diarréia que dura 1 semana ou mais. A diarréia crônica pode durar por meses ou mesmo anos e pode ser contínua ou intermitente. Várias formas e causas de diarréia que podem se beneficiar do tratamento que usa S-MNTX incluem, sem limitação, aquelas descritas abaixo.

15 Gastroenterite viral ou "gripe estomacal" causada por quaisquer vírus que incluem, sem limitação, rotavírus, vírus, citomegalovírus, vírus herpes simples, vírus da Hepatite e Adenovírus, são receptivos ao tratamento que usa S-MNTX. Intoxicação alimentar e diarréia do viajante que podem 20 ocorrer a partir de alimentos ou de água contaminados com organismos como bactérias e parasitas são receptivos ao tratamento que usa S-MNTX. As bactérias que comumente causam diarréia incluem *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Clostridia*, *Campylobacter*, *Yersinia*, e *Listeria*. Parasitas 25 que causam diarréia incluem *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, e *Cryptosporidium*. Fungos que podem causar diarréia incluem *Candida*. Certas condições médicas também podem levar a diarréia incluindo síndrome de malabsorção como in-

tolerância à lactose, doença celiaca (psilose ou malabsorção de glúten), fibrose cística, intolerância à proteína no leite de vaca ou outros alimentos específicos como feijão, ou frutas. Alergias a alimentos específicos é uma outra condição que pode causar irritação gastrointestinal e/ou reação alérgica que leva à diarréia. Alérgenos alimentares típicos incluem amendoim, milho e mariscos. Diarréia causada por ou associada a essas condições médicas é passível de tratamento que usa S-MNTX da presente invenção.

Outras condições médicas que levam à diarréia, em particular, diarréia crônica inclui doença intestinal inflamatórias que inclui doença de Crohn e colite ulcerativa, síndrome do cólon irritável (MS) e deficiência imune também podem se beneficiar de S-MNTX para prevenir ou tratar a diarréia.

S-MNTX é útil na prevenção e tratamento de diarréia causada por medicações e/ou terapias como antibióticos, laxativos que contêm magnésio, quimioterápicos para o tratamento de câncer e terapia de radiação de alta dose.

A diarréia também é associada a síndrome de Zollinger-Ellison, distúrbios nervosos como neuropatia autônoma ou neuropatia diabética, síndrome carcinóide, tumor intestinal vasoativo secretor de polipeptídeo e condições anatômicas do trato gastrointestinal incluindo síndrome do intestino curto, gastrectomia, ressecção intestinal com ou sem ileostomia ou colostomia, e remoção da vesícula biliar. Tais condições são receptivas para tratamento que usa S-MNTX.

S-MNTX pode ser administrada através de qualquer

via, oral ou parenteral, incluindo intraperitoneal, intravenosa, vaginal, retal, intramuscular, subcutânea, aeroíssol, nasal spray, transmucosa, transdérmica, tópica, colônica, e outras para a prevenção e o tratamento de diarréia.

5 S-MNTX é também útil nos métodos de redução de um volume de descarga a partir de uma ileostomia ou colostomia em um indivíduo. A S-MNTX é fornecida em uma quantidade eficaz para reduzir o volume de descarga a partir da ostomia, comparada ao o volume de descarga a partir da ostomia na ausência de S-MNTX. S-MNTX também é útil no controle da taxa de descarga a partir de uma ostomia, em particular na redução da taxa de descarga em um indivíduo em necessidade de menor taxa de descarga.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecido um método para inibição de motilidade gastrointestinal em um indivíduo. O método envolve a administração a um indivíduo em necessidade de tal inibição de uma composição farmacêutica que contém S-MNTX em uma quantidade eficaz para inibir a motilidade gastrointestinal no indivíduo. De acordo 15 com a invenção, a S-MNTX pode ser administrada junto com um outro agente de inibição da motilidade que não seja S-MNTX. Em uma modalidade, o agente é um opióide ou um agonista de opióide. Opióides e agonistas de opióide são acima descritos. Em uma outra modalidade, o agente não é um opióide ou 20 um agonista de opióide. Exemplos de tais agentes de inibição da motilidade gastrointestinal não opióides incluem, por exemplo, cisaprida, antiácidos, hidróxido de alumínio, sili-cato de alumínio magnésio, carbonato de magnésio, hidróxido

de magnésio, carbonato de cálcio, policarbofil, simeticona, hiosciamina, atropina, furazolidona, difenoxina, octreotide, lansoprazol, caolin, pectina, carvão ativado, sulfaguanidina, succinilsulfatiazol, ftalilsulfatiazol, preparações que 5 contêm bismuto como, aluminato de bismuto, subcarbonato de bismuto, subcitrato de bismuto, citrato de bismuto, bismutato dicitrato tripotássico, tartrato de bismuto, subsalicilato de bismuto, subnitrato de bismuto e subgalato de bismuto, tintura de ópio (elixir paregórico), medicamentos herbais, 10 agentes antidiarreicos derivados de plantas. Outros desses agentes incluem compostos benzodiazepínicos, antiespasmódicos, inibidores de reabsorção de serotonina seletivos (SSRIs), antagonistas de receptor de colecistoquinina (CCK), antagonistas de receptor de célula natural killer (NK), ago- 15 nistas de receptor de fator de liberação de corticotropina (CRF), antiácidos, relaxantes do trato GI, compostos anti-gases, polissulfato de pentosan, antagonistas de dopamina D2 anti-emética, análogos de hormônio de liberação de gonadotrofina (leuprolide), antagonistas de corticotrofina-1, an- 20 tagonistas de receptor de neuroquinina 2, antagonistas de colecitoquinina-1, beta-bloqueadores, agentes anti-refluxo esofágiano, agentes antiinflamatórios, agonistas de 5HT1, antagonistas de 5HT3, antagonistas de 5HT4, agentes seqüentes de sal de bile, agentes formadores de volume, ago- 25 nistas alfa-2-adrenérgicos, antidepressivos como antidepressivos tricíclicos. Agentes adicionais incluem agentes antimuscarínicos, agentes de bloqueio ganglionar, hormônios e análogos de hormônios, e antagonistas de receptor de motili-

na. Agentes antimuscarínicos incluem alcalóides da beladona, compostos antimuscarínicos de amônio quaternário e compostos antimuscarínicos de amina terciária. Exemplos de alcalóides da beladona incluem extratos de folha de beladona, tintura de beladona, e extrato de beladona. Exemplos de agentes antimuscarínicos de amônio quaternário incluem Anisotropina ou metilbrometo de Anisotropina (Valpin), Clidinio ou brometo de clidínio (Quarzan), Glicopirrolato (Robinul), metilsulfato de Hexociclio (Tral), Homatropina, Ipratrópico ou brometo de ipratrópico, Isopropamida ou iodeto de isopropamida (Darbid), Mepenzolato ou brometo de mepenzolato (Cantil), Metantelina ou brometo de metantelina (Banthine), Metscopolamina ou brometo de metscopolamina (Famina), Oxifenônio, e Propantelina ou brometo de propantelina. Exemplos de agentes antimuscarínicos de amina terciária incluem Atropina, Dicicloamina ou cloridrato de dicicloamina (Bentyl e outros), cloridrato de flavoxato (Urispas), Oxibutinina ou cloreto de oxibutinina (Ditropan), Oxifenciclimina ou cloridrato de oxifenciclimina (Daricon), Propiverina, escopolamina, Tolterodina, e Tridihexetil ou cloreto de tridihexetil (Pathilon). Outros agentes antimuscarínicos incluem Pirenzepina, Telenzepina, AF-DX116, Metoctranina, Himbacina, e Hexahidrossiladifenidol. Agentes de bloqueio ganglionar incluem aminas sintéticas como Hexametônio, Mecamilamina, Tetraetilaônio, e Acetylcolina. Exemplos de hormônios ou análogos de hormônio que são agentes anti-motilidade gastrointestinal incluem: somatostatina e agonistas de receptor de somatostatina. Exemplos de análogos de somatostatina incluem octreotide (por exem-

plo, Sandostatin®) e vaptoreotide. Antagonistas de motilina incluem (Phe3, Leu-13) motilina de porco, "214th American Chemical Society (ACS) Meeting (Part V); Highlights from Medicinal Chemistry Poster Session, Wednesday 10 September, 5 Las Vegas, Nevada, (1997), Iddb Meeting Report September 7-11 (1997); e ANQ-1 1 125, Peeters T.L., e cols., Biochern. Biophys. Res. Commun., Vol. 198(2), pp. 411-416 (1994)".

Em um outro aspecto, S-MNT3C pode ser usada para tratar distúrbios da alimentação e digestivos. Distúrbios da 10 alimentação e distúrbios digestivos receptivos ao tratamento que usa S-MNTX de acordo com a invenção compreendem, mas não são limitados, à regulação do apetite desequilibrado patológico, perda de apetite ou apetite diminuído, induzido, por exemplo, por gravidez, câncer, doença infecciosa como influenza, HCV ou HIV, como um resultado de catabolismo, caquexia, anorexia, especialmente anorexia nervosa, disorexia, dispondorese, adiposidade, bulimia, obesidade, gastroparesia, especialmente gastroparesia neurogênica, gastroparesia diabética, gastroparesia miogênica ou gastroparesia induzida 15 por drogas, gastroatonia, gastroparalisia ou enteroparesia, e estenose do trato gastrointestinal, especialmente estenose do piloro.

A dor foi definida de várias formas. Por exemplo, a dor pode ser definida como a percepção por uma pessoa de 25 estímulo nocivo que produz uma reação de retirada pelo indivíduo. A analgesia, é a redução da percepção de dor. Agentes que bloqueiam seletivamente uma resposta animal a um forte estímulo sem amortecer o comportamento geral ou função moto-

ra são referidos como analgésicos. Opiáceos e agonistas de opióide afetam a dor por meio de interação com receptores opióides específicos. Dada a descoberta de que a S-MNTX tem atividade agonista de opiáceo sobre o trânsito gastrointestinal em ratos, há uma justificativa para o uso de S-MNTX no tratamento de dor.

Em geral, a administração de S-MNTX e derivados dessa de acordo com a invenção pode ser usada para facilitar o controle da dor que é associada a qualquer um de uma ampla variedade de distúrbios, condições, ou doenças. "Dor" como aqui usado, a menos que especificamente apontado de outra forma, deve englobar dor de qualquer duração e freqüência, incluindo, sem limitação, dor aguda, dor crônica, dor intermitente e outras. As causas de dor podem ser identificáveis ou não identificáveis. Quando identificável, a origem da dor pode ser, por exemplo, de origem maligna, não maligna, infeciosa, não infeciosa, ou autoimune. Uma modalidade é o controle da dor associada a doenças, distúrbios, ou condições que requerem terapia de curta duração, por exemplo, procedimentos dentários, fraturas ósseas, cirurgia de paciente externo, para os quais a terapia envolve o tratamento por um período de horas até 3 dias. De particular interesse é o controle da dor associada a distúrbios, doenças, ou condições que requerem terapia de longa duração, por exemplo, doenças ou condições crônicas e/ou persistentes para as quais a terapia envolve o tratamento por um período de vários dias (por exemplo, cerca de 3 dias a 10 dias), a várias semanas (por exemplo, cerca de 2 semanas ou 4 semanas a 6

semanas), a vários meses ou anos, até ou mesmo incluindo os anos restantes da vida do indivíduo. Indivíduos que atualmente não sofrem de uma doença ou condição, mas que são suscetíveis, também podem se beneficiar de controle profilático 5 da dor usando a composições e métodos da invenção, por exemplo, antes de cirurgia traumática. Dor receptiva à terapia de acordo com a invenção pode envolver episódios prolongados de dor alternando com intervalos livres de dor, ou substancialmente dor persistente que varia na severidade.

10 Em geral, a dor pode ser nociceptiva, somatogênica, neurogênica, ou psicogênica. A dor somatogênica pode ser muscular ou esquelética (ou seja, osteoartrite, dor lombar lombo-sacra, pós-traumática, miofascial), visceral (ou seja, pancreatite, úlcera, cólon irritável), isquêmica (ou seja, arteriosclerose obliterante), ou relacionada ao progresso do câncer (por exemplo, maligno ou não maligno). A dor neurogênica pode ser devida à neuralgia pós-traumática e pós-operatória, pode ser relacionada a neuropatias (ou seja, diabetes, toxicidade, etc.), e pode ser relacionada a pinçamento de nervo, neuralgia facial, neuralgia do períneo, pós-amputação, talêmica, causalgia, e distrofia simpática reflexa.

15

20

Exemplos específicos de condições, doenças, distúrbios, e origens de dor receptiva ao controle de acordo 25 com a presente invenção incluem, mas não são necessariamente limitados a, dor de câncer (por exemplo, metástase ou câncer não metastático), dor de doença inflamatória, dor neuropática, dor pós-operatória, dor iatrogênica (por exemplo, dor

que se segue a procedimentos invasivos ou a terapia de alta dose de radiação, por exemplo, que envolve formação de tecido de cicatrização que resulta em um comprometimento debilitante da liberdade de movimentos e dor substancial), síndrome de dor regional complexa, dor lombar (por exemplo, dor lombar aguda ou crônica), dor de tecido mole, dor nas articulações e óssea, dor central, dano (por exemplo, danos debilitantes, por exemplo, paraplegia, quadriplegia, etc., bem como danos não debilitantes (por exemplo, às costas, pescoço, coluna, articulações, pernas, braços, mãos, pés etc.)), dor artrítica (por exemplo, artrite reumatóide, osteoartrite, sintomas artríticos de etiologia desconhecida etc.), doença hereditária (por exemplo, anemia falciforme), doença infecciosa e síndromes resultantes (por exemplo, doença de Lyme, ADDS etc.), cefaléias (por exemplo, enxaquecas), causalgia, hiperestesia, distrofia simpática, síndrome do membro fantasma, desnervação e outros. A dor pode ser associada a qualquer porção do corpo, por exemplo, o sistema músculo-esquelético, órgãos viscerais, pele, sistema nervoso etc.

Os métodos da invenção podem ser usados para controlar a dor em pacientes que são virgens para opióide ou que não são mais virgens para opióide. Exemplos de pacientes que são virgens para opióide são aqueles que nunca receberam terapia com opióide de longa duração para o controle da dor. Exemplos de pacientes que não são mais virgens para opióide são aqueles que receberam terapia com opióide de curta ou de longa duração e desenvolveram tolerância, dependência ou outro efeito colateral indesejado. Por exemplo, pacientes que

têm efeitos colaterais adversos intratáveis com morfina oral, intravenosa, ou intratecal, emplastos transdérmicos de fentanil, ou infusões subcutâneas convencionalmente administradas de fentanil, morfina ou outro opióide podem atingir 5 uma boa analgesia e manter perfis favoráveis de efeitos colaterais com a liberação de S-MNTX e derivados dessa.

O termo "controle ou tratamento da dor" é aqui usado para descrever de forma geral a regressão, supressão, ou alívio da dor para tornar o indivíduo mais confortável 10 como determinado pelo critério subjetivo, critério objetivo, ou ambos. Em geral, a dor é avaliada individualmente pelo relato do paciente, com o profissional de saúde levando em consideração a idade, ambiente cultural, e outros fatores de base psicológicos do paciente conhecidos por alterar uma re- 15 ação à dor subjetiva da pessoa.

Como acima mencionado, S-MNTX pode ser administrada junto com um agente terapêutico que não seja S-MNTX, incluindo, sem limitação, agentes terapêuticos que são agentes de alívio da dor. Em uma modalidade, o agente de alívio da 20 dor é um opióide ou agonista de opióide. Em uma outra modalidade, o agente de alívio da dor é um o agente de alívio da dor não opióide como um corticosteróide ou um medicamento antiinflamatório não esteróide (NSAID). Os agentes de alívio da dor incluem: cloridrato de Alfentanil; Aminobenzoato Po- 25 tássico; Aminobenzoato Sódico; Anidoxima; Anileridina; Cloridrato de anileridina; Cloridrato de Anilopam; Anirolac; Antipirina; Aspirina; Benoxaprofeno; Cloridrato de benzidamina; Cloridrato de bicifadina; Cloridrato de brifentanil;

49
SCR

Maleato de bromadolina; Bromfenac sódico; Cloridrato de bu-
prenorfina; Butacetina; Butixirato; Butorfanol; Tartrato de
butorphanol; Carbamazepina; Carbaspirina Cálcica; Carbifene
Cloridrato; Carfentanil Citrato; Succinato de ciprefadol;
5 Ciramadol; Cloridrato de Ciramadol; Clonixeril; Clonixina;
Codeína; Fosfato de Codeína; Sulfato de Codeína; Cloridrato
de Conorfona; Ciclazocina; Cloridrato de Dexoxadrol; Dexpe-
medolac; Dezocina; Diflunisal; Bitartrato de Dihidrocodeína;
Dimefadane; Dipirona; Cloridrato de Doxpicolina; Drinideno;
10 Cloridrato de Enadolina; Epirizol; Tartrato de Ergotamina;
Cloridrato de Etoxazeno; Etofenamato; Eugenol; Fenoprofeno;
Fenoprofeno Cálcico; Citrato de Fentanil; Floctafenina; Flu-
fenisal; Flunixin; Flunixin Meglumina; Maleato de Flupirti-
na; Fluproquazona; Cloridrato de Fluradolina; Flurbiprofeno;
15 Cloridrato de Hidromorfona; Ibufenac; Indoprofeno; cetazoci-
na; cеторfanol; cеторолак Trometamina; Cloridrato de Letimi-
da; Acetato de Levometadil; Acetato Cloridrato de Levomet-
dil; Cloridrato de Levonantradol; Tartrato de Levorfanol;
Cloridrato de Lofemizol; Oxalato de Lofentanil; Lorcinadol;
20 Lomoxicam; salicilato de magnésio; ácido mefenâmico; Clori-
drato de Menabitán; Cloridrato de Meperidina; Cloridrato de
Meptazinol; Cloridrato de Metadona; Acetato de Metadil; Me-
tofolina; Metotriimeprazina; Acetato de Metkefamid; Cloridra-
to de Mimbane; Cloridrato de Mirfentanil; Molinazona; Sulfa-
25 to de Morfina; Moxazocina; Cloridrato de Nabitan; Cloridrato
de Nalbufina; Cloridrato de Nalmexona; Namoxirato; Cloridra-
to de Nantradol; Naproxeno; Naproxeno Sódico; Naproxol; Clo-
ridrato de Nefopam; Cloridrato de Nixeridina; Cloridrato de

80
50

Noracimetadol; Cloridrato de Ocfentanil; Octazamida; Olvanil; Fumarato de Oxetorona; Oxicodona; Cloridrato de Oxicodeona; Tereftalato de Oxicodona; Cloridrato de Oximorfona; Pemedolac; Pentamorfona; Pentazocina; Cloridrato de Pentazocina; Lactato de Pentazocina; Cloridrato de Fenazopiridina; Cloridrato de Feniramidol; Cloridrato de Picenadol; Pinadolina; Pirfenidona; Piroxicam Olamina; Maleato de Pravadolina; Cloridrato de Prodilidina; Cloridrato de Profadol; Propiram Fumarato; Cloridrato de Propoxifeno; Napsilato de Propoxifeno; Proxazol; Citrato de Proxazol; Tartrato de Proxofan; Cloridrato de Pirrolifeno; Cloridrato de Remifentanil; Salcolex; Maleato de Saletamida; Salicilamida; Salicilato Meglumina; Saisalato; Salicilato sódico; Mesilato de espiradolina; Sufentanil; Citrato de Sufentanil; Talmetacina; Talfenilumato; Talosalato; Succinato de Tazadoleno; Tebufelona; Tetridamina; Tifurac Sódico; Cloridrato de Tilidina; Tiopipac; Mesilato de Tonazocina; Cloridrato de Tramadol; Cloridrato de Trefentanil; Trolamina; Cloridrato de Veradolina; Cloridrato de Verilopam; Volazocina; Mesilato de Xorfanol; Cloridrato de Xilazina; Mesilato de Zenazocina; Zomepirac Sódico; Zucapsaicina e combinações desses.

Hiperalgesia é uma sensibilidade aumentada à dor ou intensidade aumentada de sensação de dor. Hiperalgesia pode resultar quando um indivíduo é hipersensível a um estímulo, que resulta em uma resposta exagerada à dor a um dado estímulo. A hiperalgesia é freqüentemente o resultado de um estado inflamatório local e pode seguir o trauma ou dano ao tecido corporal. Inflamação pode seguir, ou ser associada a,

21
50

infecção, vesículas, bolhas, dano cutâneo como cortes, arranhões, queimaduras, queimaduras solares, abrasões, incisões cirúrgicas, condições inflamatórias da pele locais como contato com plantas hera venenosa, erupções alérgicas, mordidas 5 por insetos e ferroadas, e inflamação articular. S-MNTX pode ser usada para prevenir e tratar hiperálgesia periférica e para reduzir dor e/ou sintomas que resultam de inflamação. Como aqui usado, hiperálgesia inclui prurido, ou coceira, e S-MNTX pode ser usada como um tratamento anti-prurido.

10 As composições e métodos nessa são para a prevenção e para tratamento de associação de hiperálgesia com numerosas condições e danos inflamatórios. As composições e métodos aqui fornecidos podem ser usados para tratar várias condições de hiperálgesia associadas a queimaduras, incluindo, sem limitação, térmica, por radiação, química, queimaduras por sol e vento, abrasões, incluindo, por exemplo, abrasão corneana, escoriações, contusões, ulceração por congelamento, erupções, incluindo, por exemplo, dermatite de contato e por calor alérgica, como, por exemplo, hera venenosa e 15 assadura das fraldas, acne, mordidas/ferroadas por insetos, úlceras cutâneas, que incluem, sem limitação, diabética e úlceras de decúbito, mucosite, inflamação, por exemplo, inflamação periodontal, inflamação ortodôntica, inflamação/irritação que surge do uso de um cosmético ou produto de 20 limpeza de pele, conjuntivite inflamatória, inflamações hemorroidal e venérea, gengivite, bronquite, laringite, garganta inflamada, herpes zoster, irritação fúngica, por exemplo, é de atleta e tinha cruris, vesículas de febre, furún-

culos, verrugas plantares ou lesões vaginais, incluindo, por exemplo, lesões vaginais micóticas e sexualmente transmitidas.

Condições de hiperalgesia associada a superfícies cutâneas incluem queimaduras, que incluem, sem limitação, térmica, por radiação, química, queimaduras por sol e vento, abrasões como, por exemplo, abrasões corneanas, escoriações, contusões, ulceração por congelamento, erupções, incluindo dermatite de contato e por calor alérgica (por exemplo, hera venenosa e assadura das fraldas), acne, mordidas/ferroadas por insetos e úlceras cutâneas (que incluem, diabética e úlceras de decúbito). Condições de hiperalgesia da boca, laringe e brônquio incluem mucosite, pós-extração dentária, inflamação periodontal, gengivite, inflamação ortodôntica, bronquite, laringite e garganta inflamada. Condições de hiperalgesia dos olhos incluem abrasões corneanas, pós-ceratectomia radial e conjuntivite inflamatória. Condições de hiperalgesia do reto/ânus incluem inflamações hemorroidais e venéreas. Condições de hiperalgesia associada a agentes infecciosos incluem herpes zoster, irritações fúngicas (incluindo pé de atleta e tinha cruris), vesículas de febre, furúnculos, verrugas plantares e lesões vaginais (incluindo lesões associada a micose e doenças sexualmente transmitidas). Condições de hiperalgesia também podem ser associadas a recuperação pós-cirurgia, como recuperação após lumpectomia, episiotomia, laparoscopia, artroscopia, ceratectomia radial e extração dentária.

Como uma prevenção ou tratamento para hiperalgesia

23
SA

periférica, S-MNTX pode ser administrada using qualquer via que forneça a liberação do composto a uma área atingida. A administração pode ser oral ou parenteral. Métodos de administração também podem incluir administração tópica e local.

- 5 S-MNTX pode ser aplicada a qualquer superfície corporal incluindo pele, articulações, olhos, lábios e membranas mucosas.

S-MNTX pode ser liberada em combinação com outros compostos, como aqueles aqui revelados, que fornecem efeitos 10 anti-hiperalgesia, incluindo, sem limitação, medicamentos para dor, medicamentos para coceira , agentes antiinflamatórios, e outros. S-MNTX também pode ser administrada com outros compostos usados para tratar as condições que causam a inflamação, como antivirais, antibacterianos, antifúngicos e 15 anti-infecciosos. Esses outros compostos podem agir e ser administrados localmente ou sistemicamente e podem ser parte da mesma composição ou podem ser administrados separadamente. Tais compostos são descritos em maiores detalhes abaixo.

