



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

(21) PI0611162-9 A2



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

(22) Data de Depósito: 25/05/2006
(43) Data da Publicação: 17/08/2010
(RPI 2067)

(51) Int.CI.:
C07D 489/08
A61K 31/485
A61P 1/10
A61P 25/04

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

(30) Prioridade Unionista: 25/05/2005 US 60/684.616

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

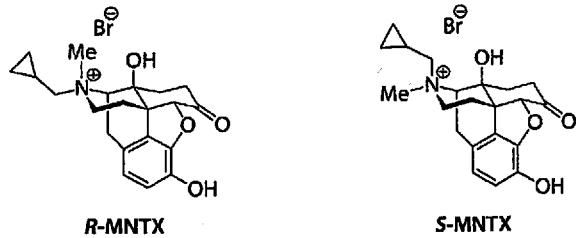
(72) Inventor(es): Harold D. Doshan, Julio Perez

(74) Procurador(es): NELLIE ANNE DANIEL SHORES

(86) Pedido Internacional: PCT US2006020233 de 25/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/127899de 30/11/2006

(57) Resumo: Esta invenção diz respeito a síntese estereo-seletiva de R-MNTX e intermediários destes, preparações farmacêuticas compreendendo R-MNTX ou intermediários destes, e métodos para seu uso.



“(R)-N-METILNALTREXONA, PROCESSO PARA SUA SÍNTSESE
E SEU USO FARMACÊUTICO”

CAMPO TÉCNICO

Esta invenção diz respeito à síntese estereoseletiva de (R)-N-metilnaltrexona (R-MNTX) e seus intermediários, preparações farmacêuticas compreendendo R-MNTX ou seus intermediários, e métodos para seu uso.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Metilnaltrexona (MNTX) é um derivado quaternário do antagonista opióide puro, naltrexona. Ela existe como um sal. Nomes usados para o sal brometo de MNTX na literatura incluem: Brometo de metilnaltrexona; Brometo de N-metilnaltrexona; Metobrometo de naltrexona; Metilbrometo de naltrexona; MRZ 2663BR. MNTX foi reportada pela primeira vez em meados dos anos 70 por Goldberg et al., descrito na patente US 4.176.186. Acredita-se que a adição do grupo metila ao nitrogênio do anel forme um composto carregado, com maior polaridade e menor lipossolubilidade que naltrexona. Este recurso da MNTX a impede de cruzar a barreira hematoencefálica em humanos. Em decorrência disto, MNTX exerce seus efeitos na periferia, e não no sistema nervoso central, com a vantagem de que ela não neutraliza os efeitos analgésicos dos opióides no sistema nervoso central.

MNTX é uma molécula quirial e o nitrogênio quaternário pode estar na configuração R ou S (veja Figura 1). Não se sabe se os diferentes estereoisômeros da MNTX exibem diferentes propriedades biológicas e químicas. Todas as funções reportadas da MNTX descritas na literatura indicam

que a MNTX é um antagonista opióide periférico. Algumas destas funções antagonistas são descritas nas patentes US 4.176.186, 4.719.215, 4.861.781, 5.102.887, 5.972.954, 6.274.591, 6.559.158, e 6.608.075, e nos pedidos de patente 5 US 10/163.482 (2003/0022909A1), 10/821.811 (20040266806), 10/821.813 (20040259899) e 10/821.809 (20050004155). Estes usos incluem a redução dos efeitos colaterais dos opióides sem a redução do efeito analgésico dos opióides. Tais efeitos colaterais incluem náusea, vômito, disforia, prurido, 10 retenção urinária, hipomobilidade intestinal, constipação, hipomobilidade gástrica, esvaziamento gástrico atrasado e imunossupressão. A tecnologia divulga que MNTX não somente reduz os efeitos colaterais originados do tratamento com analgésico opióide, mas também reduz os efeitos colaterais 15 mediados pelo tratamento com opióides endógenos somente ou em conjunto com opióide exógeno. Tais efeitos colaterais incluem a inibição de mobilidade gastrintestinal, disfunção gastrintestinal pós-operatória, constipação idiopática e outras tais condições incluindo, mas sem limitações, aquelas 20 supramencionadas. Entretanto, está obscuro na tecnologia se a MNTX usada nestes estudos foi uma mistura de estéreo-isômeros R e S ou um único estereoisômero.

A tecnologia sugere que estereoisômeros isolados de um composto algumas vezes podem ter propriedades físicas 25 e funcionais contrastantes, embora seja impossível prever se este é o caso em qualquer circunstância em particular. Dextrometorfano é um supressor de tosse, ao passo que seu enantiômero, levometorfano, é um potente narcótico. R,R-

metilfenidato é um medicamento para tratar distúrbio do déficit de atenção/hiperatividade (ADHD), ao passo que seu enantiômero, S,S-metilfenidato é um antidepressivo. S-fluoxetina é ativo contra enxaqueca, ao passo que seu enantiômero, R-fluoxetina é usado para tratar a depressão. O enantiômero-S do citalopram é isômero terapeuticamente ativo para o tratamento da depressão. O enantiômero-R é inativo. O enantiômero-S do omeprazol é mais potente para o tratamento of azia do que o enantiômero-R.