A inflamação é freqüentemente associada a um aumento na produção de Fator de necrose tumoral (TNF) e acredita-se que uma diminuição na produção de TNF resultará em uma redução na inflamação. Agonistas de opióide de ação periférica mostraram diminuir a produção de TNF (Patente U.S. No. 6.190.691). o k-opióide perifericamente seletivo, asimadolina, mostrou ser um potente agente anti-artrítico em um modelo de artrite animal induzida por adjuvante (Binder, W. e Walker, J.S. *Br. J. Pharma* 124:647-654). Assim, a atividade agonista de opióide periférico de S-MNTX e derivados dessa

fornecem a prevenção e o tratamento de condições inflamatórias. Embora não sendo atado por teoria, o efeito antiinflamatório de S-MNTX e derivados dessa pode ser pela inibição da produção de TNF, diretamente ou indiretamente. A S-MNTX ou derivados dessa pode ser administrada sistemicamente ou localmente. S-MNTX pode ser administrada em combinação com um outro inibidor de TNF como loperamida e difenoxilato ou com outros agentes antiinflamatórios aqui descritos.

Um outro aspecto da presente invenção é a prevenção e/ou o tratamento de uma condição inflamatória sistêmica, preferivelmente doença intestinal inflamatória, artrite reumatóide, caquexia, asma, doença de Crohn, choque endotóxico, síndrome da angústia respiratória do adulto, dano isquêmico/de reperfusão, reações enxerto versus hospedeiro, reabsorção óssea, transplante e lúpus com o uso de S-MNTX ou derivados dessa.

Ainda em outro grupo de modalidades, a condição inflamatória receptiva ao tratamento usando S-MNTX ou derivados dessa é associada a esclerose múltipla, diabetes, e depauperação associadas a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) ou câncer.

Em um grupo de modalidades, uma condição inflamatória cutânea, preferivelmente psoriase, dermatite atópica, inflamação induzida por UV, dermatite de contato ou inflamação induzida por outros medicamentos, incluindo, sem limitação, RETIN-A (ácido all-transretinóico) é receptiva a tratamento que usa S-MNTX ou derivado dessa.

Um outro aspecto, da invenção é um método de tra-

tamento de uma condição cutânea inflamatória não alérgica que compreende a administração de S-MNTX em uma quantidade eficaz para tratar a condição inflamatória. Condições cutâneas inflamatórias não alérgicas são associadas a dermatite de contato irritante, psoriase, eczema, prurido, dermatite seborreica, dermatite numular, liquen plano, acne vulgar, comedões, polimorfos, acne nodulocística, conglobata, acne senil, acne secondária, acne médica, um distúrbio de queratinização, e dermatoses vesiculosa.

10 Certos pacientes particularmente receptivos a tratamento são pacientes que têm os sintomas de qualquer uma das condições anteriores. Os pacientes podem não ter tido sucesso no alívio de seus sintomas ou um grau consistente de alívio de seus sintomas usando outras terapias. Tais pacientes são ditos como refratários aos tratamentos convencionais. A condição pode ser induzida ou uma consequência de uma ou mais de diversas condições que incluem, sem limitação, uma condição de doença, uma condição física, uma condição a induzida por medicamento, um desequilíbrio fisiológico, estresse, ansiedade e outros. As condições podem ser uma condição aguda ou condição crônica.

20 Os indivíduos podem ser tratados com uma combinação da S-MNTX e um agente terapêutico outro que não a S-MNTX. Nessas circunstâncias a S-MNTX e os outros agentes terapêuticos são administrados próximos de modo que os indivíduos experimentem os efeitos dos vários agentes como desejado, que tipicamente é ao mesmo tempo. Em algumas modalidades a S-MNTX será liberada primeiramente, em algumas modalidades

em segundo lugar, e ainda em algumas modalidades ao mesmo tempo. Como discutido em maiores detalhes abaixo, a invenção contempla preparações farmacêuticas em que a S-MNTX é administrada em uma formulação que inclui um outro agente farmacêutico. Essas formulações podem ser como aquelas descritas no Pedido de Patente U.S. No. de série 10/821.809, que é aqui incorporada em sua totalidade por referência. São incluídas sólidas, semi-sólidas, líquidas, de liberação controlada e outras formulações.

Uma importante classe de agente terapêutico que pode ser parte do protocolo de prevenção e tratamento junto com a S-MNTX são opióides. Foi constatado, de forma surpreendente, pelos requerentes que S-MNTX usada em combinação com o opióide, morfina resulta em uma inibição aumentada e aparentemente sinérgica do trânsito gastrointestinal. Portanto, a presente invenção fornece composições farmacêuticas que compreendem S-MNTX em combinação com um ou mais opióides. Isso permitirá a alteração de doses não previamente obtível. Por exemplo, quando uma menor dose de opióide é desejável no tratamento de certas condições perifericamente mediadas isso agora é possível pela combinação com o tratamento de S-MNTX.

O opióide pode ser qualquer opióide farmaceuticamente aceitável. Opióides comuns são aqueles selecionados do grupo que consiste em alfentanil, anileridina, asimadolina, bremazocina, burprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), dihidrocodeína, difenoxilato, fentozina, fentanil, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfo-

na, levalorfan, acetato de levometadil, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-glucuronide, nalbufina, nalorfina, ópio, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propoxifeno, remifentanil, su-
5 fentanil, tilidina, trimebutina e tramadol.

Dependendo do efeito desejado a ser atingido, o opióide pode ser administrado parenteralmente ou em outras vias sistêmicas para afetar tanto o sistema nervoso central (SNC) quanto receptores de opióide periférico. O efeito desejado do opióide em combinação com S-MNTX pode ser a prevenção ou o tratamento de diarréia, prevenção ou o tratamento de dor de qualquer causa ou etiologia incluindo a prevenção ou o tratamento de hiperalgésia periférica. Quando a indicação é a prevenção ou o tratamento de hiperalgésia periférica, it é desejável fornecer um opióide que não tenha efeitos concomitantes sobre o SNC ou alternativamente administrar o opióide topicalmente ou localmente de modo que o opióide não cruze substancialmente a barreira hematencefálica mas forneça um efeito sobre os receptores de opióide periféricos.
20

Opióides particularmente úteis para a prevenção ou o tratamento de diarréia ou prevenção ou o tratamento de hiperalgésia periférica em combinação com S-MNTX incluem, sem limitação:

25 (1) loperamida [4-(p-clorofenyl)-4-hidroxi-N-N-dimetil- α , α -difenil-1-piperidinabutiramida cloridrato], análogos de loperamida e compostos relacionados como aqui definido [veja, Patentes U.S. Nos, 3.884.916 e 3.714.159; veja,

88
SCR

também Patentes U.S. Nos. 4.194.045, 4.116.963, 4.072.686, 4.069.223, 4.066.654], N-óxidos de loperamida e análogos, metabólitos e pró-fármacos desses e compostos relacionados como aqui definido [veja, também, Patente U.S. No. 5. 4.824.853], e compostos relacionados, como (a), (b) e (c) como se segue:

(a) 4-(aroilamino)piridina-butanamida derivados e N-óxidos desses como aqui definido [veja, também Patente U.S. No. 4.990.521];

10 (b) 5-(1,1-difenil-3-(5- ou 6-hidroxi-2-azabiciclo-(2.2.2)oct-2-il)propil)-2-alquil-1,3,4-oxadiazóis, 5-(1,1-difenil-4-(amino cílico)but-2-trans-en-1-il)-2-alquil-1,3,4-oxadiazóis, 2-[5-(amino cílico)-etil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-5-il]-5-alquil-15 1,3,4-oxadiazóis] e compostos relacionados [veja, Patentes U.S. Nos. 4.013.668, 3.996.214 e 4.012.393];

(c) 2-substituído-1-azabiciclo[2,2,2]octanos [veja, Patente U.S. No. 4.125.531];

20 (ii) 3-hidroxi-7-oxomorfinans e 3-hidroxi-7-oxoisomorfinans [veja, por exemplo, Patente U.S. No. 4.277.605]

(iii) amidinouréias como aqui fornecido [veja, também Patentes U.S. Nos. 4.326.075, 4.326.074, 4203.920, 4.060.635, 4.115.564, 4.025.652] e 2-[(aminofenil e amidofenil)amino]-1-azacicloalcanos [veja, Patente U.S. No. 4.533.739];

(iv) metkefamid [H-L-Tyr-D-Ala-Bly-L-Phe-N(Me)Met-NH₂; veja, por exemplo, Patente U.S. No. 4.430.327; Burkhart

e cols. (1982) *Peptides* 3-869-871; Frederickson e cols. (1991) *Science* 211:603-605] e outros peptídeos de opióide sintéticos, como H-Tyr-D-Nva-PheOm-NH₂, H-Tyr-D-Nle-Phe-Om-NH₂, H-Tyr-D-Arg-Phe-A2bu-NH₂, H-Tyr-D-Arg-PheLys-NH₂, e H-5 Lys-Tyr-D-Arg-Phe-Lys-NH₂ [veja, Patente U.S. No. 5.312.899; veja, também Gesellchen e cols. (1981) *Pept.: Synth., S-trutt., Funct., Proc. Am. Pept. Symp.*, 7th,; Rich e cols., (Eds), Pierce Chem. Co., Rochford, Ill., pág. 621-62] que não cruzam a barreira hematencefálica;

10 (v) propanaminas como definidas na Patente U.S. No. 5.236.947 e outros. S-MNTX também pode ser usada para tratar diarréia em combinação com outros compostos e composições antidiarréia. Por exemplo, S-MNTX pode ser administrada a um indivíduo em combinação com um agente antidiarréia conhecido. Dois ou mais compostos podem ser administrados em um coquetel ou os compostos podem ser administrados separadamente usando as mesmas vias de administração ou diferentes. Agentes antidiarréia conhecidos incluem, por exemplo, loperamida, análogos de loperamida, N-óxidos de loperamida e análogos, metabólitos e prófármacos desses, difenoxilate, cisaprida, antiácidos, hidróxido de alumínio, silitato de magnésio alumínio, carbonato de magnésio, hidróxido de magnésio, carbonato de cálcio, policarbofil, simeticona, hiosciamina, atropina, furazolidona, difenoxina, octreotide, 15 lansoprazol, caolin, pectina, carvão ativado, sulfaguanidina, sucinilsulfathiazol, ftalilsulfatiazol, aluminato de bismuto, subcarbonato de bismuto, subcitrato de bismuto, citrato de bismuto, dicitrato bismutato tripotássico, tartrato 20 25

de bismuto, subsalicilato de bismuto, subnitrato de bismuto e subgalato de bismuto, tintura de ópio (paregórico), medicamentos herbais, agente antidiarreicos derivados de plantas.

5 Outros agente terapêuticos que podem ser parte dos protocolos de tratamento junto com S-MNTX são agentes para síndrome do cólon irritável (MS), antibióticos, antivirais, antifúngicos, agentes antiinfecciosos, agentes antiinflamatórios incluindo anti-histamínicos, vasoconstrictores, anti-
10 diarréia e outros.

Agentes terapêuticos de IBS que podem ser usados em combinação com S-MNTX incluem, sem limitação, compostos benzodiazepínicos, antiespasmódicos, inibidores de reabsorção de serotonina seletivos (SSRIs), antagonistas de receptor de colecistoquinina (CCK), agonistas ou antagonistas de receptor de motilina, antagonistas de receptor de célula natural killer (NK), agonistas ou antagonistas de receptor de fator de liberação de corticotropina (CRF), agonistas de receptor de somatostatina, antiácidos, relaxantes do trato GI, 15 compostos anti-gases, preparações contendo bismuto, polisulfato de pentosan, antagonistas de dopamina D2 antiemética, análogos de prostaglandina E, análogos de hormônio de liberação de gonadotrofina (leuprolide), antagonistas de corticotrofina-1, antagonistas de receptor de neuroquinina 2, antagonistas de colecitoquinina-1, beta-bloqueadores, 20 agentes anti-refluxo esofágiano, antimuscarínicos, agentes antiinflamatórios antidiarréia, agentes anti-motilidade, agonistas de 5HT1, antagonistas de 5HT3, antagonistas de

91
501

5HT4, agentes seqüestrantes de sal de bile, agentes formadores de volume, agonistas alfa-2-adrenérgicos, óleos minerais, antidepressivos, medicamentos herbais.

Exemplos específicos de agentes terapêuticos de IBS incluem, mas não são limitados aos seguintes:

Compostos e análogos benzodiazepínicos que agem para suprimir convulsões através de uma interação com receptores de ácido gama-aminobutírico (GABA) do tipo A (GABAA), por exemplo, DIASTAT® e VALIUM®; LIBRIUM®; e ZANAX®.

SSRIs, por exemplo, fluvoxamina; fluoxetina; paroxetina; sertralina; citalopram; venlafaxina; cericlamina; duloxetina; milnacipran; nefazodone; e cianodotiepina (veja, "The Year Drugs News", edição de 1995, pp. 47-48 por Prous IR.) e WO 97/29739.

Antagonistas de receptor de CCK, por exemplo, devazepida; lorglumida; deximdggiurnida; loxiglumida, D'Amato, M. e cols., Br. S. Pharmacol. Vol. 102(2), pp. 391-395 (1991); Cl 988; L364.718; L3637260; L740.093 e LY288.513; antagonistas de receptor de CCK revelados na Patente U.S. No. 5.220.017, Bruley-Des-Varannes, S, e cols. Gastroenterol. Clin. Biol. Vol.15.(10)9 pp. 744-757 (1991), e Worker C: EUPHAR'99- Second European Congress of Pharmacology (Parte IV) Budapest, Hungria Iddb Meeting Report 1999 July 3-7.

Agonistas de receptor de motilina ou antagonistas de motilina que incluem, por exemplo, agonista de motilina ABT-269, (eritromicina, 8,9-didesidro-N-dimetil desoxo-4",6,12-tridesoxi-6,9-epoxi-N-etil), de (Nmetil-N-etil-8,9-anidroeritromicina A) e de (N-metil)-N-isoprop-

92
50A.

8,9anidroeritromicina A), Sunazika T. e cols., Chem. Pharm. Bull., Vol. 37(10), pp, 2687-2700 (1989); A-173508 (Abbot Laboratories); antagonistas de motilina (Phe3, Leu-13) motilina de porco, "214th American Chemical Society (ACS) Meeting" (Parte V); "Highlights from Medicinal Chemistry Poster Session, Wednesday 10 September", Las Vegas, Nevada, (1997), Iddb Meeting Report September 7-11 (1997); e ANQ-1 1 125, Peeters T.L., e cols., Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol. 198(2), pp. 411-416 (1994).

10 Antagonistas de receptor NK que incluem, por exemplo, FK 888 (Fujisawa); GR 205171 (Glaxo Wellcome); LY 303870 (Lilly); MEC 869 (Merck); GR82334 (Glaxo Wellcome); L 758298 (Merck); L 733060 (Merck); L 741671 (Merck); L 742694 (Merck); PD 154075 (Parke-Davis); S1 8523 (Servier); S1 9752 (Servier); OT 7100 (Otsuka); WIN 51708 (Sterling Winthrop); NKP-608A; TKA457; DNK333; CP-96345; CP-99994; CP122721; L-733060; L-741671; L742694; L-758298; L-754030; GR-203040; GR-205171; RP-67580; RPR 100893 (dapitant); RPR-107880; RPR-111905; FK-888; SDZ-NKT-343; MEN-10930; MEN-11149; S-18523; S-19752; PD-154075 (CAM-4261); SR-140333; LY-303870 (lanepitant); EP-00652218; EP00585913; L-737488; CGP-49823; WIN-51708; SR-48968 (saredutant); SR-144190; YM383336; ZD-7944; MEN-10627; GR-159897; RPR-106145; PD-147714 (CAM-2291); ZM253270; FK-224; MDL-105212A; MDL-105172A; L-743986; L-743986 análogos; S-16474; SR-142801 (osanetant); PD-161182; SB-223412; e SB-222200.

Agonistas de receptor de CRF ou antagonistas, por exemplo, como revelado em WO 99/40089, AXC 2219, Antalarmi-

na, NOD 1, CRA 0165, CRA 1000, CRA 1001.

Agonistas de receptor de somatostatina, por exemplo octreotide, vapreotide, lanreotide.

5 Compostos antiinflamatórios, particularmente aqueles do tipo imunomodulador, por exemplo, NSAIDS; Fator de necrose tumoral (TNF, TNF α) inibidores; basiliximab (por exemplo SIMULECT \circledR); daclizumab (por exemplo ZENAPAX \circledR); infliximab (por exemplo REMICADE \circledR); etanercept (por exemplo ENBREL \circledR); micofenolato mofetil (por exemplo, CELLCEPT \circledR); a-10 zatioprina (por exemplo IMURAN \circledR); tacrolimus (por exemplo PROGRAF \circledR); esteróides; metotrexate e agentes antiinflamatórios do trato GI, por exemplo, sulfassalazina (por exemplo AZULFIDINA \circledR); olsalazina (por exemplo DIPENTUM \circledR ; e mesalamina (por exemplo ASACOL \circledR , PENTASA \circledR , ROWASA \circledR C).

15 Antiácidos, como antiácidos de alumínio e magnésio; e hidróxidos de cálcio como MAALOX \circledR .

Compostos antigases, por exemplo, simeticona comercializado sob nomes comerciais MYLANTA \circledR e MYLICON \circledR ; e preparados de enzima incluindo PHAZYME \circledR e BEANO \circledR .

20 Preparações contendo bismuto, por exemplo, subsalicilato de bismuto também conhecido como PEPTO-BISMOL \circledR .

Polissulfato de pentosan, um derivado de carboidrato macromolecular semelhante a heparina que se assemelha quimicamente e estruturalmente aos glicosaminoglicanos, comercializados sob o nome comercial ELMIRON \circledR .

Antagonistas de dopamina D2 anti-emética que incluem, por exemplo, domperidona. Análogos de prostaglandina E, análogos de hormônio de liberação de gonadotrofina (leu-

prolide), antagonistas de corticotrofina-1, antagonistas de receptor de neuroquinina 2, antagonistas de colecistoquinina-1, beta-bloqueadores.

Agentes anti-refluxo esofágiano incluem, sem limitação, PRILOSEC®.

Antiespasmódicos e antimuscarínicos incluem, mas não são limitados a, dicicloamina, oxibutinina (por exemplo, cloreto de oxibutinina), tolterodina (por exemplo, tartaxato de tolterodina), alverina anisotropina, atropina (por exemplo, sulfato de atropina), beladona, homatropina, metobrometo de homatropina, hiosciamina (por exemplo, sulfato de hiosciamina), metscopolamina, escopolamina (por exemplo, cloridrato de escopolamina), clidínio, cimetrópio, hexociclio, pinavério, otilônio, glicopirrolato e mebeverina.

Antidiarreicos incluem, mas não são limitados a, ipratrópio, isopropamida, mepenzolato, propantelina, oxifenclicina, pirenzepina, difenoxilato (por exemplo, cloridrato de difenoxilato), sulfato de atropina, cloridrato de alosetron, cloridrato de difenoxin, subsalicilato de bismuto, lactobacillus acidophilus, trimebutina, asimadolina, e acetato de octreotide.

Agentes antiinflamatórios também incluem, sem limitação, mesalamina, sulfasalazina, balsalazida dissódica, hidrocortisona, e olsalazina sódica.

Agonistas de 5HT₁ incluem, sem limitação, buspirona.

Antagonistas de 5HT₃ incluem, sem limitação, ondansetron, cilansetron, e alosetron.

Antagonistas de 5HT₄ incluem, sem limitação, pi-
poscrod.

Agonistas de 5HT₄ incluem, sem limitação, tegase-
rod (por exemplo, maleato de tegaserod), e povcalopride.

5 Antidepressivos incluem, sem limitação, desiprimi-
na, amitriptilina, imiprimina, fluoxetina, e paroxetina.

Outros agentes terapêuticos de IBS incluem dexlo-
xiglurnida, TAK-637, talnetant, SB 223412, AU 244, neurotro-
fina-3, GT 160-246, imunoglobulina (IgG), ramoplanin, risax-
10 min, rimeticon, darifenacina, zainifenacina, loxiglumida,
misoprostil, leuprolide, domperidona, análogos de somatosta-
tina, fenitoína, NBI-34041, saredutant, e dexloxioglumide.

Antibióticos incluem, sem limitação, antibióticos
de tetraciclina, como clortetraciclina, oxitetraciclina, te-
15 traciclina, demetilclortetraciclina, metaciclina, doxicicli-
na, minociclina e rolitetraciclina; como kanamicina, amica-
cina, gentamicina C_{1a}, C₂, C_{2b} ou C₁, sisomicina, netilmicina,
espectinomicina, estreptomicina, tobramicina, neomicina B,
20 dibecacina e kanendomicina; macrolídeos, como maridomicina e
eritromicina; lincomicinas, como clindamicina e lincomicina;
derivados de ácido penicilânico (6-APA)- e ácido cefalospo-
rânico (7-ACA)- tendo (grupos 6β- ou 7β-acilamino, respecti-
vamente, que estão presentes em derivados de ácido 6β-
25 acilaminopenicilânico ou ácido 7β-acilaminocefalosporânico
fermentativamente, semi ou totalmente sinteticamente obtí-
veis e/ou derivados de ácido 7β-acilaminocefalosporânico que
são modificados na posição 3, como derivados de ácido peni-
cilânico que se tornaram conhecidos sob os nomes penicilina

G ou V, como feneticilina, propicilina, nafcilina, oxicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, ciclacilina, epicilina, mecilinaam, meticilina, azlocilina, sulbenicilina, ticarcilina, mezlocilina, piperacilina, carindacilina, 5 azidocilina ou derivados de cefalosporina que se tornaram conhecidos sob os nomes cefaclor, cefuroxima, cefazlur, cefacetrla, cefazolin, cefalexina, cefadroxil, cefaloglicina, cefoxitina, cefaloridina, cefsulodin, cefotiam, ceftazidina, cefonicid, cefotaxima, cefmenoxima, ceftizoxima, cefalotin, 10 cefradina, cefamandol, cefanona, cefapirina, cefroxadina, cefatrizina, cefazedona, ceftrixon e ceforanid; e outros antibióticos de β -lactama do tipo clavam, penem e carbapenem, como moxalactam, ácido clavulânico, nocardicina A, sulbactam, aztreonam e tienamicina; e outros antibióticos que incluem, bicozamicina, novobiocina, cloranfenicol ou tianfenicol, rifampicina, fosfomicina, colistina e vancomicina.

Agente antivirais incluem, sem limitação, análogos de nucleosídeo, inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos, inibidores da transcriptase reversa nucleosídicos, inibidores da protease, inibidores da integrase, incluindo os seguintes: acemanan; aciclovir; aciclovir sódico; adefovir; alovudina; alvircept sudotox; cloridrato de amantadina; aranotin; arildona; mesilato de atevirdina; avridina; cidofovir; cipanfilina; cloridrato de citarabina; mesilato de delavirdina; desciclovir; didanosina; disoxaril; edoxudina; enviradene; enviroxime; famciclovir; cloridrato de famotidine; fiacetabina; Holuridina; fosarilato; foscarnet sódico; fosfonet sódico; ganciclovir; ganciclovir sódico; ido-

xuridina; indinavir; cetoctal; lamivudina; lobucavir; lopinovir; cloridrato de memotina; metisazona; nelfinavir; nevirapina; penciclovir; pirodavir; ribavirina; cloridrato de rimantadina; ritonavir; mesilato de saquinavir; cloridrato de 5 somantadina; sorivudina; statolon; stavudina; tenofovir; cloridrato de tilorona; trifluridina; valaciclovir cloridrato; vidarabina; fosfato de vidarabina; fosfato de vidarabina sódica; viroxima; zalcitabina; zerit; zidovudine (AZT); e zinviroxime.

10 Agentes anti-infecciosos incluem, sem limitação, cloridrato de difloxacina; brometo de lauril isoquinolinio; moxalactam dissódico; ornidazol; pentisomicina; cloridrato de sarafloxacina; inibidores da protease de HIV e outros retrovírus; Inibidores da integrase de HIV e outros retrovírus; cefaclor (ceclor); aciclovir (zovirax); norfloxacina (noroxin); cefoxitina (mefoxin); cefuroxima axetil (edilla); ciprofloxacina (cipro); cloridrato de aminacrina; cloreto de benzetônio; bitionolato sódico; bronclorenona; peróxido de carbamida; cloreto de cetalcônio; cloreto de cetilpiridínio; 15 cloridrato de clorhexidina; clioquinol; brometo de domifen; fenticlor; cloreto de fludazônio; fucsina, básico; furazolídona; violeta de genciana; halquinóis; hexaclorofeno; peróxido de hidrogênio; ictammol; imidecil iodina; iodina; álcool isopropílico; acetato de mafenide; meraleína sódica; cloreto de mercufenol; mercúrio, amoniado; cloreto de metilbenzetonio; nitrofurazona; nitromersol; cloridrato de octenidina; oxiclorosseno; oxiclorosseno sódico; paraclorofenol, canforado; permanganato de potássio; povidona-iodina; clore-

to de sepazônio; nitrato de prata; sulfadiazina, prata; sinclosene; timerfonato sódico; timerosal: trocloseno potássico.

Antifúngicos (antibióticos) incluem: polienos como

5 Anfotericina-B, candicidina, dermostatina, filipina, fungicromina, hachimicina, hamicina, lucensomicina, mepartricina, natamicina, nistatina, pecilocina, perimicina; e outros como azasserina, griseofulvina, oligomicinas, pirrolnitrina, sicanin, tubercidin e viridin. Antifúngicos sintéticos incluem: alilaminas como naftifina e terbinafina; imidazóis como bifonazol, butoconazol, clordantoina, clormidazol, cloconazol, clotrimazol, econazol, enilconazol, fenticonazol, isoconazol, cetoconazol, miconazol, omoconazol, nitrato de oxiconazol, sulconazol e tioconazol; triazóis como fluconazol, 10 itraconazol, terconazol. Outros incluem acrisorcin, amorolfina, bifenamina, bromosalicilcloranilida, buclosamida, clufenesin, ciclopirox, cloxiquina, coparafinato, diantazol, dicloridrato, exalamida, flucitosina, haletazol, hexetidina, loflucarban, nifuratel, iodeto de potássio, propionatos, 15 ácido propiônico, piritiona, salicilanilida, sultentina, tenunitrozol, tolciclato, tolindato, tolnaftato, tricetin, ujotion e ácido undecilênico. Antifúngicos também incluem a classe equinocandina ou antifúngicos, incluindo caspofungin, micafungin, anidulafungin, aminocandin, e outros.

25 Vasoconstrictores incluem, sem limitação, epinefrina, norepinefrina, pseudoefedrina, fenilefrina, oximetazolina, propilhexedrina, nafazolina, tetrahidrolozina, xilometazonlina, etilnorepinefrina, metoxamina, fenilhexedrina,

99
SCH

mefentermina, metaraminol, dopamina, dipivefrin, norfedrina e ciraxzolina podem ser vantajosamente usados nas composições e métodos dessa. O uso desses deve ajudar na redução da liberação sistêmica do agente anti-hiperalgesia ativo.

5 As preparações farmacêuticas da invenção, quando usadas isoladamente ou em coquetéis, são administradas em quantidades terapeuticamente eficazes. Uma terapeuticamente 10 quantidade eficaz será determinada pelos parâmetros abaixo discutidos; mas, em qualquer evento, é aquela quantidade que estabelece um nível do medicamento(s) eficaz para o tratamento de um indivíduo, com um ser humano, que tem uma das condições aqui descritas. Uma quantidade eficaz significa aquela quantidade isoladamente ou com múltiplas doses, ou a 15 taxa de liberação necessária para retardar o surgimento de, diminuir a severidade, ou inibir completamente, diminuir a progressão, ou impedir completamente o surgimento ou progressão da condição sendo tratada ou um sintoma associado a ela. No caso de diarréia, uma quantidade eficaz pode ser, por exemplo, aquela quantidade que resulta em um ou mais dos 20 seguintes: 1) diminuição da freqüência de movimentos intestinais; 2) aumento da consistência das fezes, e/ou 3) diminuição do volume fecal para menos que 200 g por dia. Em uma modalidade, uma quantidade eficaz é uma quantidade que resulta in 3 ou menos movimentos intestinais por dia, preferivelmente 2 ou menos por dia, mais preferivelmente 1 movimento intestinal por dia. Em certos casos, a quantidade é suficiente para diminuir os movimentos intestinais em 12 horas de administração da MNTX, 10 horas, 8 horas, 6 horas, 4 ho-

ras, 2 horas, 1 hora e até mesmo imediatamente após a administração, dependendo do modo de administração. A Administração intravenosa pode produzir um efeito imediato. Na recuperação da função gastrointestinal, uma quantidade eficaz pode ser, por exemplo, aquela quantidade necessária para aumentar o tempo de trânsito oral-cecal. Para controle ou tratamento de dor, uma quantidade eficaz pode ser, por exemplo, aquela quantidade suficiente para tornar um indivíduo mais confortável como determinado por critérios individuais, critérios objetivos ou ambos. No caso de hiperalgesia periférica, uma quantidade eficaz pode ser, por exemplo, aquela quantidade que alivia um sintoma de hiperalgesia periférica como hipersensibilidade à dor ou prurido. Para a prevenção ou o tratamento de inflamação, uma quantidade eficaz pode ser, por exemplo, a quantidade suficiente para reduzir ou diminuir a vermelhidão, edema, ou dano tecidual associados à inflamação ou para aumentar a mobilidade de uma área afetada como uma articulação. Quando administradas a um indivíduo, quantidades eficazes dependerão, de fato, da condição em 15 sendo tratada; da severidade da condição; dos parâmetros individuais do paciente incluindo idade, condição física, altura e peso; tratamento concomitante; freqüência de tratamento; e do modo de administração. Esses fatores são bem conhecidos por aqueles de habilidade comum na técnica e podem 20 ser avaliados com não mais que experimentação rotineira.

Geralmente, as doses orais de S-MNTX serão de cerca de 0,05 a cerca de 40 mg/kg, de 0,05 a cerca de 20,0 mg/kg; de cerca de 0,05 a cerca de 10 mg/kg, ou de cerca de

0,05 a cerca de 5 mg/kg de peso corporal por dia. Geralmente, a administração parenteral, que inclui administração intravenosa e subcutânea, será de cerca de 0,001 a 1,0 mg/kg, de cerca de 0,01 a 1,0 mg/kg, ou de cerca de 0,1 a 1,0 mg/kg de peso corporal dependendo de se a administração é como um bolo ou é dividida pelo tempo como com uma gotejamento I.V. Espera-se que doses que variam de cerca de 0,05 a 0,5 mg/kg de peso corporal produzirão os resultados desejados. A dosagem pode ser ajustada adequadamente para atingir os níveis desejados do medicamento, locais ou sistêmicos, dependendo do modo de administração. Por exemplo, espera-se que a dosagem para administração oral da S-MNTX em uma formulação entericamente revestida deva ser menor que em uma formulação oral de liberação imediata. No evento em que a resposta em um paciente é insuficiente em tais doses, doses ainda maiores (ou dosagem eficazmente maior por uma via de liberação diferente, mais localizada) podem ser empregadas na extensão em que a tolerância do paciente permita. Múltiplas doses por dia são contempladas para atingir níveis sistêmicos adequados dos compostos. Níveis sistêmicos adequados podem ser determinados, por exemplo, por medição do nível plasmático do medicamento de pico ou sustentado do paciente. "Dose" e "dosagem" são aqui usados de forma intercambiável.

Várias vias de administração são disponíveis. O modo particular selecionado dependerá, é claro, da combinação em particular dos medicamentos selecionados, da severidade da condição sendo tratada, ou evitada, da condição do paciente, e da dosagem necessária para eficácia terapêutica.

Os métodos dessa invenção, de forma geral, podem ser praticados com o uso de qualquer via de administração que seja aceitável na medicina, significando qualquer cia que produza níveis eficazes dos compostos ativos sem causar efeitos adversos clinicamente inaceitáveis. Tais vias de administração incluem, liberação oral, retal, tópica, transdérmica, sublingual, infusão intravenosa, pulmonar, intra-arterial, intra-tecido adiposo, intra-linfática, intramuscular, intracavitária, aerossol, aural (por exemplo, via gotas), intranasal, por inalação, intra-articular, injeção sem agulha, subcutânea ou intradérmica (por exemplo, transdérmica). Para infusão contínua, um dispositivo de analgesia controlado pelo paciente (PCA) ou um dispositivo de liberação de medicamento implantável pode ser empregado. A administração oral, retal, ou tópica pode ser importante para tratamento profilático ou de longa duração. Vias de liberação retal preferidas incluem administração como um supositório ou enema.

As preparações farmacêuticas podem ser convenientemente apresentadas em forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por qualquer um dos métodos bem conhecidos na técnica de farmacologia. Todos os métodos incluem a etapa de colocar os compostos da invenção em associação com um veículo que constitui um ou mais ingredientes auxiliares. Em geral, as composições são preparadas ao colocar os compostos da invenção uniformemente e intimamente em associação com um veículo líquido, um veículo sólido finamente dividido, ou ambos, e então, se necessário, modelagem do produto.

Quando administradas, as preparações farmacêuticas

da invenção são aplicadas em composições farmaceuticamente aceitáveis. Tais preparações podem conter rotineiramente sais, agentes de tamponamento, conservantes, veículos compatíveis, lubrificantes, e opcionalmente outros ingredientes.

5 terapêuticos. Quando usados em medicina os sais devem ser farmaceuticamente aceitáveis, mas são não farmaceuticamente aceitáveis podem ser convenientemente usados para preparar sais farmaceuticamente aceitáveis desses e não são excluídos do escopo da invenção. tais sais farmacologicamente e farmaceuticamente aceitáveis incluem, sem limitação, aqueles preparados a partir dos seguintes ácidos: clorídrico, hidrobrônico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, maleico, acético, salicílico, p-toluenossulfônico, tartárico, cítrico, metanossulfônico, fórmico, succínico, naftaleno-2-sulfônico, pamóico,

10 15 3- hidroxi-2-naftalenocarboxílico, e benzenossulfônico.

Deve-se compreender que quando em referência a MNTX, R- e S-MNTX, e agentes terapêuticos da invenção, devem ser englobados os sais dos mesmos. Tais sais são de uma variedade bem conhecida por aqueles de habilidade comum na técnica. Quando usados em preparações farmacêuticas, os sais preferivelmente são farmaceuticamente aceitáveis para uso em humanos. Brometo é um exemplo de um desses sais. As preparações farmacêuticas da presente invenção podem incluir ou ser diluídas em um veículo farmaceuticamente aceitável. O termo 20 25 "veículo farmaceuticamente aceitável" como aqui usado significa um ou mais agentes de preenchimento compatíveis sólidos ou líquidos, diluentes ou substâncias de encapsulação que são adequados para administração a um humano ou outros mamí-

feros como primata não humano, um cachorro, gato, cavalo, vaca, carneiro, porco ou cabra. O termo "veículo" denota um ingrediente orgânico ou inorgânico, natural ou sintético, com os quais o ingrediente ativo é combinado para facilitar a aplicação. Os veículos são capazes de ser mesclados com as preparações da presente invenção, e um com o outro, em uma tal maneira que não há qualquer interação que prejudicaria substancialmente a eficácia ou estabilidade farmacêutica desejada. Formulações de veículo adequadas para administração oral, para supositórios, e para administração parenteral etc., podem ser encontradas em Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa.

Formulações aquosas podem incluir um agente de quelação, um agente de tamponamento, um antioxidante e, opcionalmente, um agente de isotonicidade, preferivelmente pH ajustado a entre 3,0 e 3,5. Exemplos de tais formulações que são estáveis para autoclave e estocagem de longa duração são descritos no Pedido U.S. co-pendente No. de Série 10/821.811, intitulado "Pharmaceutical Formulation".

Agentes de quelação incluem, por exemplo, ácido etilenodiaminatetraacético (EDTA) e derivados desse, ácido cítrico e derivados desse, niacinamida e derivados dessa, desoxicolato sódico e derivados desse, e ácido L-glutâmico, ácido N,N-diacético e derivados dessa.

Agentes de tamponamento incluem aqueles selecionados o grupo que consiste em ácido cítrico, citrato de sódio, acetato de sódio, ácido acético, fosfato de sódio e ácido fosfórico, ascorbato de sódio, ácido tartárico, ácido malei-

co, glicina, lactato de sódio, ácido lático, ácido ascórbico, imidazol, bicarbonato de sódio e ácido carbônico, succinato de sódio e ácido succínico, histidina, e benzoato de sódio e ácido benzóico ou combinações desses.

5 Antioxidantes incluem aqueles selecionados do grupo que consiste em um derivado de ácido ascórbico, hidroxi anisol butilado, hidroxi tolueno butilado, galato de alquila, meta-bisulfito de sódio, bissulfito de sódio, ditionito de sódio, ácido de tioglicolato sódico, sulfoxilato de for-
10 maldeído de sódio, tocoferal e derivados desse, monotioglicerol, e sulfito de sódio. O antioxidante preferido é mono-
15 tioglicerol.

Agentes de isotonicidade incluem aqueles selecionados do grupo que consiste em cloreto de sódio, manitol, lactose, dextrose, glicerol, e sorbitol.

20 Conservantes que podem ser usados nas presentes composições incluem álcool benzílico, parabeno, timerosal, clorobutanol e preferivelmente cloreto de benzalcônio. Tipicamente, o conservante estará presente na composição em uma concentração de até cerca de 2% em peso. A concentração exata do conservante, no entanto, irá variar dependendo do uso pretendido e pode ser facilmente determinada por pessoa habilitada na técnica.

25 Os compostos da invenção podem ser preparados em composições liofilizada, preferivelmente na presença de um agente de crioproteção como manitol, ou lactose, sacarose, polietileno glicol, e polivinil pirrolidinas. Agentes de crioproteção que resultam em um pH de reconstituição de 6,0

ou menos são preferidos. A invenção fornece, portanto, uma preparação liofilizada de agentes terapêuticos da invenção. A preparação pode conter um agente de crioproteção, como manitol ou lactose, que é preferivelmente neutro ou ácido em 5 água.

formulações orais, parenterais e de supositórios dos agentes são bem conhecidas e comercialmente disponíveis. Os agentes terapêuticos da invenção podem ser adicionados a 10 tais formulações bem conhecidas. Eles podem ser misturados em solução ou solução semi-sólida em tais formulações, podem ser fornecidos em uma suspensão em tais formulações ou podem ser contidos em partículas em tais formulações.

Um produto que contém os agentes terapêuticos da invenção e, opcionalmente, um ou mais de outros agentes ativos 15 pode ser configurados como uma dosagem oral. A dosagem oral pode ser um líquido, um semi-sólido ou um sólido. Um opióide pode ser opcionalmente incluído na dosagem oral. A dosagem oral pode ser configurada para liberar os agentes terapêuticos da invenção antes, depois ou simultaneamente 20 com o outro agente (e/ou o opióide). A dosagem oral pode ser configurada para ter os agentes terapêuticos da invenção e os outros agentes liberados completamente no estômago, liberados parcialmente no estômago e parcialmente no intestino, no intestino, no cólon, parcialmente no estômago, ou totalmente 25 no cólon. A dosagem oral também pode ser configurada em que a liberação dos agentes terapêuticos da invenção é confinada ao estômago ou intestino enquanto a liberação do outro agente ativo não é assim confinada ou é confinada di-

ferentemente dos agentes terapêuticos da invenção. Por exemplo, os agentes terapêuticos da invenção podem ser um núcleo entericamente revestido ou péletes contidos em uma pílula ou cápsula que libera o outro agente primeiramente e libera os 5 agentes terapêuticos da invenção apenas depois dos agentes terapêuticos da invenção passarem através do estômago e para o intestino. Os agentes terapêuticos da invenção também podem estar em um material de liberação sustentada, em que o agente terapêutico da invenção é liberado através do trato 10 gastrointestinal e o outro agente é liberado no mesmo em um diferente esquema. O mesmo objetivo para liberação do agente terapêutico da invenção pode ser realizado com liberação imediata de agentes terapêuticos da invenção combinados com agentes terapêuticos revestidos entéricos da invenção. Nes- 15 ses casos, o outro agente pode ser liberado imediatamente no estômago, através do trato gastrointestinal ou apenas no intestino.

Os materiais úteis para atingir esses diferentes perfis de liberação são bem conhecidos por aqueles de habilidade comum na técnica. Liberação imediata é obtível por comprimidos convencionais com ligantes que se dissolvem no estômago. Revestimentos que se dissolvem no pH do estômago ou que se dissolvem em temperaturas elevadas atingirão o mesmo objetivo. A liberação apenas no intestino é atingida 20 com o uso de revestimentos entéricos convencionais como revestimentos sensíveis a pH que se dissolvem no pH do ambiente intestinal (mas não no estômago) ou revestimentos que se dissolvem com o tempo. A liberação no trato gastrointesti-

nal é realizada pelo uso de materiais de liberação sustentada e/ou combinações do sistema de liberação imediata e sustentada e/ou sistemas de liberação intencional retardada (por exemplo, péletes que se dissolvem em diferentes pHs).

5 No evento que é desejável liberar os agentes terapêuticos da invenção primeiramente, os agentes terapêuticos da invenção devem ser revestido na superfície da formulação de liberação controlada em qualquer veículo farmaceuticamente aceitável adequado para tais revestimentos e para permitir a liberação dos agentes terapêuticos da invenção, como em um veículo farmaceuticamente aceitável sensível à temperatura usando para liberação controlada rotineiramente. Outros revestimentos que se dissolvem quando colocados no corpo são bem conhecidos por aqueles de habilidade comum na 10 15 técnica.

O agente terapêutico da invenção também pode ser misturado por toda a formulação de liberação controlada, em que ele é liberado antes, depois ou simultaneamente com um outro agente. O agente terapêutico da invenção pode ser livre, ou seja, solubilizado no material da formulação. O agente terapêutico da invenção também pode estar na forma de vesículas, como micropéletes revestidos com cera dispersos no material da formulação. Os péletes revestidos podem ser modelados para liberar imediatamente os agentes terapêuticos da invenção baseado em temperatura, pH ou outros. Os péletes também podem ser configurados de modo a retardar a liberação do agente terapêutico da invenção, permitindo ao outro agente um período de tempo para agir antes que o agente terapêu- 20 25

tico da invenção exerça seus efeitos. Os péletes do agente terapêutico da invenção também podem ser configurados para liberar o agente terapêutico da invenção em virtualmente qualquer padrão de liberação sustentada, incluindo padrões 5 que exibem cinética de liberação de primeira ordem ou cinética de liberação de ordem sigmoidal usando materiais da técnica anterior e bem conhecidos por aqueles de habilidade comum na técnica.

O agente terapêutico da invenção também pode ser 10 contido em um núcleo na formulação de liberação controlada. O núcleo pode ter qualquer combinação das propriedades acima descritas em conexão com os péletes. O agente terapêutico da invenção pode estar, por exemplo, em um núcleo revestido com um material, disperso através de um material, revestido em 15 um material ou absorvido no material.

Deve-se entender que os péletes ou núcleos podem ser de qualquer tipo. Eles podem ser medicamento revestido com material de liberação, medicamento espalhado no material, medicamento adsorvido em um material e assim por diante. 20 O material pode ser metabolizável ou não metabolizável. O agente terapêutico da invenção, pode ser fornecido em partículas. Partículas como aqui usado significa nano ou micro-partículas (ou em alguns casos maiores) que podem consistir em toda ou em parte dos agentes terapêuticos da invenção ou 25 os outros agentes como aqui descritos. As partículas podem conter os agentes terapêuticos em um núcleo circundado por um revestimento, incluindo, sem limitação, um revestimento entérico. Os agentes terapêuticos também podem ser dispersos

pelas partículas. Os agentes terapêuticos também podem ser adsorvidos nas partículas. As partículas podem ser de qualquer ordem de cinética de liberação, incluindo liberação de ordem zero, liberação de primeira ordem, liberação de segunda ordem, liberação retardada, liberação sustentada, liberação imediata, e qualquer combinação desses etc.

A partícula pode incluir, em adição aos agentes terapêuticos, qualquer um daqueles materiais rotineiramente usados na técnica de farmacologia e medicina, incluindo, sem limitação, material metabolizável, não metabolizável, biodegradável, ou não biodegradável ou combinações desses. As partículas podem ser micro cápsulas que contêm o antagonista em uma solução ou em um estado semi-sólido. As partículas podem ser de qualquer formato.

Materiais poliméricos tanto biodegradáveis quanto não biodegradáveis podem ser usados na manufatura de partículas para liberação dos agentes terapêuticos. Tais polímeros podem ser polímeros naturais ou sintéticos. O polímero é selecionado baseado no período de tempo no qual a liberação é desejada. Polímeros bioadesivos de interesse particular incluem hidrogéis biometabolizáveis descritos por H.S. Sawhney, C.P. Pothole e J.A. Hubell in *Macromolecules*, (1993) 26:581-587, cujos ensinamentos são aqui incorporados. Esses incluem ácido poli-hialurônico, caseína, gelatina, glutina, polianidridos, ácido poliacrílico, alginato, quitosana, poli(metil metacrilatos), poli(etil metacrilatos), poli (butilmetacrilato), poli(isobutil metacrilato), poli (hexilmetacrilato), poli(isodecil metacrilato), poli(lauril metacri-

lato), poli(fenil metacrilato), poli(metil acrilato), poli(isopropil acrilato), poli(isobutil acrilato), e poli(octadecil acrilato).

O agente terapêutico pode ser contido em sistemas de liberação controlada. O termo "de liberação controlada" deve se referir a qualquer formulação que contém medicamento na qual a maneira e perfil da liberação do medicamento a partir da formulação são controlados. Isso se refere a formulações de liberação imediata bem como não imediata, com formulações de liberação não imediata incluindo, sem limitação, formulações de liberação sustentada e de liberação retardada. O termo "liberação sustentada" (também referido como "liberação estendida") é usado em seu sentido convencional para se referir a uma formulação de medicamento que fornece liberação gradual de um medicamento por um período estendido de tempo, e que preferivelmente, embora não necessariamente, resulte em níveis sanguíneos substancialmente constantes de um medicamento por um período estendido de tempo. O termo "liberação retardada" é usado em seu sentido convencional para se referir a uma formulação de medicamento, na qual há um retardo de tempo entre a administração da formulação e a liberação do medicamento a partir dela. "Liberação retardada" pode ou não envolver a liberação gradual de medicamento por um período estendido de tempo, e assim pode ou não ser de "liberação sustentada." Essas formulações podem ser por qualquer via de administração.

Sistemas de liberação específicos para o trato gastrointestinal são divididos em três tipos: o primeiro é

um sistema de liberação retardada projetado para liberação de um medicamento em resposta to, por exemplo, a mudança no pH; o segundo é um sistema de liberação determinada por tempo projetado para liberação de um medicamento depois de um tempo predeterminado; e o terceiro é m sistema de enzima da microflora que faz uso da enterobactéria abundante na parte inferior do trato gastrointestinal (por exemplo, em uma formulação de liberação colônica direcionada).

Um exemplo de um sistema de liberação retardada é um que usa, por exemplo, um material de revestimento acrílico ou celulósico e que se dissolve em mudanças de pH. Pela facilidade da preparação, vários relatos sobre tais "revestimentos entéricos" foram feitos. Em geral, um revestimento entérico é um que passa através do estômago sem liberar quantidades substanciais do medicamento no estômago (ou seja, menos que 10% de liberação, 5% de liberação e ainda mesmo 1% de liberação no estômago) e que se desintegra suficientemente no trato intestinal (por contato com sucos intestinais aproximadamente neutros ou alcalinos) para permitir o transporte (ativo ou passivo) do agente ativo através das paredes do trato intestinal.

Vários testes *in vitro* para determinar se ou não um revestimento é classificado como um revestimento entérico, foram publicados na farmacopéia de vários países. Um revestimento que permanece intacto por pelo menos 2 horas, em contato com sucos gástricos artificiais como HCl de pH 1 em 36 a 38°C e logo depois se desintegra em 30 minutos nos sucos intestinais artificiais como uma solução tamponada por

KH_2PO_4 de pH 6,8 é um exemplo. Um desses sistemas bem conhecido é material EUDRAGIT, comercialmente disponível e relatado por Behringer, Manchester University, Saale Co., e outros. Revestimentos entéricos são discutidos adicionalmente 5 abaixo.

Um sistema de liberação determinada por tempo é representado por "Time Erosion System" (MS) por Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. e Pulsincap por R P. Scherer. De acordo com esses sistemas, o local da liberação do medicamento é decidido pelo tempo de trânsito de uma preparação no trato gastrointestinal. Uma vez que o trânsito de uma preparação no trato gastrointestinal é amplamente influenciado pelo tempo de esvaziamento gástrico, alguns sistemas de liberação determinada por tempo são também entericamente revestidos. 10 15

Sistemas que fazem uso de enterobactérias podem ser classificados naqueles que utilizam a degradação de polímeros azoaromáticos por uma azo redutase produzida a partir da enterobactéria como relatado pelo grupo da "Ohio University" (M. Saffran, e cols., Science, Vol. 233: 1081 20 (1986)) e o grupo da "Utah University" (J. Kopecek, e cols., Pharmaceutical Research, 9(12), 1540-1545 (1992)); e aqueles que utilizam a degradação de polissacarídeos por betagalactosidase de enterobactéria como relatado pelo grupo da 25 "Hebrew University" (Pedido de Patente Japonesa publicado não examinado No. 5-50863 baseado em Pedido PCT 1.0) e o grupo da "Freiberg University" (K. H. Bauer e cols., Pharmaceutical Research, 10(10), 8218 (1993)). Em adição, o sistema

ma que usa quitosana degradável por quitosanase por Teikoku Seiyaku K. K. (Pedido de Patente Japonesa publicado não examinado No. 4-217924 e Pedido de Patente Japonesa publicado não examinado No. 4- 225922) é também incluído.

5 O revestimento entérico é tipicamente, embora não necessariamente, um material polimérico. Materiais de revestimento entérico preferidos compreendem polímeros biometabolizáveis, gradualmente hidrolisáveis e/ou gradualmente hidrossolúveis. O "peso do revestimento" ou a quantidade relativa de material de revestimento por cápsula, geralmente dirige o tempo de intervalo entre a ingestão e a liberação do medicamento. Qualquer revestimento deve ser aplicado a uma espessura suficiente de modo que o revestimento inteiro não se dissolva nos fluidos gastrointestinais em pH abaixo de 10 cerca de 5, mas não se dissolva em pH de cerca de 5 e acima. Espera-se que qualquer polímero aniónico que exiba um perfil de solubilidade dependente de pH possa ser usado como um revestimento entérico na prática da presente invenção. A seleção do material de revestimento entérico específico depende 15 das seguintes propriedades: resistência a dissolução e desintegração no estômago; impermeabilidade aos fluidos gástricos e medicamento/veículo/enzima enquanto no estômago; capacidade de se dissolver ou desintegrar rapidamente no sítio intestinal alvo; estabilidade física e química durante 20 estocagem; não toxicidade; facilidade de aplicação como um revestimento (receptivo a substrato); e economicamente praticável.

Materiais de revestimento entérico adequados in-

cluem, sem limitação: polímeros celulósicos como acetato ftalato de celulose, acetato trimelitato de celulose, ftalato de hidroxipropilmetyl celulose, succinato de hidroxipropilmetyl celulose e carboximetilcelulose sódica; polímeros e 5 copolímeros de ácido acrílico, preferivelmente formados a partir de ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metila, metilacrilato de amônio, acrilato de etila, metacrilato de metila e/ou metacrilato de etila (por exemplo, aqueles copolímeros vendidos sob o nome comercial EUDRAGIT); polímeros e copolímeros de vinila como acetato de polivinila, 10 polivinilacetato ftalato, copolímero de ácido crotônico vinilacetato, e copolímeros de acetato de etileno-vinila; e goma laca (laca purificada). Combinações de diferentes materiais de revestimento também podem ser usadas. Material de 15 revestimento entérico bem conhecido para uso nessa são aqueles polímeros e copolímeros de ácido acrílico disponível sob o nome comercial EUDRAGIT de Rohm Pharma (Germany). Os copolímeros de séries EUDRAGIT E, L, S, RL, RS e NE é disponível 20 como solubilizados em solvente orgânico, como uma dispersão aquosa, ou como um pó seco. Os copolímeros de séries EUDRAGIT RL, NE, e RS são insolúveis no trato gastrointestinal mas são permeáveis e são usados primariamente para liberação estendida. Os copolímeros de série EUDRAGIT E se dissolvem no estômago. Os copolímeros de séries EUDRAGIT L, L- 25 30D e S são insolúveis no estômago e se dissolve no intestino, e são assim mais preferidos nessa.

Um copolímero metacrílico particular é EUDRAGIT L, particularmente L-30D e EUDRAGIT L 100-55. Em EUDRAGIT L-

30D, a proporção de grupos carboxil livres para grupos éster é de aproximadamente 1:1. Além disso, o copolímero é conhecido por ser insolúvel em fluidos gastrointestinais tendo pH abaixo de 5,5, Geralmente 1,5-5,5, ou seja, o pH geralmente presente no fluido do trato gastrointestinal superior, mas facilmente solúvel ou parcialmente solúvel em pH acima de 5,5, ou seja, o pH geralmente presente no fluido do trato gastrointestinal inferior. Um outro polímero de ácido metacrílico particular é EUDRAGIT S, que difere de EUDRAGIT L-5 30D na proporção de grupos carboxil livres para grupos éster que é de aproximadamente 1:2. EUDRAGIT S é insolúvel em pH abaixo de 5,5, mas diferentemente de EUDRAGIT L-30D, é pouco solúvel em fluidos gastrointestinais que têm um pH na faixa de 5,5 a 7,0, como no intestino delgado. Esse copolímero é 10 15 solúvel em pH 7,0 e acima, ou seja, o pH geralmente encontrado no cólon. EUDRAGIT S pode ser usado isoladamente como um revestimento para fornecer a liberação do medicamento no intestino grosso. Alternativamente, EUDRAGIT S, sendo pouco solúvel nos fluidos intestinais abaixo de pH 7, pode ser usado 20 25 em combinação com EUDRAGIT L-30D, solúvel em fluidos intestinais acima de pH 5,5, para fornecer a composição de liberação retardada que pode ser formulada para liberar o agente ativo a vários segmentos do trato intestinal. Quanto mais EUDRAGIT L-30D for usado, mais proximal a liberação e distribuição se iniciam, e quanto mais EUDRAGIT S usado, mais distal a liberação distribuição se iniciam. Deve ser observado por aqueles habilitados na técnica que tanto EUDRAGIT L-30D quanto EUDRAGIT S podem ser colocados com ou-

tros polímeros farmaceuticamente aceitáveis que tenham características similares de solubilidade em pH. Em certas modalidades da invenção, o revestimento entérico preferido é ACRYL-EZETM (co-polímero de ácido metacrílico tipo C; Color-5 con, West Point, PA).

O revestimento entérico fornece a liberação controlada do agente ativo, de modo que a liberação do medicamento pode ser realizada em algumas localizações geralmente previsíveis. O revestimento entérico também evita a exposição 10 do agente terapêutico e veículo ao tecido epitelial e mucoso da cavidade oral, faringe, esôfago e estômago, e às enzimas associadas a esses tecidos. O revestimento entérico, portanto, ajuda a proteger o agente ativo, veículo e um tecido interno do paciente de qualquer evento adverso antes da 15 liberação do medicamento no local desejado de liberação. Além disso, o material revestido da presente invenção permite a otimização da absorção do medicamento, proteção do agente ativo, e segurança. Múltiplos revestimentos entéricos direcionados para liberação do agente em várias regiões no trato 20 gastrointestinal devem permitir a liberação ainda mais eficaz e sustentada pelo trato gastrointestinal.

O revestimento pode, e comumente contém um agente de plastificação para prevenir a formação de poros e rachaduras que permitiriam a penetração dos fluidos gástricos. 25 Agentes de plastificação adequados incluem, sem limitação, citrato de trietila (Citroflex 2), triacetina (triacetato de gliceril), acetil trietil citrato (Citroflec A2), Carbowax 400 (polietileno glicol 400), ftalato de dietila, citrato de

tributila, monoglicerídeos acetilados, glicerol, ésteres de ácido graxo, propileno glicol, e ftalato de dibutila. Em particular, um revestimento que compreende um polímero acrílico carboxílico aniónico comumente conterá aproximadamente 5 10% a 25% em peso de um agente de plastificação, particularmente ftalato de dibutila, polietileno glicol, citrato de trietila e triacetina. O revestimento também pode conter outros excipientes de revestimento como agentes anti-pegajosidade, agentes anti-formação de espuma, lubrificantes 10 (por exemplo, estearato de magnésio), e estabilizantes (por exemplo, hidroxipropilcelulose, ácidos e bases) para solubilizar ou dispersar o material de revestimento, e para melhorar a performance do revestimento e o produto revestido.

O revestimento pode ser aplicado a partículas dos 15 agentes terapêuticos, comprimidos dos agentes terapêuticos, cápsulas contendo os agentes terapêuticos e outros, usando métodos e equipamento convencionais de revestimento. Por exemplo, um revestimento entérico pode ser aplicado a uma cápsula usando uma bandeja de revestimento, uma técnica de 20 spray sem ar, equipamento de revestimento de leito fluidificado, ou outros. Informação detalhada a respeito a materiais, equipamento e processos para a preparação de formas de dosagem revestidas pode ser encontrada em "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", eds. Lieberman e cols. (New York: Marcel Dekker, Inc., 1989), e em Ansel e cols., "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems", 6^a Edição 25 (Media, PA: Williams & Wilkins, 1995). A espessura do revestimento, como acima notado, deve ser suficiente para assegurar

rar que a forma de dosagem oral permaneça intacta até que o local desejado de liberação tópica no trato intestinal inferior seja atingido.

Em uma outra modalidade, são fornecidas formas de dosagem do medicamento que compreendem um dispositivo entericamente revestido, osmoticamente ativado que abriga a formulação da invenção. Nessa modalidade, a formulação que contém o medicamento é encapsulada em uma membrana semipermeável ou barreira que contém um pequeno orifício. Como conhecido na técnica com relação ao chamado dispositivo de liberação do medicamento de "bomba osmótica", a membrana semipermeável permite a passagem de água em ambas as direções, mas não de medicamento. Portanto, quando o dispositivo é exposto a fluidos aquosos, água fluirá para o dispositivo devido ao diferencial de pressão osmótica entre o interior e exterior do dispositivo. À medida que a água flui no dispositivo, a formulação que contém o medicamento no interior será "bombeada" para fora através do orifício. A taxa de liberação do medicamento será equivalente à taxa de influxo de água vezes a concentração do medicamento. A taxa de influxo de água efluxo de medicamento pode ser controlada pela composição e tamanho do orifício do dispositivo. Materiais adequados para a membrana semipermeável incluem, sem limitação, álcool polivinílico, cloreto de polivinila, polietileno glicóis semipermeáveis, poliuretanos semipermeáveis, poliamidas semipermeáveis, poliestirenos sulfonados semipermeáveis e derivados de poliestireno; poli(sódio estirenossulfonato) semipermeável, poli(vinilbenziltrimetilamônio cloreto)

semipermeável, e polímeros celulósicos como acetato de celulose, diacetato de celulose, triacetato de celulose, propionato de celulose, acetato propionato de celulose, acetato butirato de celulose, trivalerato de celulose, trilmato de celulose, tripalmitato de celulose, trioctanoato de celulose, tripropionato de celulose, disuccinato de celulose, dipalmitato de celulose, dicilato de celulose, acetato succinato de celulose, propionato succinato de celulose, acetato octanoato de celulose, valerato palmitato de celulose, acetato heptanato de celulose, acetaldeído dimetil acetal de celulose, acetato etilcarbamato de celulose, acetato metilcarbamato de celulose, dimetilaminoacetato de celulose e etilcelulose.

Em uma outra modalidade, são fornecidas formas de dosagem de medicamento que compreendem um dispositivo revestido de liberação sustentada que abriga a formulação da invenção. Nessa modalidade, a formulação que contém o medicamento é encapsulada em uma membrana ou filme de liberação sustentada. A membrana pode ser semipermeável, como acima descritos. A membrana semipermeável permite a passagem de água para o interior do dispositivo revestido para dissolver o medicamento. A solução de medicamento dissolvido se difunde por toda a membrana semipermeável. A taxa de liberação do medicamento depende upon da espessura do filme revestido e a liberação de medicamento pode iniciar em qualquer parte do trato GI. Materiais de membrana adequados para tal membrana incluem etilcelulose.

Em uma outra modalidade, são fornecidas formas de

dosagem de medicamento que compreendem um dispositivo de liberação sustentada que abriga a formulação da invenção. Nessa modalidade, a formulação que contém o medicamento é uniformemente misturada com um polímero de liberação sustentada. Esses polímeros de liberação sustentada são polímeros hidrossolúveis de alto peso molecular, que quando em contato com água, incham e criam canais para a água se difundir no interior e se dissolver no medicamento. À medida que o polímero incha e se dissolve na água, mais do medicamento é exposto à água para dissolução. Tal sistema é geralmente referido como matriz de liberação sustentada. Materiais adequados para tal dispositivo incluem hidropropil metilcelulose, hidroxipropil celulose, hidroxietil celulose e metil celulose.

Em uma outra modalidade, são fornecidas formas de dosagem de medicamento que compreendem um dispositivo revestido entérico que abriga a formulação de liberação sustentada da invenção. Nessa modalidade, o produto que contém o medicamento acima descrito é revestido com um polímero entérico. Tal dispositivo não deve liberar qualquer medicamento no estômago e quando o dispositivo atinge o intestino, o polímero entérico é primeiramente dissolvido e apenas então se inicia a liberação do medicamento. A liberação do medicamento deve ocorrer em um modo de liberação sustentada.

Dispositivos entericamente revestidos, osmoticamente ativados podem ser manufaturados com o uso de materiais, métodos e equipamentos convencionais. Por exemplo, dispositivos osmoticamente ativados podem ser feitos primeira-

mente por encapsulação, em uma cápsula macia farmaceuticamente aceitável, uma formulação líquida ou semi-sólida dos compostos da invenção como anteriormente descrito. Essa cápsula interior é então revestida com uma composição de membrana semipermeável (que compreendem, por exemplo, acetato de celulose e polietileno glicol 4.000 em um solvente adequado como uma mistura de metileno cloreto-metanol), por exemplo, com o uso de uma máquina de suspensão em ar, até que um laminado suficientemente espesso seja formado, por exemplo, por volta de 0,05 mm. A cápsula de laminado semipermeável é então seca usando técnicas convencionais. Então, um orifício que tem um diâmetro desejado (por exemplo, cerca de 0,99 mm) é fornecido na parede da cápsula de laminado semipermeável, com o uso, por exemplo, de perfuração mecânica, perfuração a laser, ruptura mecânica ou metabolização de um elemento metabolizável como um plugue de gelatina. O dispositivo osmoticamente ativado pode ser então entericamente revestido como previamente descrito. Para dispositivos osmoticamente ativados que contêm um veículo sólido em vez de um veículo líquido ou semi-sólido, a cápsula interior é opcional; ou seja, a membrana semipermeável pode ser formada diretamente ao redor da composição veículo-medicamento. No entanto, veículos preferidos para uso na formulação que contém medicamento do dispositivo osmoticamente ativado são soluções, suspensões, líquidos, líquidos imiscíveis, emulsões, sóis, colóides, e óleos. Veículos particularmente preferidos incluem, sem limitação, aqueles usados para cápsulas entericamente revestidas que contêm formulações de medicamento lí-

quidas ou semi-sólidas.

Revestimentos de celulose incluem aqueles de acetato ftalato e trimelitato de celulose; copolímeros de ácido metacrílico, por exemplo, copolímeros derivados de ácido metacrílico e ésteres desses, contendo pelo menos 40% de ácido metilacrílico; e especialmente ftalato de hidroxipropil metilcelulose. Metilacrilatos incluem aqueles de peso molecular acima de 100.000 daltons baseado, por exemplo em metilacrilato e metil ou etil metilacrilato em uma proporção de cerca de 1:1. Produtos típicos incluem Endragit L, por exemplo L 100-55, comercializado por Rohm GmbH, Darmstadt, Germany. Acetato ftalatos de celulose típicos têm um conteúdo de acetil de 17-26% e um conteúdo de ftalato de 30-40% com uma viscosidade de cerca de 45-90 cP. Acetatos trimelitatos de celulose típicos têm um conteúdo de acetil de 17-26%, um conteúdo de trimelitil de 25-35% com uma viscosidade de cerca de 15-20 cS. Um exemplo de um acetato trimelitato de celulose é o produto comercializado CAT (Eastman Kodak Company, USA). Ftalatos de hidroxipropil metilcelulose tipicamente têm um peso molecular de 20.000 a 130.000 daltons, um conteúdo de hidroxipropil de 5 a 10%, um conteúdo de metoxi de 18 a 24% e um conteúdo de ftalil de 21 a 35%. Um exemplo de um acetato ftalato de celulose é o produto comercializado CAP (Eastman Kodak, Rochéster N.Y., USA). Exemplos de ftalatos de hidroxipropil metilcelulose são os produtos comercializados que têm um conteúdo de hidroxipropil de 6-10%, um conteúdo de metoxi de 20-24%, um conteúdo de ftalil de 21-27%, um peso molecular de cerca de 84.000 daltons,

vendido sob o nome comercial HP50 e disponível de Shin-Etsu Chemical Co. Ltd., Tokyo, Japan, e tendo um conteúdo de hidroxipropil, um conteúdo de metoxil, e um conteúdo de ftalil de 5-9%, 18-22% e 27-35%, respectivamente, e um peso molecular de 78.000 daltons, conhecido sob o nome comercial HP55 e disponível pelo mesmo fornecedor.

Os agentes terapêuticos podem ser fornecidos em cápsulas, revestidas ou não. O material da cápsula pode ser duro ou macio, e como será percebido por aqueles habilitados na técnica, tipicamente compreendem um composto hidrossolúvel sem sabor, facilmente administrado como gelatina, amido ou um material celulósico. As cápsulas são preferivelmente seladas, como com bandas de gelatina ou outros. Veja, por exemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Edition (Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1995), que descreve materiais e métodos para a preparação de fármacos encapsulados. Um produto que contém agentes terapêuticos da invenção pode ser configurado como um supositório. Os agentes terapêuticos da invenção podem ser colocados nos supositórios para afetar favoravelmente a liberação relativa dos agentes terapêuticos. A natureza da liberação pode ser de ordem zero, primeira ordem, ou sigmoidal, como desejado.

Os supositórios são formas de dosagem sólida de medicamentos para administração via reto. Os supositórios são compostos de forma a derreter, amaciá, ou dissolver nas cavidades corporais (por volta de 37°C) dessa forma liberando a medicação contida nele. As bases de supositório devem ser estáveis, não irritantes, quimicamente inertes e fisi-

logicamente inertes. Qualquer supositório comercialmente disponível contém materiais de base oleosos ou gordurosos, como manteiga de cacau, óleo de coco, óleo de palmeira, e azeite de dendê, que freqüentemente derretem ou deformam em 5 temperatura ambiente necessitando de estocagem em frio ou outras limitações de estocagem. A Patente U.S. No. 4.837.214 para Tanaka e cols. descreve uma base de supositório que 10 compreende de 80 a 99 por cento em peso de uma gordura tipo láurica tendo um valor de hidroxil de 20 ou menor e contendo glicerídeos de ácidos graxos que têm 8 a 18 átomos de carbono combinados com 1 a 20 por cento em peso de diglicerídeos 15 de ácido graxos (que ácido erúcico é um exemplo). A data de validade desses tipos de supositórios é limitada devido à degradação. Outras bases de supositório contêm álcoois, 20 tensoativos, e outros que elevam a temperatura de fusão mas também podem levar a pouca absorção do medicamento e a efeitos colaterais devido à irritação das membranas mucosas locais (veja, por exemplo, Patente U.S. No. 6.099.853 para Hartelendy e cols., Patente U.S. No. 4.999.342 para Ahmad e cols., e Patente U.S. No. 4.765.978 para Abidi e cols.).

A base usada na composição do supositório farmacêutico dessa invenção inclui, em geral, óleos e gorduras que compreendem triglicerídeos como componentes principais como manteiga de cacau, óleo de palmeira, azeite de dendê, 25 óleo de coco, óleo de coco fracionado, banha de porco e WITEPSOL®, ceras como lanolina e lanolina reduzida; hidrocarbonetos como VASELINE®, esqualeno, esqualeno e parafina líquida; ácidos graxos de cadeia longa a média como ácido

caprílico, ácido láurico, ácido esteárico e ácido oléico; álcoois superiores como lauril álcool, cetanol e estearil álcool; ésteres de ácido graxo como butil estearato e di-lauril malonato; ésteres de ácido carboxílico de cadeia média a longa de glicerina como trioleina e tristearina; ésteres de ácido carboxílico substituídos por glicerina como glicerina acetoacetato; e polietileno glicóis e seus derivados como macrogois e cetomacrogol. Eles podem ser usados isoladamente ou em combinação de dois ou mais. Se desejado, a composição dessa invenção pode também incluir um agente ativo de superfície, um agente colorante etc., que são comumente usados em supositórios.

A composição farmacêutica dessa invenção pode ser preparada por mistura uniforme de quantidades predeterminadas do ingrediente ativo, o auxiliar de absorção e opcionalmente a base etc. em um agitador ou a um moedor, se necessário em uma temperatura elevada. A composição resultante, pode ser formada em um supositório em forma de dosagem unitária, por exemplo, por moldagem da mistura em um molde, ou por formação em uma cápsula de gelatina usando uma máquina de preenchimento de cápsula. As composições de acordo com a presente invenção também pode ser administrada com um spray nasal, gotas nasais, suspensão, gel, pomada, creme ou pó. A administração da composição também pode incluir o uso de um tampão nasal ou uma esponja nasal que contém a composição da presente invenção.

Os sistemas de liberação nasal que podem ser usados com a presente invenção podem ter várias formas que in-

cluem preparações aquosas, preparações não aquosas e combinações desses. Preparações aquosas incluem, por exemplo, géis aquosos, suspensões aquosas, dispersões lipossômicas aquosas, emulsões aquosas, microemulsões aquosas e combinações desses. Preparações não aquosas incluem, por exemplo, géis não aquosos, suspensões não aquosas, dispersões lipossômicas não aquosas, emulsões não aquosas, microemulsões não aquosas e combinações desses. As várias formas dos sistemas de liberação nasal podem incluir um tampão para manter o pH, 5 um agente espessante farmaceuticamente aceitável e um umectante. O pH do tampão pode ser selecionado para otimizar a absorção dos agentes terapêuticos na mucosa nasal.

10

Com relação às formulações nasais não aquosas, formas adequadas de agentes de tamponamento podem ser selecionadas de modo que quando a formulação é liberada na cavidade nasal de um mamífero, faixas selecionadas de pH são atingidas após contato com, por exemplo, uma mucosa nasal. Na presente invenção, o pH das composições deve ser mantido em cerca de 2,0 a cerca de 6,0. É desejável que o pH das composições seja um que não cause significativa irritação à mucosa nasal do receptor durante a administração.

15

A viscosidade das composições da presente invenção pode ser mantida em um nível desejado com o uso de um agente espessante farmaceuticamente aceitável. Agentes espessantes 20 que podem ser usados de acordo com a presente invenção incluem metil celulose, goma xantana, carboximetil celulose, hidroxipropil celulose, carbômero, álcool polivinílico, alginatos, acácia, quitosanas e combinações desses. A concen-

tração do agente espessante dependerá do agente selecionado e da viscosidade desejada. Tais agentes também podem ser usados em uma formulação em pó acima discutida. As composições da presente invenção também podem incluir um umectante 5 para reduzir ou prevenir a secura da membrana mucosa e para prevenir a irritação dessa. Umectantes adequados que podem ser usados na presente invenção incluem sorbitol, óleo mineral, óleo vegetal e glicerol; agentes de suavização; condicionadores de membrana; adoçantes; e combinações desses. A 10 concentração do umectante nas presentes composições irá variar dependendo do agente selecionado.

Um ou mais agentes terapêuticos podem ser incorporados no sistema de liberação nasal ou qualquer outro sistema de liberação aqui descrito.

15 Uma composição formulada para administração tópica pode ser líquida ou semi-sólida (incluindo, por exemplo, um gel, loção, emulsão, creme, pomada, spray ou aerossol) ou pode ser fornecida em combinação com um veículo "finito", por exemplo, um material que não se espalha que retém sua 20 forma, incluindo, por exemplo, um emplastro, bioadesivo, curativo ou bandagem. Ele pode ser aquoso ou não aquoso; ele pode ser formulado como uma solução, emulsão, dispersão, a suspensão ou qualquer outra mistura.

Importantes vias de administração incluem aplicação 25 tópica à pele, olhos ou mucosa. Portanto, veículos típicos são aqueles adequados para aplicação farmacêutica ou cosmética a superfícies corporais. As composições aqui fornecidas podem ser aplicadas topicalmente ou localmente à vá-

rias áreas no corpo de um paciente. Como acima observado, a aplicação tópica deve referir-se à aplicação ao tecido de uma superfície acessível do corpo, como, por exemplo, a pele (o tegumento externo) e a mucosa (as superfícies que produzem, secretam e/ou que contêm muco). Exemplos de superfícies mucosas incluem a superfícies mucosa dos olhos, boca (como os lábios, língua, gengivas, bochechas, sublingual e céu da boca), laringe, esôfago, brônquios, vias nasais, vagina e reto/ânus; em algumas modalidades, preferivelmente a boca, laringe, esôfago, vagina e reto/ânus; em outras modalidades, preferivelmente os olhos, laringe, esôfago, brônquios, vias nasais, vagina e reto/ânus s. como acima observado, a aplicação local refere-se à aplicação à área interna distinta do corpo, como, por exemplo, uma articulação, área de tecido mole (como músculo, tendão, ligamentos, intra-ocular ou outras áreas internas), ou outra área interna do corpo. Portanto, como aqui usado, aplicação local refere-se à aplicação a áreas distintas do corpo. Com relação a administração tópica e/ou local das presentes composições, a eficácia desejável pode envolver, por exemplo, a penetração dos agentes terapêuticos da invenção na pele e/ou tecido para atingir substancialmente um local de hiperalgesia para fornecer alívio anti-hiperalgesia da dor desejado. A eficácia das presentes composições pode ser aproximadamente a mesma que aquela atingida, por exemplo, com analgésicos opiáceos centrais. Mas, como discutido em detalhes nessa, a eficácia atingida com os agentes terapêuticos da invenção é preferivelmente obtida sem os efeitos indesejáveis que são tipica-

mente associados a opiáceos centrais incluindo, por exemplo, depressão respiratória, sedação, e dependência, uma vez que se acredita que os agentes terapêuticos da invenção não cruzam a barreira hematencefálica.

5 Também em certas modalidades preferidas, incluindo modalidades que envolvem veículos aquosos, as composições também podem conter um glicol, que é, um composto que contém dois ou mais grupos hidroxi. Um glicol que é particularmente preferido para uso nas composições é propileno glicol. Nes-
10 sas modalidades preferidas, o glicol é preferivelmente in-
cluído nas composições em uma concentração maior que 0 a cerca de 5% em peso, baseado no peso total da composição. Mais preferivelmente, a composições contém de cerca de 0,1 a menos que cerca de 5% em peso de um glicol, com de cerca de
15 0,5 a cerca de 2% em peso sendo ainda mais preferido. Ainda mais preferivelmente, as composições contêm cerca de 1% em peso de um glicol. Para administração local interna, como administração intra-articular, as composições são preferi-
velmente formuladas como uma solução ou uma suspensão em um
20 meio de base aquosa, como solução salina isotonicamente tam-
ponada ou são combinadas com um suporte biocompatível ou bi-
oadesivo para administração interna.

 Loções, que , por exemplo, podem estar na forma de uma suspensão, dispersão ou emulsão, contêm uma concentração eficaz de um ou mais dos compostos. A concentração eficaz é preferivelmente para liberar uma quantidade eficaz, tipica-
25 mente em uma concentração entre cerca de 0,1-50% [em peso] ou mais de um ou mais dos compostos aqui fornecidos. As lo-

ções também contêm [em peso] de 1% a 50% de um emoliente e a água de equilíbrio, um tampão adequado, e outros agentes como acima descrito. quaisquer emolientes conhecidos por aqueles habilitados na técnica como adequados para aplicação à pele humana podem ser usados. Esses incluem, sem limitação, os seguintes: (a) óleos e ceras de hidrocarbonetos, incluindo óleo mineral, vaselina, parafina, ceresina, ozocerite, cera microcristalina, polietileno, e peridroesqualeno. b) óleos de silicone, incluindo dimetilpolissiloxanos, metilfenilpolissiloxanos, copolímeros silicone-glicol hidrossolúveis e solúveis em álcool. (c) gorduras e óleos triglicerídeos, incluindo aqueles derivados de fontes vegetais, animais e marinhas. Exemplos incluem, sem limitação, óleo de rícino, óleo de açafroa, óleo de semente de algodão, óleo de milho, óleo de oliva, óleo de fígado de bacalhau, óleo de amêndoas, óleo de abacate, óleo de palma, óleo de gergelim, e óleo de soja. (d) ésteres de acetoglicerídeo, como acetilados a monoglicerídeos. (e) glicerídeos etoxilados, como gliceril monoestearato etoxilado. (f) alquil ésteres de ácidos graxos que têm 10 a 20 átomos de carbono. Metil, isopropil e butil ésteres de ácidos graxos são úteis nessa. Exemplos incluem, sem limitação, laurato de hexila, laurato de isohexila, palmitato de isohexila, palmitato de isopropila, miristato de isopropila, oleato de decila, oleato de isodecila, estearato de hexadecila, estearato de decila, isostearato de isopropila, adipato de diisopropila, adipato de diisohexila, adipato de dihexildecila, sebacato de diisopropila, lactato de laurila, lactato de miristila, e lactato de cetila.

(g) alquenil ésteres de ácidos graxos tendo 10 a 20 átomos de carbono. Exemplos desses incluem, sem limitação, oleil miristato, oleil estearato, e oleil oleato. (h) Ácidos graxos que têm 9 a 22 átomos de carbono. Exemplos adequados incluem, sem limitação, ácidos pelargônico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, isosteárico, hidroxiesteárico, ôléico, linoleico, ricinoleico, araquidônico, behênico, e erúcico.

(i)

álcoois graxos tendo 10 a 22 átomos de carbono, como, mas não limitados a, lauril, miristil, cetil, hexadecil, estearyl, isostearil, hidroxiestearil, oleil, ricinoleil, behenil, erucil, e 2-octil dodecil álcoois. (j) éteres de álcool graxo, incluindo, sem limitação, álcoois graxos etoxilados de 10 a 20 átomos de carbono, como, sem limitação, os lauril, cetil, estearil, isoestearil, oleil, e colesterol álcoois tendo ligados a eles de 1 a 50 etileno grupos óxido ou 1 a 50 grupos óxido de propileno ou misturas desses. (k) Éter-ésteres, como ésteres de ácido graxo de álcoois graxos etoxilados, (l) Lanolina e derivados, incluindo, sem limitação, lanolina, óleo de lanolina, cera de lanolina, álcoois de lanolina, ácidos graxos de lanolina, isopropil lanolato, lanolina etoxilada, álcoois de lanolina etoxilada, colesterol etoxilado, álcoois de lanolina propoxilada, lanolina acetilada, álcoois de lanolina acetilada, álcoois de linoleato de lanolina, álcoois de ricinoleato de lanolina, acetato de álcoois de ricinoleato de lanolina, acetato de álcoois-ésteres etoxilados, hidrogenólise de lanolina, lanolina etoxilada hidrogenada, sorbitol lanolina etoxilada e bases de absorção

de lanolina líquidas e semi-sólidas. (m) álcoois poliídricos e derivados de poliéster, incluindo, mas não limitados a, propileno glicol, dipropileno glicol, polipropileno glicol [peso molecular 2.000-4.000], polioxietileno polioxipropilenó glicóis, polioxipropileno polioxietileno glicóis, glicerol, glicerol etoxilado, glicerol propoxilado, sorbitol, sorbitol etoxilado, hidroxipropil sorbitol, polietileno glicol [peso molecular 200-6.000], metoxi polietileno glicóis 350, 550, 750, 2.000, 5.000, homopolímeros de óxido de poli(etileno) [peso molecular 100.000-5.000.000], polialquilenó glicóis e derivados, hexileno glicol (2-metil-2,4-pantanodiol), 1,3 -butileno glicol, 1,2,6,-hexanotriol, etohexadiol USP (2-etyl-1,3-hexanodiol), C₁₅-C₁₈ vicinal glicol e derivados de polioxipropileno de trimetilolpropano. (n) ésteres de álcool poliídrico, incluindo, mas não limitados a, ésteres de ácido etileno glicol mono- e di-graxos, ésteres de ácido dietileno glicol mono- e di-graxos, polietileno glicol [peso molecular 200-6.000], ésteres de mono- e di-graxos, ésteres de ácido propileno glicol mono- e di-graxos, 20 monooleato de polipropileno glicol 2.000, monoestearato de polipropileno glicol 2.000, monoestearato de propileno glicol etoxilado, ésteres de ácido gliceril mono- e di-graxos, ésteres de ácido poliglicerol poli-graxos, monoestearato de gliceryl etoxilado, monoestearato de 1,3-butileno glicol, 25 diestearato de 1,3-butileno glicol, éster de ácido polioxietileno poliol graxo, ésteres de ácido de sorbitano graxo, e ésteres de ácido polioxietileno sorbitano graxo. (o) ésteres de ceras, incluindo, sem limitação, cera de abelha, esperma-

cete, miristato de miristila, e estearato de estearila e derivados de cera de abelha, incluindo, mas não limitados a, cera de abelha de polioxietileno sorbitol, que são produtos da reação da cera de abelha com sorbitol etoxilado de conteúdo variável de óxido de etileno que forma uma mistura de éter-ésteres. (p) ceras vegetais, que incluem, sem limitação, ceras de carnaúba e candelila. (q) fosfolipídeos, como lecitina e derivados. (r) esteróis, que incluem, sem limitação, colesterol e ésteres de ácido colesterol graxo. (s) Amidas, como amidas de ácido graxo, amidas de ácido graxo etoxilado, e alcanolamidas de ácido graxo sólido.

As loções também contêm preferivelmente [em peso] de 1% a 10%, mais preferivelmente de 2% a 5%, de um emulsificante. Os emulsificantes podem ser não iônicos, aniónicos ou catiônicos. Exemplos de emulsificantes não iônicos satisfatórios incluem, sem limitação, álcoois graxos que têm 10 a 20 átomos de carbono, álcoois graxos que têm 10 a 20 átomos de carbono condensados com 2 a 20 moles de óxido de etileno ou óxido de propileno, alquil fenóis com 6 a 12 átomos de carbono na cadeia de alquil condensados com 2 a 20 moles de óxido de etileno, ésteres de ácido mono- e di-graxos de óxido de etileno, ésteres de ácido mono- e di-graxos de etileno glicol em que a porção de ácido graxo contém de 10 a 20 átomos de carbono, dietileno glicol, polietileno glicóis de peso molecular 200 a 6.000, propileno glicóis de peso molecular 200 a 3.000, glicerol, sorbitol, sorbitano, polioxietileno sorbitol, polioxietileno sorbitano e ésteres de cera hidrofílica. emulsificantes aniónicos adequados incluem, sem

limitação, os sabões de ácido graxo, por exemplo, sabões de sódio, potássio e trietanolamina, em que a porção de ácido graxo contém de 10 a 20 átomos de carbono. Outros emulsificantes aniónicos adequados incluem, sem limitação, os metais 5 alcalinos, sulfatos de amônio ou de amônio alquil substituído, alquil aril sulfonatos, e alquil etoxi éter sulfonatos tendo 10 a 30 átomos de carbono na porção alquil. Os éteres de sulfonatos de etoxi alquila contêm de 1 a 50 unidades de óxido de etileno. Entre emulsificantes catiônicos satisfató-10 rios estão compostos de amônio quaternário, morfolínio e píridínio. Certos dos emolientes descrito nos parágrafos anteriores também têm propriedades emulsificantes. Quando uma loção é formulada contendo tal emoliente, um emulsificante adicional não é necessário, embora ele possa ser incluído na 15 composição.

O equilíbrio da loção é água ou um C₂ ou C₃ álcool, ou uma mistura de água e o álcool. as loções são formuladas por simples mistura de todos os componentes. Preferivelmente o composto, como loperamida, é dissolvido, suspenso ou de 20 outro modo uniformemente disperso na mistura.

Outros componentes convencionais de tais loções podem ser incluídos. Em tal aditivo é um agente espessante em um nível de 1% a 10% em peso da composição. Exemplos de agentes espessantes adequados incluem, sem limitação: polí-25 meros de carboxipolimetileno entrecruzados, etil celulose, polietileno glicóis, goma tragacanto, goma karaya, gomas xantana e bentonita, hidroxietil celulose, e hidroxipropil celulose.

Cremes podem ser formulados para conter uma concentração eficaz para liberar uma quantidade eficaz de agentes terapêuticos da invenção ao tecido tratado, tipicamente em cerca de 0,1%, preferivelmente maior que 1% até 50% ou 5 mais, preferivelmente entre cerca de 3% e 50%, mais preferivelmente entre cerca de 5% e 15% de agentes terapêuticos da invenção. Os cremes também contêm de 5% a 50%, preferivelmente de 10% a 25%, de um emoliente e o restante é água ou outro veículo não tóxico adequado, como um tampão isotônico.

10 Os emolientes, como acima descrito para as loções, também podem ser usados nas composições em creme. O creme também pode conter um emulsificante adequado, como acima descrito. O emulsificante é incluído na composição em um nível de 3% a 50%, preferivelmente de 5% a 20%.

15 Essas composições que são formuladas como soluções ou suspensões podem ser aplicadas à pele, ou, podem ser formuladas como um aerossol ou espuma e aplicados à pele como um spray. As composições em aerossol tipicamente contêm [em peso] de 25% a 80%, preferivelmente de 30% a 50%, de um propelente adequado. Exemplos de tais propelentes são os hidrocarbonetos clorinados, fluorinados e clorofluorinados de baixo peso molecular. Óxido nitroso, dióxido de carbono, butano, e propano são também usados como gases propelentes. 20 Eses propelentes são usados como entendido na técnica em uma quantidade e sob uma pressão adequada para expelir o conteúdo do recipiente.

Soluções e suspensões adequadamente preparadas também podem ser topicalmente aplicadas aos olhos e mucosa.

Soluções, particularmente aquelas para uso oftálmico podem ser formuladas como soluções isotônicas a 0,01%-10%, pH cerca de 5-7, com sais adequados, e preferivelmente contendo um ou mais dos compostos nessa em uma concentração de cerca de 5 0,1%, preferivelmente maior que 1%, até 50% ou mais. Soluções oftálmicas adequadas são conhecidas [veja, por exemplo, Patente U.S. No. 5.116.868, que descreve composições típicas de soluções de irrigação oftálmica e soluções para aplicação tópica]. Tais soluções, que têm um pH ajustado a cerca de 10 7,4, contêm, por exemplo, 90-100 mM de cloreto de sódio, 4-6 mM de fosfato de potássio dibásico, 4-6 mM fosfato de sódio dibásico, 8-12 mM de citrato de sódio, 0,5-1,5 mM de cloreto de magnésio, 1,5-2,5 mM de cloreto de cálcio, 15- 25 mM de acetato de sódio, 10-20 mM D.L.-sódio, β -hidroxibutirato e 15 5-5,5 mM de glicose.

Composições em gel podem ser formuladas por simples mistura de um agente espessante adequado às composições de solução ou suspensão previamente descritas. Exemplos de agentes espessantes adequados foram previamente descritos 20 com relação às loções.

As composições em gel contêm uma quantidade eficaz de agentes terapêuticos da invenção, tipicamente em uma concentração entre cerca de 0,1-50% em peso ou mais de um ou mais dos compostos aqui fornecidos; de 5% a 75%, preferivelmente de 10% a 50%, de um solvente orgânico como previamente descrito; de 0,5% a 20%, preferivelmente de 1% a 10% do agente espessante; o equilíbrio sendo água ou outro veículo aquoso ou não aquoso, como, por exemplo, um líquido orgâni-

co, ou uma mistura de veículos.

As formulações podem ser construídas e arranjadas para criar níveis plasmáticos de estado estável. Concentrações plasmáticas de estado estável podem ser medidas com o uso de técnicas de HPLC, como conhecido por aqueles habilitados na técnica. Estado estável é atingido quando a taxa de disponibilidade do medicamento é igual à taxa de eliminação do medicamento da circulação. Em típicos ambientes terapêuticos, os agentes terapêuticos da invenção serão administrados a pacientes em um regime de dosagem periódico ou com um regime de infusão constante. A concentração do medicamento no plasma tenderá a crescer imediatamente após a administração e tenderá a cair com o tempo à medida que o medicamento é eliminado da circulação por meio de distribuição em células e tecidos, por metabolismo ou por excreção. O estado estável será obtido quando a concentração média do medicamento permanece constante pelo tempo. No caso de dosagem intermitente, o padrão do ciclo de concentração do medicamento é repetido identicamente em cada intervalo entre doses com a concentração média permanecendo constante. No caso de infusão constante, a concentração média do medicamento permanecerá constante com muito pouca oscilação. A realização do estado estável é determinada por meio de medição da concentração do medicamento no plasma por pelo menos um ciclo de dosagem de modo que uma pessoa possa verificar que o ciclo está sendo repetido identicamente de dose em dose. Tipicamente, em um regime de dosagem intermitente, a manutenção do estado estável pode ser verificada por determinação das con-

centrações dos medicamentos na condução consecutiva de um ciclo, logo antes da administração de uma outra dose. Em um regime de infusão constante em que a oscilação na concentração é baixa, o estado estável pode ser verificado por qualquer uma de duas medições consecutivas da concentração do medicamento.

A Fig. 7 mostra um kit de acordo com a invenção. O kit 10 inclui um frasco 12 contendo comprimidos de opióide. O kit 10 também inclui um frasco 14 que contém comprimidos de S-MNTX que compreendem péletes, alguns dos quais são entericamente revestidos com material sensível ao pH e alguns desses são construídos e arranjados para liberação da S-MNTX imediatamente no estômago. O kit também inclui instruções para a administração dos comprimidos a um indivíduo que tem diarréia ou que tem sintomas de diarréia. As instruções incluem sinais, por exemplo escritos, que indicam que a S-MNTX é pura, S-MNTX livre de R-MNTX.

Em alguns aspectos da invenção, o kit 10 pode incluir opcionalmente ou alternativamente um frasco de preparação farmacêutica 16 e um frasco de diluente de preparação farmacêutica 18. O frasco contendo o diluente para a preparação farmacêutica é opcional. O frasco de diluente contém um diluente como solução salina fisiológica para diluição do que pode ser uma solução concentrada ou pó liofilizado de S-MNTX. As instruções podem incluir instruções para misturar uma quantidade particular do diluente com uma quantidade particular da preparação farmacêutica concentrada, segunda a qual a formulação final para injeção ou infusão é preparada.

As instruções 20 podem incluir instruções para o tratamento de um paciente com uma quantidade eficaz de S-MNTX. Também será entendido que os recipientes contendo as preparações, seja o recipiente um vidro, um frasco com um septo, uma ampola com um septo, uma bolsa de infusão, e outros, podem conter sinais adicionais como marcações convencionais que mudam a cor quando a preparação foi autoclavada ou esterilizada.

Essa invenção não é limitada em suas aplicações ao 10 detalhes de construção e ao arranjo de componentes apresentados na descrição a seguir ou ilustrados nos desenhos. A invenção é capaz de outras modalidades e de ser praticada ou de ser realizada em várias formas. Também, a fraseologia e terminologia aqui usadas é para o objetivo de descrição e 15 não deve ser vista como limitante. O uso de "que inclui," "que compreendem," ou "que têm," "que contêm," "que envolve", e variações desses, devem englobar os itens listados posteriormente e equivalentes desses bem como itens adicionais.

20 Exemplos

Inúmeras diferentes vias sintéticas e protocolos foram tentadas para encontrar um método eficiente para a produção e purificação de S-MNTX. Uma descrição de alguns desses é fornecida abaixo. Também são fornecidos procedimentos 25 para a produção de reagentes, intermediários e materiais de iniciação.

Exemplo I

Desproteção de Oxicodona para Oximorfona. Oximor-

5 fona foi sintetizada a partir de oxicodona. A desproteção de
oxicodona para oximorfona foi feita com o uso de condições
previamente descritas na literatura. (Iijima, L; Minamilca-
wa, I.; Jacobson, A. E.; Brossi, A.; Rice, K. C. *J. Med.*
10 *Chem.* 1978, 21(4), 398). Os rendimentos variaram de 58-64%
com purificação consistindo em filtração através de um plu-
gue curto de sílica gel para remover material de base. Oxi-
morfona purificada foi usada para as reações de alquilação.
Os rendimentos de oximorfona de até 95% foram obtidos sem
15 purificação. As purezas de HPLC desse material bruto foram
tipicamente de cerca de 94%.

Preparação de (Iodometyl)ciclopropano. (Iodome-
til)ciclopropano foi preparado a partir de (bromome-
til)ciclopropano através de uma reação de Finkelstein. Ren-
dimentos típicos variaram de 68-70% e purezas típicas foram
20 de 89-95% (AUC) por GC, com o brometo inicial como a única
grande impureza.

Alquilação direta de oximorfona. A alquilação di-
reta de oximorfona como ciclopropilmetiliodeto como o agen-
te de alquilação provou gerar os rendimentos produtivos de
25 S- MNTX. A via é ilustrada na FIG. 2. A alquilação direta de
oximorfona foi observada por proceder a quase 50% de conver-
são como observado por HPLC (AUC), e foi investigada adici-
nalmente.

25 Oximorfona foi combinada com ciclopropilmetil io-
detoxido em NMP (10 vol) e aquecida a 70 °C. Os resultados são
resumidos abaixo na Tabela 1. A decomposição do agente de
alquilação não consome completamente o reagente durante um

tempo de reação e assim não impediu a reação de proceder até estar completa. Além disso, a proporção de oximorfona para S-MNTX mostrou que a reação procedeu a quase 1:1 A despeito do número de equivalentes do agente de alquilação.

Tabela 1: Investigação sobre o efeito dos equivalentes de agente de alquilação usados

Entrada	Iodeto de alquila (Equiv)	Composição da reação após 16 horas a 70°C (HPLC, AUC)		
		% Oximorfona	% S-MNTX	% Iodeto de alquila
1	8	33	30	16
2	12	29	27	25
3	16	27	23	35
4	20	23	20	42
5	24	22	18	44

5 Procedimento de desenvolvimento. Um vez que a presença de NMP no produto bruto previne a retenção, um meio de remoção foi necessário. Uma mistura de acetato de isopropila e dioxano formou um sólido floculento, de cor clara que com o tempo se tornou um óleo. O uso de acetato de isopropila e 10 a mistura de acetato de isopropila/dioxano foram comparados para determinar qual era mais eficaz na remoção de NMP. Em cada caso, o produto e material de iniciação foram precipitados da mistura e NMP permaneceu em solução. A análise do líquido sobrenadante e do material precipitado por HPLC não

mostrou qualquer diferença significativa entre os dois.

Purificação. Uma vez que NMP foi removida do produto, o resíduo foi submetido à cromatografia de fase reversa repetitiva seqüencial usando sistemas de cromatografia 5 Biotage Flash, equipados com cartuchos C18. A cromatografia inicial foi realizada com o uso de 50% de metanol aquoso contendo 0,2% HBr com um modificador. O sistema de solvente foi progressivamente reduzido em conteúdo de metanol até que 10 5% metanol de aquosos fosse gerado. A cromatografia foi repetida até S-MNTX ter sido isolada em uma pureza de 89% (AUC). O contra-íon não foi detectável por MS, mas foi esperado como sendo uma mistura de iodeto e brometo.

Com o desenvolvimento e purificação definidos, a 15 química foi elevada e 28 g de oxicodona•HCl foram adicionados no processo. a primeira etapa, desmetilação, foi realizada em uma reação que usa o procedimento descrito na literatura e gerou 17 g de oximorfona, depois recristalização de etanol quente (10 volumes). A segunda etapa foi realizada em 20 cinco reações menores iguais por causa de limitações do equipamento resultantes do tamanho e modo de aquecimento dos tubos de pressão. Embora analisadas separadamente, as misturas foram combinadas para o desenvolvimento e purificação 25 após análise ter indicado composição similar. A trituração do acetato de isopropila prosseguiu como esperado e o resíduo precipitado foi dissolvido em 20% de metanol aquoso contendo 0,2% HBr e foi purificado por cromatografia em um Biotage Flash 40s, equipado com um cartucho C18 e eluído com 5% metanol aquoso contendo 0,2% HBr. As frações foram analisa-

das por HPLC e as frações da composição similar foram combinadas, separadas em <80%, 80-90%, e <90% de purezas (AUC). As frações combinadas foram concentradas e recromatografadas em um Biotage Flash 75L, equipado com um cartucho C18. Esse 5 procedimento cromatográfico foi repetido para melhorar a pureza. Com o tempo foi constatado que o modificador de HBr foi desnecessário e foi removido do eluente. Depois de seis purificações cromatográficas, quase 11 g de iodeto de S-MNTX foram isoladas em aproximadamente 80% de pureza (AUC). Tor-10 nou-se aparente que durante a concentração das frações que alguma forma de decomposição ocorreu e resultou em um escurecimento significativo do produto. A decomposição foi atribuída ao contra-íon iodeto e, assim, o material foi passado através de uma coluna de troca aniônica para trocar o iodeto 15 por brometo. Uma vez que o produto contendo eluente foi coletado, a concentração pareceu não resultar no escurecimento familiar e gerou um óleo amarelo. A cromatografia foi continuada, separando as correntes do produto por nível de pureza (AUC por HPLC). Uma vez que o volume do material tenha sido 20 aumentado para aproximadamente 90% de pureza, cromatografia adicional foi realizada usando 2,5% de metanol aquosos como o eluente e finalmente melhorou a pureza de algum material para >95% (AUC). Todas as correntes de produto foram combinadas e lyophilizadas para gerar pós de fluxo livre, 741 mg 25 de S-MNTX foram isolados em 95% de pureza, 2,5 g de S-MNTX foram isolados em 90% de pureza, e 1,0 g de S-MNTX foi isolado em 79% de pureza (AUC). As frações de oximorfona recuperada foram coletadas e recristalizadas de etanol para ge-

rar 2,4 g (>99% de pureza, AUC).

Preparação do reagente. Em uma série de experimentos direcionados para a produção de S-MNTX, materiais de iniciação e reagentes foram obtidos ou feitos como descrito 5 abaixo. Dados de equipamento e instrumentação são também fornecidos.

Todas as reações não aquosas foram realizadas sob nitrogênio seco. A menos que apontado de outra forma, os reagentes foram adquiridos de fontes comerciais e usados como 10 recebidos. Espectros de ressonância magnética nuclear de prótons foram obtidos em um espectrômetro Bruker Avarice 300 a 300 MHz com mtetrametilsilano usado como uma referência interna. Espectros de ressonância magnética nuclear de carbono foram obtidos em um espectrômetro Bruker Avarice 300 a 15 75 MHz com o pico do solvente usado como a referência. Espectros de infravermelho foram obtidos em um espectrômetro Perkin-Elmer Spectrum 1000. Os espectros de massa foram obtidos em um espectrômetro Finnigan.

Cromatografia de camada fina (TLC) foi realizada 20 com o uso de placas de 2,5 x 10 cm Analtech Sílica Gel GF (25 microns de espessura). A visualização das placas de TLC foi realizada com o uso de IN e coloração por permanganato de potássio. A análise de HPLC foi realizada em um "Varian ProStar HPLC" controlado por programa "Varian Star" usando 25 o seguinte método:

Método I de HPLC:

Coluna: Luna C18(2), 150 x 4,6 mm, 5 μ .

Taxa de fluxo: 1 mL/min

Detecção: UV @ 230 nm

Programa de Gradiente:

Tempo (minutos)	%A	%B
0:00	95	5
8:00	65	35
12:00	35	65
15:00	0	100
16:00	95	5
18:00	95	5

Fase móvel A = 0,1% TFA Aquoso

Fase móvel B = 0,1% TFA Metanólico

5 Método II de HPLC:

Condições Cromatográfica e Parâmetro: Descrição da coluna analítica: Fenomenex Inertsil ODS-3 150 x 4,6 mm, 5 μ m Temperatura da Coluna: 50,0°C Taxa de fluxo: 1,5 mL/min

Volume de injeção: 20 μ L, Comprimento de onda da detecção:

10 280 nm Fase móvel: A = Água:MeOH:TFA (95:5:0,1%; v/v/v) B = Água : MeOH : TFA (35:65:0,1%; v/v/v) Tempo de Análise: 50 minutos

Limite de quantificação: 0,05%

Limite de detecção: 0.02% Perfil do Gradiente:

tempo (min)	%A	%B	Curva
0:00	100	0	Inicial
45	50	50	Linear
48	100	0	Linear

55	100	0	manter
----	-----	---	--------

Fase móvel A (Água : MeOH TFA :: 95 : 5 : 0,1%, v/v/v)

Fase móvel B (Água : MeOH : TFA :: 35 : 65 : 0,1%, v/v/v) MeOH = Metanol TFA = ácido trifluoracético

5 A síntese e purificação de S-MNTX foram monitoradas com o uso do protocolo de HPLC acima. S-MNTX é distinta de R-MNTX com o uso das condições de HPLC descritas. R-MNTX autêntica para uso como um padrão pode ser feita com o uso do protocolo aqui descrito. Em uma passagem típica de HPLC, 10 S-MNTX elui cerca de 0,5 minuto antes de R-MNTX eluir. O tempo de retenção de S-MNTX é aproximadamente 9,3 minutos; o tempo de retenção de R-MNTX é cerca de 9,8 minutos.

15 Análise de cromatográfica a gás (GC) foi realizada em um "HP 5890 Série II GC" controlado por programa "HP 3365 Chetn Station" usando o seguinte método:

Método de GC:

Coluna:J&W científica DB-1, 30 m x 0,53 mm, 3 μ ,

Temperatura Inicial: 40°C

Tempo Inicial:10,00 min

20 Taxa:20°C/min

Temperatura final:250°C

Tempo final:2,00 min

Temperatura do injetor: 250°C

Detector:ionização em chama

25 Reação de alquilação típica. O substrato foi carregado a um frasco Parr de 250-mL junto com 10 volumes de

agente de alquilação. Se dimetil formarmida (DMF) ou NMP foi usada como um co-solvente, 2,5 volumes foram adicionados. O frasco foi colocado em um agitador Parr (tanque de hidrogênio fechado) e aquecido a uma temperatura de reação com agitação sob pressão. As pressões tipicamente vistas durante a reação foram de 10-15 psi (68,94-103,42 KPa). A reação foi periodicamente amostrada e analisada por MS e HPLC para determinar a extensão da reação e a natureza dos produtos. Ao final da reação, a mistura foi transferida para um frasco de fundo redondo com metanol e os voláteis removidos. O resíduo foi então cromatografado em sílica gel eluindo com 90:10:0,1 cloreto de metíleno /metanol/hidróxido de amônio.

Preparação da coluna de troca iônica. Resina AG 1-X8 (Bio-Rad, grau analítico, 100-200 trama, forma de cloreto) foi colocada em coluna de vidro (50 mm x 200 mm) e foi lavada com 1 N HBr (1 L, preparado com água deionizada (DI)). A coluna foi lavada com água DI (aproximadamente 10 L) até o eluente atingir um pH de 6-7.

Preparação de S-MNTX. Em cinco tubos de pressão de fechamento apafusados, de 25-mL foram combinadas oximorfona (3,6 g, 11,9 mmol), iodeto de ciclopripilmetila (17,39 g, 95,6 mmol), e N-metil pirrolidona (3,6 mL). Os tubos foram selados com tampas de Teflon apafusadas e colocados em um bloco de reator de 6 cavidades, pré-aquecido a 70°C. depois de 24 h, as reações eram visivelmente bifásicas e a análise de HPLC, com fases sólidas e líquidas, mostrou que as reações prosseguiram para aproximadamente 50% de conversão. O aquecimento foi descontinuado e as cinco misturas de reação

foram transferidas para um frasco de fundo redondo de 1-L usando metanol para transferir a misturas e enxaguar os tubos. O metanol foi removido sob pressão reduzida e a solução de NMP resultante foi tratada com acetato de isopropila (900 5 mL), que resultou em precipitados sólidos e oleosos. O óleo foi agitado com uma espátula para gerar um sólido pegajoso. O líquido sobrenadante foi decantado do sólido em um papel filtro. O sólido coletado no papel filtro foi combinado com o sólido original, usando metanol para ajudar na recuperação. 10 A solução resultante foi concentrada a um óleo escuro, viscoso. O óleo foi dissolvido em 20% metanol aquoso contendo 0,2% HBr (20 mL) e foi purificado por cromatografia em um Biotage Flash 75L equipado com um cartucho C18. As frações foram analisadas por HPLC em uma coluna Luna C18(2) (4 x 20 15 mm) e as frações do produto foram combinadas e concentradas. O produto resultante "purificado" dissolvido em água DI (aproximadamente 20 mL) e a cromatografia foi repetida com o processo sendo repetido até que a pureza fosse aumentada para aproximadamente 70% (AUC). O produto aproximadamente 70% puro (aproximadamente 18 g) foi dissolvido em água DI (20 mL) e passado através de uma coluna de AG 1-X8 resina de troca aniónica convertido à forma de brometo (veja procedimento adicional) (5 x 25 cm). A coluna foi eluída com água DI até nenhum MNTX ser detectável na corrente eluída. A solução aquosa foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em água DI (10 mL), que foi purificada por cromatografia também usando o sistema Biotage Flash 75L equipado com um cartucho C18 e eluído com 5% de metanol aquoso. As frações foram an-

lisadas por HPLC em uma coluna Luna C18(2) (4,6 x 150 mm) e a corrente do produto foi dividida em quatro correntes baseado em pureza (AUC); >90%, 50-90% com impurezas rápidas, 50-90% com impurezas lentas, e <50%. O material menos puro foi 5 reciclado através da cromatografia para melhorar a pureza, que finalmente resultou em 3,0 g de S-MNTX que foi 90% pura (AUC). As frações menos puras foram purificadas por cromatografia também para fornecer aproximadamente 1 g de material 10 90% puro, que foi combinado com 1,0 g do material 90% puro previamente isolado e purificado por cromatografia em um Bi- 15 otage Flash 75L equipado com um cartucho C18 e eluído com 2,5% metanol aquoso. A cromatografia foi repetida para melhorar a pureza até que >95% (AUC) fosse atingido. Na conclusão, as correntes dos produtos foram lyophilizadas de água 20 para gerar 741 mg de S-MNTX a 95,6% de pureza (AUC); 2,54 g de S-MNTX a 90% de pureza (AUC); e 1,08 g de S-MNTX a 79% de pureza (AUC).

A FIG. 3 fornece um espectro de RMN de prótons de S-MNTX produzida por esse Método. A FIG. 4 fornece um es- 20 pectro de infravermelho de um produto de S-MNTX. A FIG. 5 fornece um cromatograma de HPLC de um produto de S-MNTX. A FIG. 6 fornece um espectrograma de massa do produto de S--MNTX. Esses dados analíticos identificam o estereoisômero "S" de MNTX em uma pureza de maior que 95%.

25 Exemplo II

Otimização da Síntese e Purificação de S-MNTX

Preparação da coluna de troca iônica. Resina AG 1-

X8 (Bio

Rad, grau analítico, 100-200 trama, forma de clo-
reto) foi colocada em uma coluna de vidro e foi lavada com 1
N HBr (aproximadamente 100 vol, preparado com água deioniza-
da (DI)). A coluna foi lavada com água DI até o eluente a-
5 tingir um pH de 6-7.

Preparação de S-MNTX. Um frasco 250-mL, com 3
estreitamentos, revestido foi carregado com oximorfona (5,0
g, 16,6 mmol), NMP (5 mL) e fio de cobre (1,2 g, cortado em
pedaços de 3-4 mm). O frasco foi envolvido em folha de alu-
10 minio e foi conectado a um aquecedor/resfriador pré- equili-
brado a 70°C. Iodeto de ciclopropilmetila (24,16 g, 132,7
mmol) foi adicionado à mistura e a reação foi agitada por 20
horas. A análise de uma aliquota da reação por HPLC revelou
uma proporção de 1:1 de 2:3. A mistura de reação foi trans-
15 ferida para um frasco Erlenmeyer contendo IPAc (250 mL) que
foi vigorosamente agitado com um agitador mecânico elevado.
Depois do material oleoso ter se solidificado, o sólido foi
filtrado e foi transferida de volta para o frasco; o filtra-
do foi analisado por HPLC e foi descartado. Os resíduos só-
20 lidos combinados foram dissolvidos em metanol aquoso e foram
filtrados através de uma coluna de resina de troca iônica
(Bio-Rad AG 1-X8, 50 equiv, convertido a forma de brometo).
A coluna foi eluída com água DI e foi enxaguada até que ne-
nhum material ativo de UV fosse detectado (254 nm). A solu-
25 ção aquosa resultante foi concentrada e o resíduo foi dis-
solvido em IPA (5 vol) com uma quantidade mínima de metanol
para atingir a solução. O solvente foi removido para remover
traços de água e o sólido resultante foi dissolvido em me-

tanol quente (3 vol em aproximadamente 50°C). Uma mistura em temperatura ambiente de cloreto de metileno/álcool isopropílico (CH_2Cl_2 /IPA) (6 vol/1 vol) foi adicionada e a solução resultante foi deixada em repouso sob condições ambientes 5 até a cristalização iniciar. A mistura foi então mantida em um freezer a -20°C por 2 dias. O sólido foi coletado por filtração e gerou 2,8 g de uma mistura 1:1 de 2 e S-MNTX. O sólido foi recristalizado de metanol quente (MeOH) (3 vol em aproximadamente 50°C) por adição de CH_2Cl_2 /IPA (6 vol/1 10 vol), e deixando a mistura resfriar. O sólido isolado (2,1 g, 29% baseado em peso) era 94,1% puro (AUC) por análise de HPLC.

Purificação de S-MNITX. Os lotes de S-MNTX de pureza >94% (AUC) foram combinados e colocado no procedimento 15 de recristalização de dissolução em metanol quente (3 vol a aproximadamente 50°C) e então adição de uma mistura de CH_2Cl_2 /IPA (6 vol/1 vol). A mistura foi deixada para resfriar até a temperatura ambiente e o sólido foi coletado por filtração. Quatro interações foram necessárias para melhorar 20 a pureza de S-MNTX de 94% para >99% e a recuperação total da massa foi de 60%. No total, 8,80 g de S-MNTX foram purificadas para 99,8% (AUC) como determinado por análise de HPLC. Os espectros de ^1H RMN, ^{13}C RMN, e MS foram consistentes com a estrutura determinada. Análise de Karl Fischer (KF): 4,7% 25 água; Anal. Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{BrNO}_4$: C, 57,80; H, 6,01; N, 3,21; Br, 18,31. Encontrado: C, 54,58; H, 6,10; N, 2,82; Br, 16,37.

Exemplo III

Ligaçāo de receptor de opiacēo de (S)-N-metilnaltrexona

Ensaios de ligação de radioligante foram conduzidos para determinar a especificidade de ligac ao de S-N-5 metilnaltrexona para receptores μ , κ e δ -opiáceos usando métodos adaptados da literatura científica (Simonin, F e cols. 1994, *Mol Pharmacol* 46:1015-1021; Maguire, P. e cols. 1992, *Eur. J Pharmacol.* 213:219-225; Simonin, F. e cols. *PNAS USA* 92(15):1431- 1437; Wang, JB 1994,. *FEBS Lett* 338:217-222).

10 S-MNTX mostrou que se liga a receptores opióides mu recombinantes humanos com $K_i = 0,198 \mu M$; se liga a receptores opióides kapa recombinantes humanos com $K_i = 1,76 \mu M$, e não se liga a receptores opióides delta recombinantes humanos.

15 Exemplo IV

Farmacologia *in vitro* de S-MNTX: μ (mu, MOP) ensaio de receptor

Condições experimentais. Segmentos do íleo terminal de porquinho da Índia foram suspensos em 20-ml de banhos 20 de órgāos preenchidos com uma solução salina fisiológica oxigenada (95% O_2 e 5% CO_2) e pré-aquecida ($37^\circ C$) da seguinte composição (em mM): $NaCl$ 118,0, KCl 4,7, $MgSO_4$ 1,2, $CaCl_2$ 2,5, KH_2PO_4 1,2, $NaHCO_3$ 25,0 e glicose 11,0 (pH 7,4). Condições experimentais adicionais foram como descrito em Hutchinson e cols. (1975) *Brit. J. Pharmacol.*, 55 : 541-546.

Indometacina (1 μM), nor-binaltorfimina (0,01 μM), metissergida (1 μM), ondansetron (10 μM) e GR113808 (0,1 μM) foram também apresentados através dos experimentos para

5 prevenir liberação prostanóide e para bloquear os receptores
10 opióide κ , 5-HT₂, 5-HT₃ e 5-HT₄, respectivamente. Os tecidos
15 foram conectados para forçar transdutores para registros de
20 tensão isométrica. Eles foram estirados a uma tensão de des-
canso de 1 g então deixados para equilibrar por 60 minutos
25 durante cujo tempo eles foram lavados repetidamente e a ten-
são reajustada. Logo depois, eles foram estimulados eletri-
camente com pulsos de intensidade mínima para despertar con-
trações máximas e duração de 1 ms, liberado a 0,1 Hz por um
30 estimulador de corrente constante. Os experimentos foram re-
alizados usando um sistema de órgão isolado semi-
35 automatizado que possui oito banhos de órgão, com aquisição
40 de dados de multicanal.

Protocolos Experimentais

45 Teste para atividade agonista. Os tecidos foram
50 expostos a uma concentração submáxima do agonista de refe-
55 rência DAMGO (0,1 μ M) para verificar a capacidade de respon-
60 ta e para obter uma resposta de controle. Após lavagens ex-
65 tensivas e recuperação das contrações de controle, os tecи-
70 dos foram expostos a concentrações crescentes de S-MNTX ou o
75 mesmo agonista. As diferentes concentrações foram adiciona-
80 das cumulativamente e cada uma foi deixada em contato com os
85 tecidos até que uma resposta estável fosse obtida ou por um
90 máximo de 15 minutos. Se uma resposta semelhante a agonista
95 (inibição de contrações) fosse obtida, o antagonista de re-
ferência naloxona (0,1 μ M) seria testado contra a maior con-
centração de S-MNTX para confirmar o envolvimento dos recep-
tores μ nessa resposta.

Teste para agonista antatividade. Os tecidos foram expostos a uma concentração submáxima do agonista de referência DAMGO ($0,1 \mu\text{M}$) para obter a resposta de controle. A-5 pós estabilização da resposta induzida por DAMGO, concentra-ções crescentes de S-MNTX ou do antagonista de referência naloxona foram adicionadas cumulativamente. Cada concentra-ção foi deixada em contato com os tecidos até uma resposta estável ser obtida ou por um máximo de 15 minutos. Se ela ocorrer, uma inibição da resposta induzida por DAMGO por S-10 MNTX indica uma atividade antagonista nos receptores μ .

Análise e Expressão dos Resultados. O parâmetro medido foi a troca máxima na amplitude das contrações eletricamente-estimuladas induzidas por cada uma das concentrações do composto. Os resultados são expressos como uma per-15 centagem da resposta controle a DAMGO (valores médios). O valor de EC (concentração de produção de uma resposta meio máxima) ou valor de IC_{50} (concentração que causa uma inibi-ção meio máxima da resposta a DAMGO) foram determinados por uma análise de regressão linear das curvas concentração-20 resposta.

Resultados. Os efeitos de S-MNTX investigados de 1,0E-08 M a 1,0E-04 M para atividades agonista e antagonista nos receptores opióides μ no bioensaio de íleo de porquinho da Índia são apresentados na Tabela IV.1 em que aqueles 25 dos compostos de referência são também relatados. Os valores de EC_{50} e IC_{50} determinados para S-MNTX são indicados na Tabela IV.2.

No íleo de porquinho da Índia estimulado por cam-

po, o agonista de receptor μ DAMGO induziu uma diminuição dependente de concentração na amplitude da contração que foi revertida pelo antagonista naloxona em uma maneira dependente de concentração.

5 Nos tecidos não tratados, S-MNTX também causou uma diminuição dependente de concentração e sensível a naloxona na amplitude da contração.

10 Nos tecidos previamente deprimidos com DAMGO, S- não produz qualquer recuperação da amplitude da contração mas causou uma diminuição adicional.

Esses resultados indicam que S-MNTX se comporta como um agonista nos receptores opioides μ nesse tecido.

Tabela IV. 1

Efeitos de S-MNTX avaliados para atividades agonista e antagonista nos receptores opioides μ no íleo de porquinho da Índia

Avaliação da atividade agonista

Compostos	resposta de Controle a DAMGO (1.0E-07 M)	respostas a concentrações crescentes dos compostos										+ naloxona (1.0E-07 M)
		1.0E-08	3.0E-08	1.0E-07	3.0E-07	1.0E-06	3.0E-06	1.0E-05	3.0E-05	1.0E-04	1.0E-04M	
S-MNTX	100	0	0	5	16	35	59	92	109	109	17	
		1.0E-09			1.0E-08			1.0E-07			1.0E-07	
DAMGO	100	12			49			99			3	

Avaliação da atividade antagonista

Compostos	resposta de Controle a DAMGO (1.0E-07 M)	Respostas a DAMGO (1.0E-07) na presença de concentrações DAMGO crescentes dos compostos (M)										+ naloxona (1.0E-07 M)
		1.0E-08	3.0E-08	1.0E-07	1.0E-07	3.0E-07	1.0E-06	3.0E-06	1.0E-05	3.0E-05	1.0E-04	
S-MNTX	100	100	100	100	100	100	100	102	105	109	110	
		5.0E-09			2.0E-08			1.0E-07				
naloxona	100	83			43			-7				

Os resultados são expressos como um percentual da resposta de controle a DAMGO (diminuição na amplitude da contração)

(valores médios; n=2)

Tabela IV. 2

Valores de EC₅₀ e IC₅₀ determinado para S-MNTX nos receptores opioides μ no íleo de porquinho da Índia

Composto	Atividade agonista	Atividade antagonista
	Valor de EC ₅₀	valor de IC ₅₀
S-MNTX	2.0E-06 M	nenhuma atividade Antagonista

gastrointestinal em ratos

O efeito de S-N-metilnaltrexona (pureza- 99,81% S-N-metilnaltrexona; 0,19% oximorfona; anhuma R-MNTX detectável), bem como uma fonte autêntica de R-MNTX (pureza 99,9%), 5 sobre inibição induzida por morfina do trânsito gastrointestinal em ratos foi determinado usando métodos descritos em A. F. Green, *Br. J Pharmacol.* 14: 26-34, 1959; L. B. Witkin, C. F. e cols. *J Pharmacol. Exptl. Therap.* 133: 400 -408, 1961; D. E.. Gmerek, e cols. *J. Pharmacal. Exptl. Ther.* 236: 10 8-13, 1986; e O. Yamamoto e cols. *Neurogastroenterol. Moal.* 10: 523-532, 1998.

S-MNTX ou R-MNTX foi administrada por via subcutânea a ratos (Crl:CD®(SD)BR; 5-8 semanas de idade; 180-250 gramas de peso) em concentrações de 1,0, 3,0, ou 10,0 mg/kg. 15 Um grupo controle de ratos recebeu 2 mL/kg de uma solução salina a 0,9% (n=10). Depois de 15 minutos, os ratos foram injetados por via subcutânea com solução salina (1 mL/kg) ou morfina (3 mg/kg). Uma suspensão a 10% de carvão ativado em 0,25% metilcelulose foi administrada por via oral a 10 mL/kg 20 aos ratos 20 minutos (\pm 2 minutos) depois da dose subcutânea de morfina ou solução salina. Os ratos foram sacrificados 25 minutos (\pm 3 minutos) depois de receber o carvão e os intestinos foram removidos e levemente esticados em papel umedecido junto com um bastão de medição. O intestino delgado do 25 esfíncter pilórico ao ceco foi medido e a distância percorrida pelo carvão como uma fração daquele comprimento foi avaliada para cada rato.

Efeitos estatisticamente significativos foram de-

terminados por ANOVA com Teste "Tukey HSD Multiple Comparison". As diferenças com valores $p < 0,05$ foram consideradas estatisticamente significativas.

Os valores para motilidade do carvão foram expressos como um efeito percentual e foram calculados da seguinte forma: a distância individual percorrida pelo carvão em centímetros foi dividida pelo comprimento total dos intestinos em centímetros (esfíncter pilórico ao ceco) para cada rato. Os valores médios foram calculados para cada grupo, e o efeito percentual foi calculado usando a seguinte fórmula:

$$\% \text{ efeito} = \frac{(\text{valor médio para controles}) - (\text{valor médio para tratados})}{\text{valor médio para controles}} \times 100$$

Resultados

Os resultados do estudo de trânsito são mostrados na Tabela I. Morfina, conhecida por afetar os receptores de opióide centrais e periféricos, diminuiu a motilidade GI como relatado na literatura. R-MNTX, um antagonista de receptor opióide um perifericamente seletivo, não teve efeito sobre o trânsito GI quando administrada isoladamente. R-MNTX administrada antes da morfina reverteu o efeito de retardo GI da morfina como seria esperado de um antagonista de opióide. A atividade antagonista de R-MNTX sobre a morfina foi dose-dependente, com uma reversão parcial a 1 mg/kg e reversão a 3 ou 10 mg/kg ao grau que o trânsito GI retornou aos valores que não foram estatisticamente significativos diferentes do valor de controle. Em contraste à atividade anta-

gonista de R-MNTX, S-MNTX teve atividade agonista quando usada isoladamente, ou seja, ela resultou em diminuição da motilidade GI como refletido na diminuição estatisticamente significativa no trânsito GI. A atividade agonista de S-MNTX na diminuição da motilidade GI foi ainda mais pronunciada com o uso de S-MNTX e morfina em combinação. A combinação de S-MNTX + morfina teve um efeito agonista sinérgico dramático na diminuição da motilidade GI a níveis não observados com o uso de cada composto isoladamente. A atividade agonista de S-MNTX foi manifestada como retardando o trânsito GI quando ela foi administrada por si mesma e também por aumento no efeito inibidor da morfina quando os dois agentes foram usados em combinação.

Tabela 1

Efeito de S-MNTX sobre a Motilidade GI

Tratamento	motilidade	diminuição
		Média
Sol. Salina + Sol. Salina	0,606	
Sol, Salina + Morfina	0,407*	33%
R-MNTX 10mg/lcg + Sol,		
Salina	0,572	6%
R-MNTX 1mg/kg + Morfina	0,463 *	24%
R-MNTX 3mg/kg + Morfina	0,558	8%
R-MNTX 10mg/kg + Morfina	0,557	8%
S-MNTX 10mg/kg + Saline	0,476*	21%
S-MNTX 1mg/kg + Morfina	0,281*	54%
S-MNTX 3mg/kg + Morfina	0,258*	57%
S-MNTX 10mg/kg + Morfina	0,122*	80%

Via - sc

Dose de morfina dose 3 mg/kg

Motilidade média - proporção de comprimento de trânsito de carvão/comprimento total do intestino

* estatisticamente significativo ($p < 0,05$) muda quando comparado ao grupo do veículo

Exemplo VI

Testes para atividade antidiarréia

(a) teste de óleo de rícino em Ratos [veja, por exemplo, Niemegeers e cols. (1972) *Arzneim Forsch* 22:516-518;

5 Patentes U.S. Nos. 4.867.979; 4.990.521; 4.824.853]

Ratos ficam em jejum de um dia para o outro. Cada animal é tratado por via intravenosa com a dose desejada do composto a ser testado. Uma hora depois, o animal recebe 1 ml de óleo de rícino por via oral. Cada animal é mantido em 10 uma gaiola individual e cerca de 2 horas depois do tratamento com óleo de rícino, cada animal é avaliado para a presença ou ausência de diarréia. O valor de ED_{50} é determinado como aquela dose em mg/kg de peso corporal em que nenhuma diarréia está presente em 50% dos animais testados.

15 Por exemplo, ratos Wistar jovens fêmeas (230-250 g de peso) ficam em jejum de um dia para o outro e na manhã cada animal é tratado por via oral com um nível de dose do composto a ser testado. Uma hora depois, o animal recebe 1 ml de óleo de rícino por via oral.

20 Cada animal é mantido em uma gaiola individual. Em diferentes intervalos de tempo selecionados (por exemplo, 1,

2, 3, 4, 6 e 8 horas) depois do tratamento com óleo de ríci-
no, a presença ou ausência de diarréia é observada. Em mais
de 95% dos 500 animais de controle, diarréia severa é obser-
vada 1 hora depois do tratamento com óleo de ríci-
no. Com o
5 uso desse critério tudo ou nada, um efeito positivo signifi-
cativo ocorre com o composto testado se nenhuma diarréia é
observada 1 hora depois do tratamento com óleo de ríci-
no. Um
mínimo de 5 níveis de dose é usado por medicamento, cada ní-
vel de dose sendo dado a 10 ratos nos dez diferentes dias. O
10 valor de ED₅₀, ou seja, o nível de dose no qual tal efeito é
observado em 50% dos animais, para os compostos, como os
compostos de fórmula (II), geralmente variam de cerca de
0,01 a cerca de 10 mg/kg.

(b) Teste de óleo de ríci-
no em camundongos [veja,
15 por exemplo, Patente U.S. No. 4.326.075]. Grupos de camun-
dongos recebem dose oral de composto de teste e meia hora de-
pois todos os camundongos recebem 0,3 ml de óleo de ríci-
no. Três horas depois da administração do óleo de ríci-
no, todos
20 os camundongos são checados para diarréia e a dose de teste
do composto que protegeu 50% dos camundongos da diarréia é a
dose ED₅₀.

(c) Teste de óleo de ríci-
no [veja, por exemplo,
Patente U.S. No. 4.990.521] Ratos, como ratos fêmeas Wistar
ou outras cepas de laboratório, ficam em jejum de um dia pa-
25 ra o outro.

Cada animal é tratado por via oral com um nível de
dose do composto de teste. Uma hora depois, o animal recebe
uma quantidade, tipicamente 1 ml, de óleo de ríci-
no por via

oral, cada animal mantido em uma gaiola individual e 1 hora depois do tratamento com óleo de ricino, a presença ou ausência de diarréia é observada. O valor de ED₅₀ é determinado com aquela dose em mg/kg de peso corporal na qual nenhuma diarréia é presente em 50% dos animais tratados.

(d) antagonismo de Diarréia induzida por PGE₂ em Camundongos. A atividade antidiarréia pode ser determinada por avaliação dos efeitos de um composto como um antagonista de diarréia induzida por PGE₂ em camundongos [veja, por exemplo, Dajani e cols. 1 975) *European Jour. Pharmacol.* 34:105-113; e Dajani e cols. (1977) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 203:512-526; veja, por exemplo, Patente U.S. No. 4.870.084]. Esse método desperta de forma confiável a diarréia e, camundongos não tratados em 15 minutos. Os animais que são pré-tratados com o agente de teste em que nenhuma diarréia ocorre são considerados protegidos pelo agente de teste. Os efeitos constipantes dos agentes de teste são medidos como uma resposta "tudo ou nada", e diarréia é definida como fezes malformadas aquosas, muito diferente da matéria fecal normal, que tem bolos bem formados e é firme e relativamente seca.

Camundongos de laboratório padrão, como camundongos albinos da cepa Charles River CD-1, são usados. Eles são tipicamente mantidos em gaiolas de grupo. A faixa de peso dos animais quando testados é entre 20-25 g. Ração de rato é disponível à vontade até 18 horas antes do teste, em cujo tempo o alimento é retirado. Os animais são pesados e marcados para identificação. Cinco animais são normalmente usados

em cada grupo de tratamento com medicamento e comparados com controles. Camundongos pesando 20-25 g são abrigados em gaiolas de grupo, e ficam em jejum de um dia para o outro antes do teste. Água é disponível. Os animais recebem PGE₂ [0,32 mg/kg i.p. em 5% ETOH] uma hora depois do tratamento com medicamento de teste, e imediatamente colocados individualmente, por exemplo, em caixas transparentes de acrílico. Um folha de cartolina descartável no fundo da caixa é checada para diarréia em uma base de tudo ou nada ao final de 15 minutos.

10 Exemplo VII

Atividade analgésica de S-MNTX em modelos de dor

Os seguintes modelos de dor são úteis na determinação da atividade analgésica de S-MNTX.

15 1- Ensaio de contorção por ácido acético em camundongos

Camundongos (CD-1, machos) são pesados e colocados em quadrados individuais. O teste ou artigo de controle são administrados e depois do tempo de absorção adequado, soluções de ácido acético são administradas por via intraperitoneal. Dez minutos depois da injeção i.p. de ácido acético, o número de contorções é registrado por um período de 5 minutos.

25 O número total de contorções para cada camundongo é registrado. O número médio de contorções para o controle e cada grupo de artigo de teste foi comparado usando um ANOVA seguido por um teste de comparação múltipla relevante e o percentual de inibição é calculado.

2- Ensaio de contorção por Fenilquinona (PPQ)

Camundongos (CD-1, machos) são pesados e colocados em quadrados individuais. O teste ou artigo de controle é administrado e depois do tempo de absorção adequado, uma solução de PPQ (0,02% solução aquosa) é administrada por via intraperitoneal. Cada animal é observado intimamente por dez minutos para exibição de contorções.

O número total de contorções para cada camundongo é registrado. O número médio de contorções para o controle e 10 cada grupo de artigo de teste é comparado usando um ANOVA seguido por um teste de comparação múltipla relevante e o percentual de inibição é calculado.

3- Ensaio de Randall-Selitto em ratos

o objetivo desse ensaio é para determinar o efeito 15 do artigo de teste sob o limiar de dor de ratos.

Após um jejum de um dia para o outro, os ratos são colocado em grupos de dez. Vinte ratos são usados como controles de veículo. Os ratos são então seqüencialmente injetados com uma suspensão de levedura de Brewer a 20% na superfície plantar da pata traseira esquerda. Duas horas depois os ratos são administrados com o artigo de teste, medicamento de referência, ou veículo de controle. Uma hora depois da administração da dose, o limiar de dor da pata inflamada e não inflamada é medido por um "medidor de analgesia" que exerce uma força que aumenta em uma taxa constante ao longo de uma escala linear. O limiar do grupo controle e desvio padrão para a pata inflamada e não inflamada são calculados. Os ratos no grupo do artigo de teste e grupo de re-

ferência são considerados protegidos se o limiar de dor individual excede o limiar médio do grupo de controle em dois desvios padrões da média.

4. Ensaio de Analgesia de placa quente. Cada camundongo (CD-1, male) serve como seu próprio controle através do experimento. Os camundongos são colocados seqüencialmente em um medidor de Analgesia de placa quente (ajustado para $55^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$). os camundongos reagem caracteristicamente ao estímulo de calor ao:

10 1-lamber a pata anterior

2-Abertura rápida da pata posterior

3-Um pulo súbito da placa quente

Qualquer um dos três tipos de reações são tomados como um ponto final ao estímulo por calor. O camundongo é removido da placa quente imediatamente após apresentar o ponto final. O tempo de reação é medido quantitativamente pelo número de segundos decorridos entre a colocação do camundongo na placa quente e a apresentação de um ponto final definitivo. O tempo decorrido é medido por um cronômetro preciso a pelo menos 1/5 de um segundo. Apenas os camundongos cujo tempo de reação de controle é de 10,0 segundos ou menos são usados. Em 15, 30, 60 e 120 minutos (± 1 a 5 minutos) depois do teste ou administração do artigo de controle, os tempos de reação serão obtidos e registrados para o grupo seqüencialmente.

A resposta analgésica é um aumento no tempo de reação do camundongo ao estímulo de calor. A analgesia percentual é calculada a partir da resposta média do grupo de dez

camundongos por nível de dose em um intervalo de tempo especificado:

$$\% \text{ de analgesia} = \frac{\text{tempo de resposta média em segundos (tratado com artigo de teste)}}{\text{tempo de resposta média em segundos (controle)}} - 1,0 \times 100$$

Um ANOVA com Teste de Comparação Múltipla adequado é então realizado.

5 5- Teste de calor radiante de cauda de rato (golpe de cauda)

Para avaliar a capacidade potencial de um artigo de teste para produzir uma resposta analgésica ao estímulo térmico em ratos.

10 10 Após um jejum de um dia para o outro, os ratos são pesados e colocado em grupos de dez. os artigos de teste ou veículo de controle são administrados. Um medidor de Analgesia de golpe de cauda é usado. Sessenta minutos depois da administração oral (ou como recomendados pelo patrocinador), a cauda de cada rata é exposta a uma intensidade específica de estímulo de calor e o tempo necessário para despertar uma resposta (um golpe da cauda característico) é registrado.

20 20 A analgesia percentual será calculada com o uso da resposta média de controle comparada à resposta média do artigo de teste.

Exemplo VIII

Identificação de Compostos para uso como Antihiperalgésicos Periféricos

25 25 Em geral, os métodos acima descritos, são também

úteis para avaliar as atividades anti-hiperalgésicas periféricas dos compostos de teste. Mais preferidos entre os métodos para avaliar a atividade anti-hiperalgésica são aqueles descritos em Niemegeers e cols. (1974) *Drug Res.* 24:1633-5 1636.

1. avaliação da proporção [C] do valor de ED₅₀ [A] em um Teste para Atividade Antidiarréia, como o teste de óleo de rícino, para o valor de ED₅₀ [B] em um Teste de Efeitos sobre o SNC, como o teste de retirada da pata

10 Os agentes para uso nos métodos e composições podem ser identificados por sua atividade como antidiarreicos, e sua ausência de efeitos sobre o SNC. Em particular, o composto selecionado exibe atividade anti-hiperalgésica em qualquer um dos modelos padrão, acima discutidos, e, preferivelmente, (a) a proporção dessas atividades [B/A], como medido em ensaios padrão, é substancialmente maior ou igual [pelo menos igual a, mais preferivelmente pelo menos cerca de 2 vezes maior] que a proporção de tais atividades para difenoxilato; ou (b) a atividade do composto em um ensaio 15 que mede a atividade sobre o SNC é substancialmente menor [pelo menos duas vezes, preferivelmente três vezes ou mais] que a de difenoxilato.

Exemplo IX

20 Farmacologia *in vitro* de S-MNTX: ensaio cAMP em células CHO que expressam receptor humano μ (mu, MOP)

O receptor de opióide mu é G_i ligado, que trabalha por inibição de um aumento de cAMP. Assim, nesses experimentos, cAMP celular foi aumentado por adição de 10 μ M forsko-

lin. A adição prévia de DAMGO, ou agonistas similares, por exemplo, endornorfin-1, fentanil, ou morfina, inibiu esse aumento induzido por forskolin. A ausência de efeito agonista, produziu um resultado equivalente a forskolin isoladamente. Portanto, concentração agonista crescente diminui os níveis de cAMP.

5 Antagonistas, como CTOP, naloxona e ciprodima iniciaram a inibição de cAMP. Esse efeito antagonista completo foi equivalente a forskolin sem qualquer adição de agonista de opióide μ . Nesses experimentos, antagonista foi adicionado, então 30 μ M DAMGO, então forskolin. Portanto, concentração antagonista crescente aumentou cAMP.

Protocolo Experimental

Características do ensaio:

15 EC50 (DAMGO): 12nM

produção de cAMP

(com forskolin & IBMX): 3,4 pmol/cavidade

Inibição (10uM DAMGO): 90%

Materiais e Métodos:

20 Fonte de células: células recombinantes humanas/CHO

Agonista de referência: DAMGO

Inibidor de referência: CTOP (veja antagonista SAP)

25 Curva de referência:DAMGO (ativação celular)

cAMP (curva controle EIA)

as células cresceram até confluência em placas de 96 cavidades. As células foram lavadas e equilibradas em

tampão fisiológico antes da análise. 20 μ l de medicamento, 100 μ M IBMX e 10 μ M forskolin foram adicionados e incubados por 25 minutos em temperatura ambiente e então a reação foi interrompida com a adição de 0,1 N HCl. O nível de cAMP extraído foi determinado via ensaio de EIA competitivo que utiliza fosfatase alcalina. Condições experimentais adicionais foram como descrito em Toll L., *J Pharmacol Exp Therer.* (1995) 273(2): 721-7.

Resultados

10 Ensaio de agonista: S-MNTX demonstrou uma resposta agonista com EC_{50} de 600nM. (6.0E-7M) como mostrado na Tabela IX.1. A resposta agonista foi completa (não parcial).

Tabela IX.1

log{M} conc.	S-MI\ITX	SD	DAMGO	SD
-4,0	3	6	-1	3
-4,5		1		
-5,0	4	9	2	5
-5,5	11	6		
-6,0	32	7	1	6
-6,5	66	21		
-7,0	70	17	2	6
-7,5	79	24		
-8,0	104	10	68	28
-9,0	86	5	63	10
-10,0			88	22
-11,0			105	13

Ensaio de antagonista: S-MNTX ao mostrou efeito antagonista, como é demonstrado pelos resultados apresentados na Tabela X. 2.

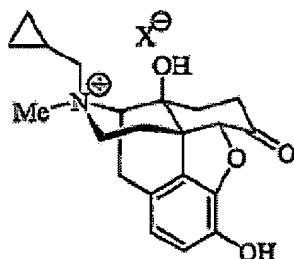
Tabela X.2

log{M} conc	S-MNTX	Range	CTOP	Range
-4,0	-13	5		
-4,5	-13	1		
-5,0	-9	3	91	11
-5,5		7		
-6,0	-1	17	109	11
-6,5	9	1		
-7,0	5	7	48	3
-7,5	6	7		
-8,0	4	6	1	1
-9,0	0	4		
-10,0				
-11,0			-1	1

Tendo assim descrito vários aspectos de pelo menos 5 uma modalidade dessa invenção, deve-se perceber que várias alterações, modificações e melhorias ocorrerão facilmente àqueles habilitados na técnica. Tais alterações, modificações e melhorias devem ser parte dessa revelação, e devem estar dentro do espírito e escopo da invenção. Portanto, a 10 descrição anterior e desenhos são por via de exemplo apenas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto isolado de configuração S com relação ao nitrogênio de Fórmula I:



CARACTERIZADO pelo fato de que X é um contra-íon.

5 2. Composto isolado, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o contra-íon é um haleto, sulfato, fosfato, nitrato ou espécies orgânicas carregadas aniónicas.

10 3. Composto isolado, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o contra-íon é um haleto.

4. Composto isolado, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o haleto é brometo.

5. Composto isolado, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o haleto é iodeto.

15 6. Composto isolado, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** por ter pelo menos 75% de pureza.

7. Composto isolado, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** por ter pelo menos 90% de pureza.

8. Composto isolado, de acordo com a reivindicação 20 1, **CARACTERIZADO** por ter pelo menos 95% de pureza.

9. Composto isolado, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** por ter pelo menos 75% de pureza.

10. Composto isolado, de acordo com a reivindica-

ção 4, **CARACTERIZADO** por ter pelo menos 90% de pureza.

11. Composto isolado, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** por ter pelo menos 95% de pureza.

12. Composto isolado, de acordo com as reivindicações 1-11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto isolado está em uma forma de cristal.

13. Composição que compreende MNTX, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a MNTX presente na composição é maior que 10% na configuração S com relação ao nitrogênio.

14. Composição, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a MNTX presente na composição é maior que 30% na configuração S com relação ao nitrogênio.

15. Composição, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a MNTX presente na composição é maior que 50% na configuração S com relação ao nitrogênio.

16. Composição, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a MNTX presente na composição é cerca de 75% na configuração S com relação ao nitrogênio.

17. Composição, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a MNTX presente na composição é cerca de 90% na configuração S com relação ao nitrogênio.

18. Composição, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a MNTX presente na composição é cerca de 95% na configuração S com relação ao nitrogênio.

25 19. Composição, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a MNTX presente na composição é cerca de 98% na configuração S com relação ao nitrogênio.

20. Composição, de acordo com a reivindicação 13,

CARACTERIZADA pelo fato de que a MNTX presente na composição é maior que 99% na configuração S com relação ao nitrogênio.

21. Composição, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a MNTX tem um contra-íon que 5 é um haleto, sulfato, fosfato, nitrato ou espécies orgânicas carregadas aniónicas.

22. Composição, de acordo com a reivindicação 21, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o contra-íon é um haleto.

23. Composição, de acordo com a reivindicação 22, 10 **CARACTERIZADA** pelo fato de que o haleto é iodeto.

24. Composição, de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o haleto é brometo.

25. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13-24, **CARACTERIZADA** pelo fato de que composição 15 é uma solução.

26. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13-24, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição é um sólido.

27. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** por 20 compreender uma quantidade eficaz da composição de qualquer uma das reivindicações 13-24 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

28. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 27, **CARACTERIZADA** por também compreender um agente 25 terapêutico outro que não MNTX.

29. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 28, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente terapêutico é um opióide ou agonista de opióide.

30. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 29, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o opióide é selecionado do grupo que consiste em alfentanil, anileridina, asimadolina, bremazocina, burprenorina, butorfanol, co-deína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), dihidrocodeína, difenoxilato, fedotozina, fentanil, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfone, levalorfan, acetato de levometadil, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-glucuronida, nalbufina, nalorfina, ópio, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propoxifeno, remifentanil, sufentanil, tilidina, trimebutina, tramadol e combinações desses.

31. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 29, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o opióide ou agonista de opióide não tem substancialmente qualquer atividade sobre o sistema nervoso central (SNC).

32. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 28, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente terapêutico não é um opióide, agonista de opióide ou um antagonista de opióide.

33. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 28, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente terapêutico é um agente antiviral, um agente antibiótico, um agente antifúngico, agente antibacteriano, agente antisséptico, agente antiprotozoário, agente antiparasítico, um agente antiinflamatório, um agente vasoconstrictor, um agente anestésico local, um agente antidiarreico, um agente anti-hiperalgesia ou combinações desses.

34. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 28, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente terapêutico é um agente antidiarreico que é loperamida, análogos de loperamida, N-óxidos de loperamida e análogos, metabólicos 5 e pró-fármacos desses, difenoxilato, cisaprida, antiácidos, hidróxido de alumínio, silicato de alumínio magnésio, carbonato de magnésio, hidróxido de magnésio, carbonato de cálcio, policarbofil, simeticona, hiosciamina, atropina, furoxolidona, difenoxina, octreotide, lansoprazol, caolin, 10 pectina, carvão ativado, sulfaguanidina, succinilsulfatiazol, ftalilsulfatiazol, aluminato de bismuto, subcarbonato de bismuto, subcitrato de bismuto, citrato de bismuto, bis-15 mutato dicitrato tripotássico, tartrato de bismuto, subsalicilato de bismuto, subnitrato de bismuto e subgalato de bismuto, tintura de ópio (elixir paregórico), medicamentos herbais, agentes antidiarreicos derivados de plantas ou combinações desses.

35. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 28, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente terapêutico é um agente antiinflamatório que é um medicamento antiinflamatório não esteróide (NSAID), um inibidor de fator 20 de necrose tumoral, basiliximab, daclizumab, infliximab, mifefenolato, mofetil, azotioprina, tacrolimus, esteróides, sulfasalazina, olsalazina, mesalamina ou combinações desses.

25 36. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 28, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente terapêutico é um agente antiviral.

37. Composição farmacêutica, de acordo com a rei-

vindicação 28, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente terapêutico é um agente antibacteriano.

38. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 28, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente terapêutico é um agente anti-hiperalgesia.

39. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 27, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição é entericamente revestida.

40. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 27, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição está em uma formulação de liberação controlada ou de liberação sustentada.

41. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 27, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição é uma solução.

42. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 27, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição é uma formulação tópica.

43. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 27, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição é liofilizada.

44. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 27, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição é um supositório.

45. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** por conter um inalante de acordo com a reivindicação 27.

46. Dispositivo em spray nasal, **CARACTERIZADO** por conter a composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 27.

ção 27.

47. Método para sintetizar um sal de S-MNTX, **CARACTERIZADO** por compreender: a combinação de (iodometil) ciclopropano com oximorfona em um primeiro solvente para produzir um sal de iodo de S-MINX.

48. Método, de acordo com a reivindicação 47, **CARACTERIZADO** por também compreender, a transferência do sal de iodo de S-MNTX para um segundo solvente; e a troca de iodeto por um contra-íon outro que não iodeto.

49. Método, de acordo com a reivindicação 47, **CARACTERIZADO** por também compreender, a transferência do sal de iodo de S-MNTX para um segundo solvente e a troca de iodeto por brometo para produzir um sal de bromo de S-MNTX.

50. Método, de acordo com a reivindicação 47, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o primeiro solvente compreende N-metilpirrolidona.

51. Método, de acordo com a reivindicação 49, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o segundo solvente compreende pelo menos acetato de isopropila ou dioxano.

52. Método, de acordo com a reivindicação 49, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o primeiro solvente é N-metilpirrolidona e o segundo solvente é acetato de isopropila ou dioxano.

53. Método, de acordo com a reivindicação 47, **CARACTERIZADO** por também compreender a purificação do sal de S-MNTX por cromatografia, recristalização ou uma combinação desses.

54. Método, de acordo com a reivindicação 49,

CARACTERIZADO por também compreender a purificação do sal de S-MNTX por cromatografia, recristalização ou uma combinação desses.

55. Método, de acordo com a reivindicação 54,
5 **CARACTERIZADO** pelo fato de que a purificação é por recristalização múltipla.

56. Método, de acordo com a reivindicação 47,
CARACTERIZADO pelo fato de que o método é conduzido sob uma temperatura de reação controlada entre 65° e 75°C.

10 57. Método, de acordo com a reivindicação 50,
CARACTERIZADO pelo fato de que o método é conduzido sob uma temperatura de reação controlada entre 65° e 75° C.

58. Método, de acordo com a reivindicação 52,
15 **CARACTERIZADO** pelo fato de que a combinação de (iodometil) ciclopropano com oximorfona em um primeiro solvente para produzir um sal de iodo de S-MNTX é conduzida sob uma temperatura de reação controlada entre 65° e 75° C, em que a troca de iodeto por brometo para produzir um sal de bromo de S-MNTX é conduzida em temperatura ambiente e em que o primeiro
20 solvente é N-metilpirrolidona e o segundo solvente é acetato de isopropila ou dioxano.

59. Método para inibição de diarréia em um indivíduo, **CARACTERIZADO** por compreender a administração a um indivíduo em necessidade de tal tratamento da composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 27 em uma quantidade eficaz para tratar ou prevenir a diarréia.

60. Método, de acordo com a reivindicação 59,
CARACTERIZADO por também compreender a administração ao in-

divíduo de um agente antidiarreico que não seja S-MNTX.

61. Método, de acordo com a reivindicação 60, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente antidiarreico que não é S-MNTX é um opióide ou um agonista de opióide.

5 62. Método, **CARACTERIZADO** para a redução de um volume de descarga de uma ileostomia ou colostomia em um indivíduo que compreende a administração ao indivíduo em necessidade de tal redução da composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 27, em uma quantidade eficaz para reduzir o volume de descarga da ileostomia ou colostomia.

10 63. Método, **CARACTERIZADO** para a redução da taxa de descarga de uma ileostomia ou colostomia em um indivíduo que compreende a administração ao indivíduo em necessidade de tal redução da composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 27, em uma quantidade eficaz para reduzir a taxa de descarga da ileostomia ou colostomia.

15 64. Método, **CARACTERIZADO** para a inibição da motilidade gastrointestinal em um indivíduo em necessidade de tal tratamento que compreende a administração ao indivíduo de uma composição farmacêutica 1 da reivindicação 27 em uma quantidade eficaz para inibir a motilidade gastrointestinal no indivíduo.

20 65. Método, de acordo com a reivindicação 64, **CARACTERIZADO** por também compreender a administração ao indivíduo de um opióide ou um agonista de opióide.

25 66. Método, **CARACTERIZADO** para o tratamento de síndrome do cólon irritável que compreende a administração ao indivíduo em necessidade de tal tratamento da composição

farmacêutica de acordo com a reivindicação 27, em uma quantidade eficaz para melhorar pelo menos um sintoma da síndrome do cólon irritável.

67. Método, **CARACTERIZADO** para a inibição de dor
5 em um indivíduo que compreende a administração da composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 27 em uma quantidade suficiente para evitar ou tratar a dor.

68. Método, de acordo com a reivindicação 67,
10 **CARACTERIZADO** por também compreender a administração ao indivíduo de um agente terapêutico outro que não S-MNTX.

69. Método, de acordo com a reivindicação 68,
CARACTERIZADO pelo fato de que o agente terapêutico outro que não S-MNTX é um opióide.

70. Método, de acordo com a reivindicação 68,
15 **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente terapêutico outro que não S-MNTX é um agente antiviral, um agente antibiótico, um agente antifúngico, agente antibacteriano, agente antiséptico, agente antiprotozoário, agente antiparasítico, um agente antiinflamatório, um agente vasoconstrictor, um agente 20 anestésico local, um agente antidiarreico ou um agente anti-hiperalgesia.

71. Método, de acordo com a reivindicação 67,
CARACTERIZADO pelo fato de que a dor é hiperálgesia periférica.

25 72. Método, de acordo com a reivindicação 67,
CARACTERIZADO pelo fato de que a composição farmacêutica é administrada localmente a um local de dor.

73. Método, de acordo com a reivindicação 67,

CARACTERIZADO pelo fato de que a administração é intra-articular.

74. Método, de acordo com a reivindicação 67,

CARACTERIZADO pelo fato de que a administração é sistêmica.

5 75. Método, de acordo com a reivindicação 67,

CARACTERIZADO pelo fato de que a administração é tópica.

76. Método, de acordo com a reivindicação 67,

CARACTERIZADO pelo fato de que a composição é administrada ao olho.

10 77. Método, **CARACTERIZADO** para a inibição de inflamação em um indivíduo que compreende a administração ao indivíduo em necessidade da composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 27 em uma quantidade eficaz para inibir a inflamação.

15 78. Método, de acordo com a reivindicação 77,

CARACTERIZADO por também compreender a administração ao indivíduo de um agente terapêutico outro que não S-MNTX.

79. Método, de acordo com a reivindicação 78

20 **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente terapêutico outro que não S-MNTX é um agente antiinflamatório.

80. Método, de acordo com a reivindicação 77

CARACTERIZADO pelo fato de que a administração é administração local no local da inflamação.

81. Método, de acordo com a reivindicação 77,

25 **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração é administração sistêmica.

82. Método, de acordo com a reivindicação 77,

CARACTERIZADO pelo fato de que a administração é administra-

ção tópica.

83. Método, **CARACTERIZADO** para a inibição da produção de fator de necrose tumoral (TNF) em um indivíduo, que compreende: a administração ao indivíduo da composição que 5 compreende uma quantidade inibidora da produção de TNF da composição farmacêutica da reivindicação 27.

84. Kit, **CARACTERIZADO** por compreender uma embalagem que contém um recipiente selado que compreende a composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 27 e ins-10 truções para uso.

85. Kit, de acordo com a reivindicação 84, **CARACTERIZADO** por também compreender um agente terapêutico outro que não S-MNTX.

86. Kit, de acordo com a reivindicação 85, 15 **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente terapêutico é um opióide ou agonista de opióide.

87. Kit, de acordo com a reivindicação 86, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o opióide ou agonista de opióide não tem substancialmente qualquer atividade sobre o SNC.

20 88. Kit, de acordo com a reivindicação 86, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente terapêutico é um agente antiviral, um agente antibiótico, um agente antifúngico, agente antibacteriano, agente antisséptico, agente anti-protozoário, agente antiparasítico, um agente antiinflamatório, um agente vasoconstrictor, um agente anestésico local, 25 um agente antidiarreico ou um agente anti-hiperalgesia ou combinações desses.

89. Kit, de acordo com a reivindicação 85,

CARACTERIZADO pelo fato de que o agente terapêutico é um antagonista de opióide periférico.

90. Kit, de acordo com a reivindicação 89, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o antagonista de opióide periférico é R-MNTX.

91. Kit, de acordo com a reivindicação 89, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o antagonista de opióide periférico é um N-alquilcarboxilato de piperidina, um derivado quaternário de noroximorfona, um derivado de alcalóide do ópio ou um benzomorfano quaternário.

92. Método, **CARACTERIZADO** para regular a função gastrointestinal que compreende a administração de S-MNTX a um indivíduo em necessidade e a administração ao indivíduo de um antagonista de opióide periférico.

93. Método, de acordo com a reivindicação 92, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o antagonista de opióide periférico é R-MNTX.

94. Método, de acordo com a reivindicação 92, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o antagonista de opióide periférico é um N-alquilcarboxilato de piperidina, um derivado quaternário de noroximorfona, um derivado de alcalóide do ópio ou um benzomorfano quaternário.

95. Método, **CARACTERIZADO** para a manufatura de um S-MNTX que compreende as seguintes etapas,

25 (a) obtenção de uma primeira composição que contém S-MNTX,

(b) purificação da primeira composição por cromatografia, recristalização ou uma combinação desses,

(c) condução de HPLC em uma amostra de primeira composição purificada com o uso de S-MNTX como um padrão,

(d) determinação da presença ou ausência de R-MNTX na amostra.

5 96. Método, de acordo com a reivindicação 95, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a purificação compreende etapas múltiplas de recristalização ou etapas múltiplas de cromatografia.

10 97. Método, de acordo com a reivindicação 95, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a purificação é realizada até que R-MNTX esteja ausente da amostra como determinado por HPLC.

15 98. Método, de acordo com a reivindicação 96, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a purificação é realizada até que R-MNTX esteja ausente da amostra como determinado por HPLC.

20 99. Método, de acordo com a reivindicação 97, **CARACTERIZADO** por também compreender a embalagem de uma primeira composição purificada que é livre de R-MNTX detectável por HPLC.

100. Método, de acordo com a reivindicação 98, **CARACTERIZADO** por também compreender a embalagem de uma primeira composição purificada que é livre de R-MNTX detectável por HPLC.

25 101. Método, de acordo com a reivindicação 99, **CARACTERIZADO** por também compreender o fornecimento de indícios com a primeira composição purificada embalada que indicam que a primeira composição purificada embalada é livre de

R-MNTX detectável por HPLC.

102. Método, de acordo com a reivindicação 100, **CARACTERIZADO** por também compreender indicação de que a primeira composição purificada embalada é livre de R-MNTX detectável por HPLC.

103. Embalagem, **CARACTERIZADA** por conter a composição que compreende S-MNTX, em que a composição é livre de R-MNTX detectável por HPLC e indícios com a embalagem ou contidos nela que indicam que a composição é livre de R-MNTX detectável.

104. Embalagem, de acordo com a reivindicação 103, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição é uma composição farmacêutica.

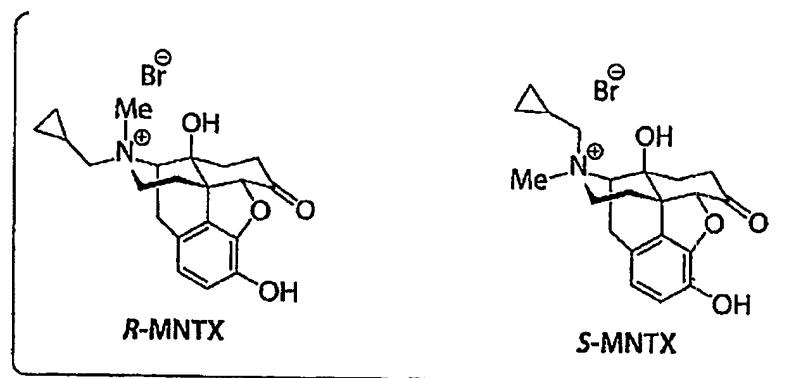


Fig. 1

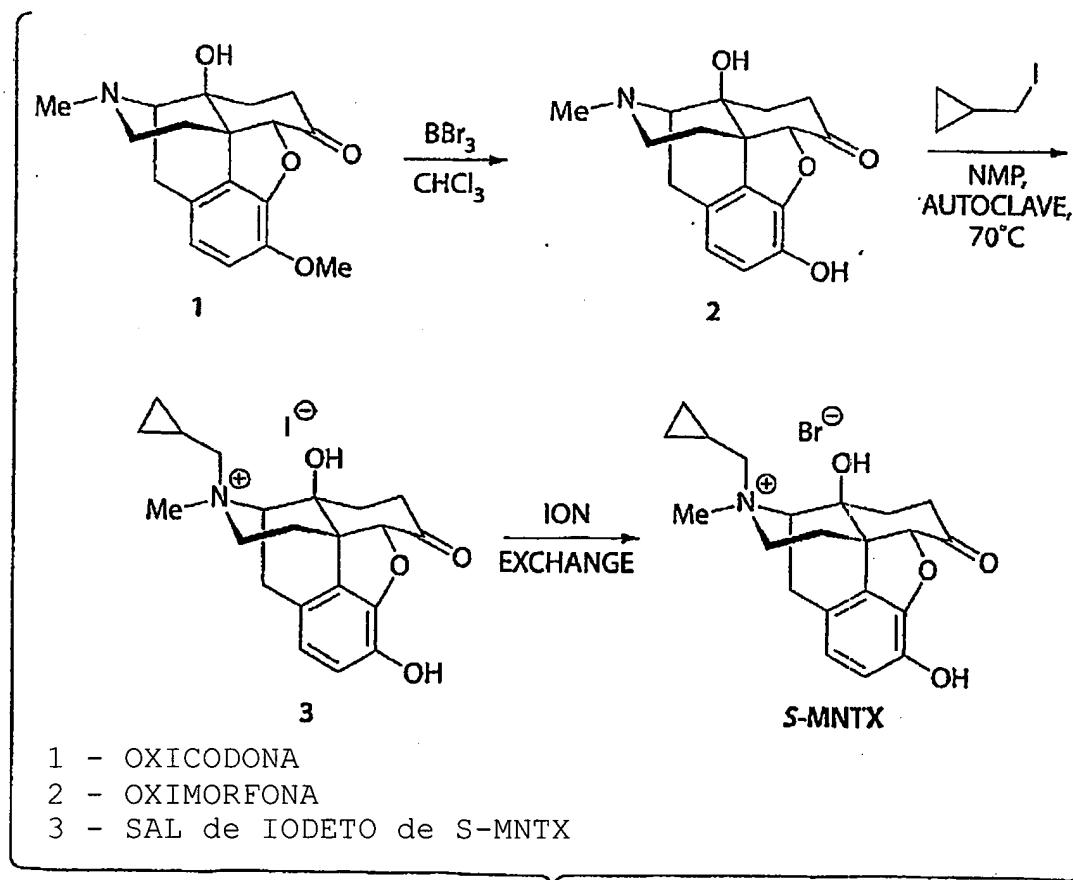


Fig. 2

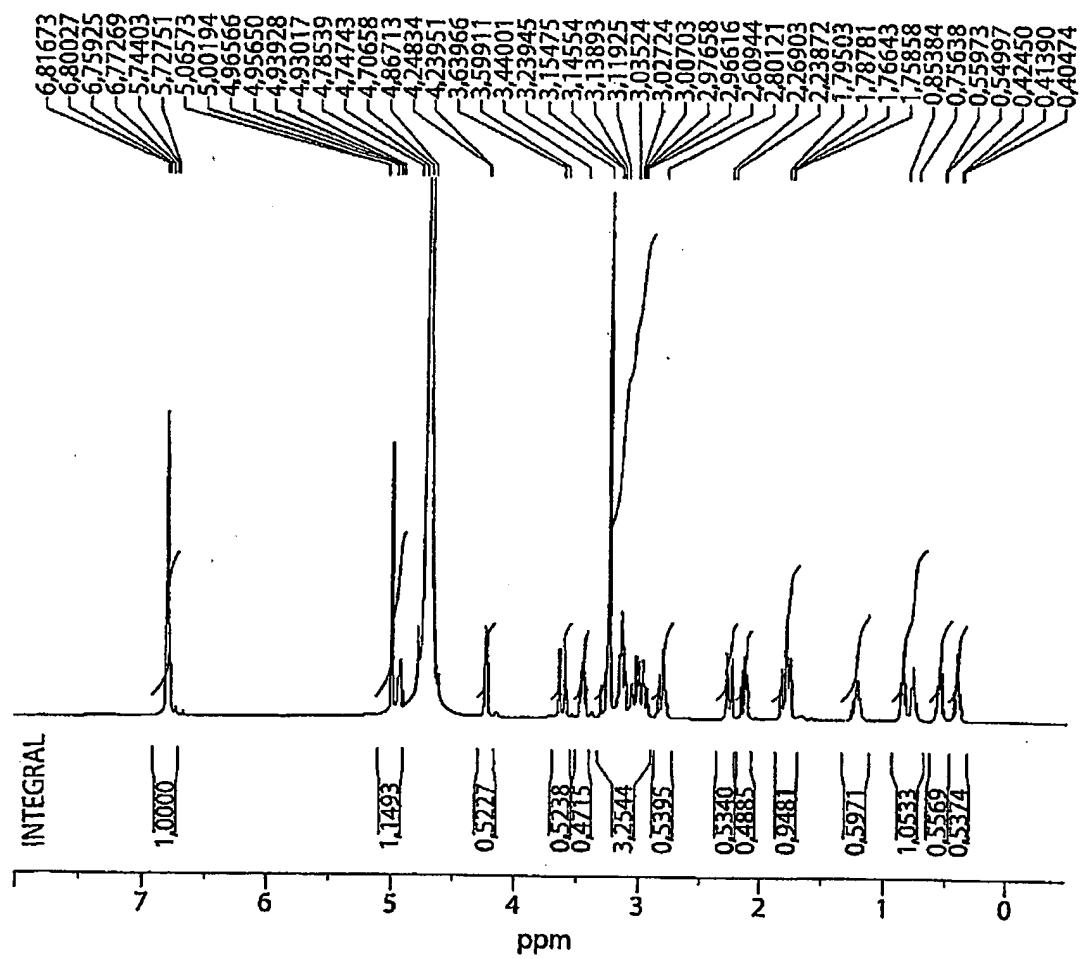
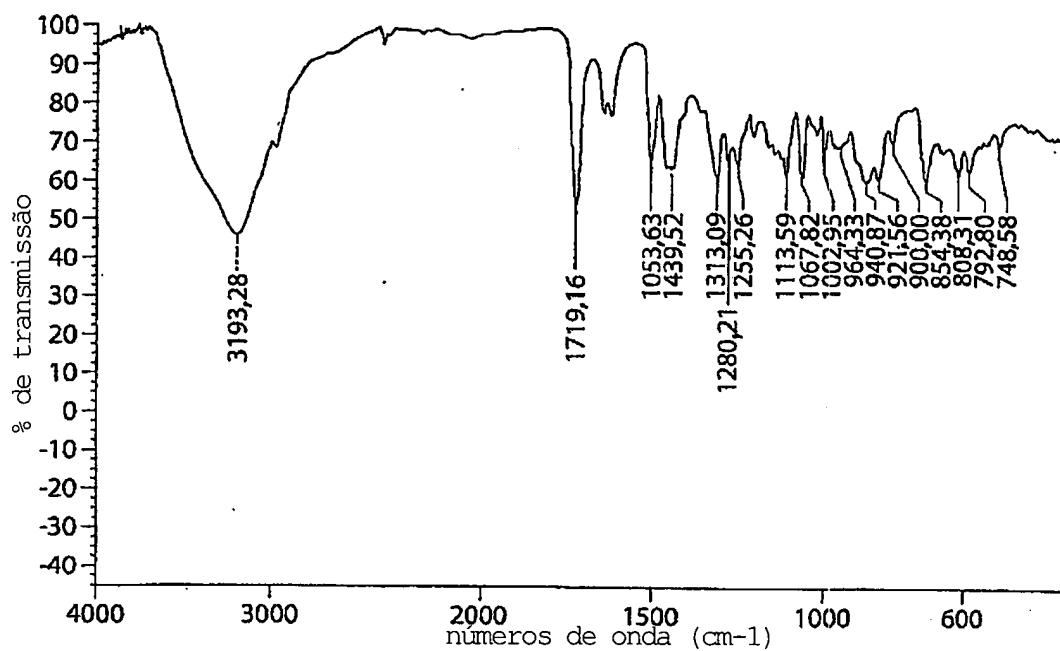


Fig. 3



DETECTOR: DTGS KBr
divisor ótico: KBr
fonte: IR

número de exames da amostra: 32
número de exames de base
RESOLUÇÃO: 4.000
4.0 = ganho da amostra
velocidade de espelho: 0,6329
perfuração: 100,00

Fig. 4

notas do método

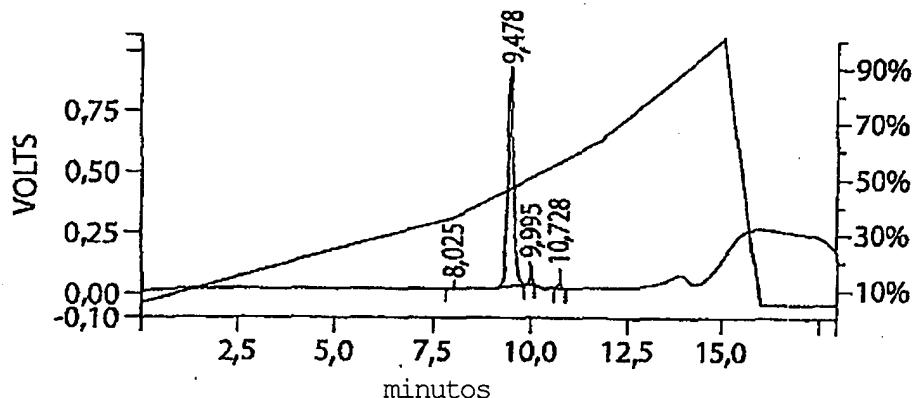
LUNA C13(2), 5a 4,6 x 150 mm

Fluxo 1,0 ml/min. Monitorado a 230 nm

A-0,1% Aq. TFA B-0,1% TFA IN MeOH

métodos de

injeção: 0,0 start3814_lura_el8(2)_long uv	tempo	N/A	%B
medição de pico: área de pico	0:00	95	5
notas de	8:00	65	35
injeção: S-MNTX	12:00	25	65
	15:00	0	100
	16:00	95	5
	18:00	95	5



número do pico	tempo de retenção (min)	área (contagens)	código SEP.	amplitude (1/2 segundo)	resultado
1	8,025	26031	BB	6,6	0,2607
2	9,478	9551224	BB	8,3	95,6377
3	9,995	259922	BB	5,8	2,6026
4	10,728	149702	BB	5,5	1,4990
		9986879			100.0000

Fig. 5

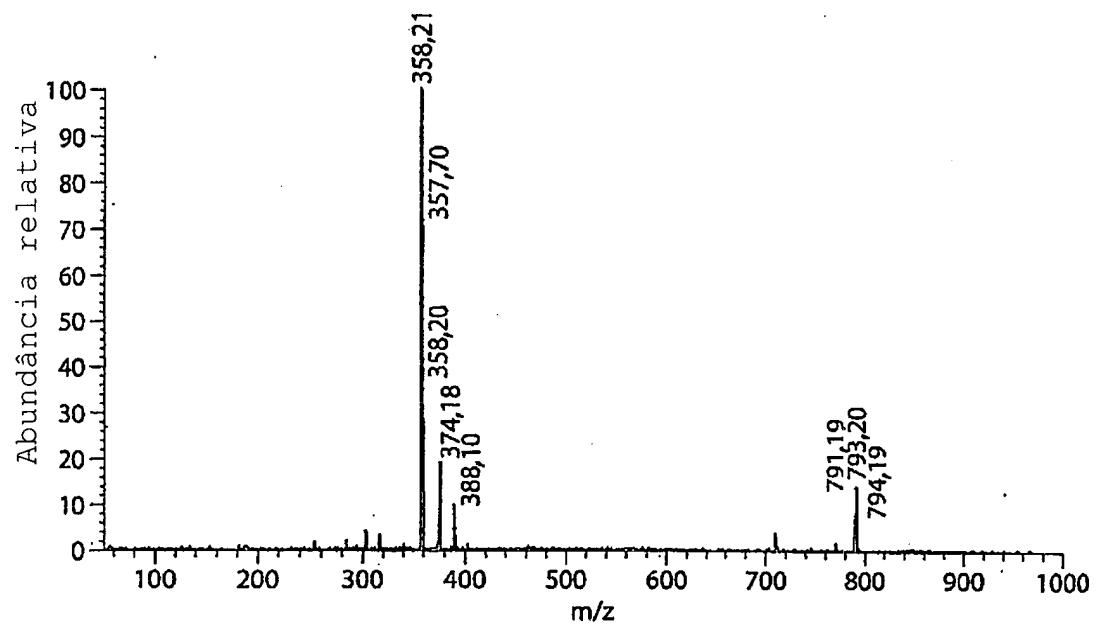


Fig. 6

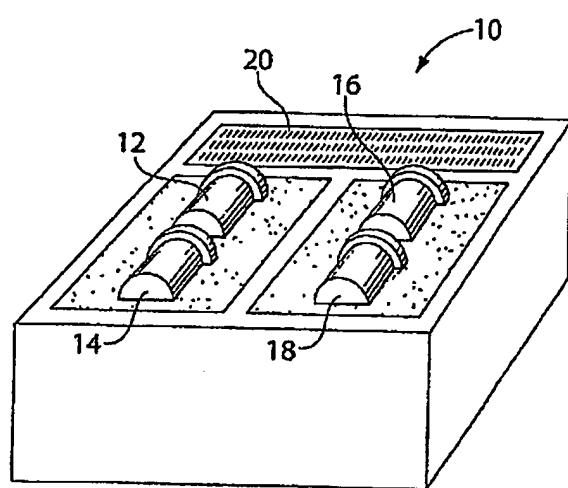
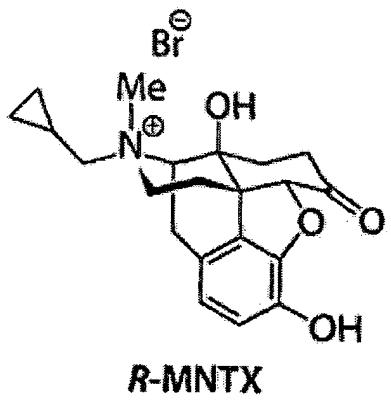
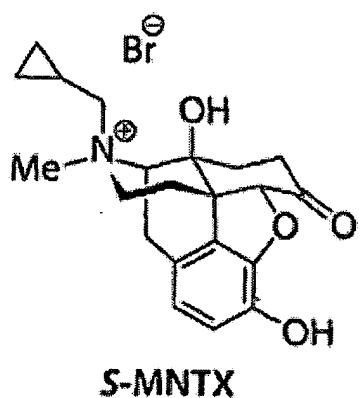


Fig. 7



R-MNTX



S-MNTX

PI0611476-8

RESUMO

"(S)-N-METILNALTREXONA, PROCESSO PARA SUA SÍNTESE
E SEU USO FARMACÊUTICO"

Essa invenção relaciona-se a S-MNTX, métodos de
5 produção de S-MNTX, a preparações farmacêuticas que compre-
endem S-MNTX e a métodos para o seu uso.