10 Bianchetti et al., 1983 *Life Science* 33 (Sup I):415-418 estudaram três pares de diastereoisômeros de antagonista narcótico quaternário e seus aminas terciárias pai, levalorfano, nalorfina, e naloxona, para ver como a Configuração sobre o nitrogênio quiral é afetada em atividade *in vitro* e *in vivo*. Descobriu-se que a atividade variou consideravelmente dependendo de como os derivados quaternários foram preparados. Em cada série, somente o diastereômero obtido pela metilação da amina terciária N-alil-substituído (chamado de "diastereômero N-metila") foi 15 potente no deslocamento de ^3H -naltrexona das membranas cerebrais de rato e na ação como um antagonista morfina no íleo de porquinho da índia. Inversamente, diastereoisômeros obtidos reagindo aminas terciárias N-metil-substituído com haleto de alila (chamado de "diastereômeros N-alila") não 20 deslocaram ^3H -naltrexona, e tiveram atividade antagonista insignificante e ligeira ação agonista no íleo de porquinho da índia. No geral, as descobertas *in vivo* foram 25 consistentes com aquelas *in vitro*. Assim, somente o "N-

metila", mas não os "diastereômeros N-alila", inibiu constipação induzida por morfina em ratos e comportou como antagonistas. O autor declarou que os materiais preparados pareceram ser puros em análise de ressonância magnética nuclear (RMN) ^1H e ^{13}C , mas estes métodos não são precisos. O autor cita uma referência de literatura para a designação da configuração R nos "diastereômeros N-metila" de nalorfina. Nenhuma designação é proposta para os diastereômeros de levalorfano e naloxona. Seria arriscado extrapolar a configuração para estes diastereômeros (R.J. Kobylecki et al., J. Med. Chem. 25, 1278-1280, 1982).

A patente US 4.176.186 de Goldberg et al. e, mais recentemente, WO 2004/043964 A2 de Cantrell et al. descrevem um protocolo para a síntese de MNTX. Ambas descrevem a síntese de MNTX pela quaternização de um alcalóide morfínico N-substituído terciário com um agente de metilação. Nem Goldberg et al. nem Cantrell et al. declaram sobre o(s) estereoisômero(s) produzidos pela síntese. Os autores permaneceram cautelosamente em silêncio a respeito da estereoquímica, em virtude de a estereoquímica não poder ser determinada com base em tecnologia anterior. A cadeia lateral de ciclopripilmetila em naltrexona é diferente das cadeias laterais da tecnologia anterior e pode ter afetado o efeito estereoquímico na síntese de MNTX, assim como podem outros parâmetros de reação tais como temperatura e pressão. Com base no método de síntese descrito em cada uma das patentes, desconhece-se se a MNTX assim produzida foi R, S ou uma mistura de ambas.

S-MNTX na forma pura e um método para fazer S-MNTX pura não foram descritos na literatura. Pesquisadores foram incapazes de caracterizar e distinguir de forma definitiva o(s) estereoisômero(s) obtido(s) pela síntese de Goldberg et 5 al. ou de Cantrell et al. na ausência de S-MNTX pura como um padrão.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

S-MNTX foi recentemente produzida em alta pureza, permitindo a caracterização do seu tempo de retenção em 10 cromatografia em relação ao da R-MNTX. Descobriu-se que a S-MNTX pura tem atividade diferente da atividade de MNTX reportada na literatura. Isto destaca a necessidade de métodos para fazer e purificar R-MNTX em alta pureza.

A presente invenção provê R-MNTX e seus interme- 15 diários substancialmente puros, cristais de R-MNTX e seus intermediários substancialmente puros, métodos inovadores para fazer R-MNTX substancialmente pura, métodos para analisar e quantificar R-MNTX em uma mistura de R-MNTX e S-MNTX, métodos para o isolamento de R-MNTX de uma mistura de 20 R-MNTX e S-MNTX, produtos farmacêuticos contendo os mesmos e usos relacionados destes materiais.

A invenção provê vias sintéticas para a síntese estereoseletiva de R-MNTX, R-MNTX substancialmente pura, cristais de R-MNTX substancialmente pura, preparações farma- 25 cêuticas contendo R-MNTX substancialmente pura, e métodos para o uso destes.

De acordo com um aspecto da invenção, é provida uma composição que compreende MNTX em configuração R com

relação ao nitrogênio presente em mais que 99,5%. Em outras modalidades, a MNTX em configuração R com relação ao nitrogênio está presente na composição em mais de cerca de 99,6%, ou cerca de 99,7%, ou cerca de 99,8%, ou cerca de 99,9%, ou cerca de 99,95%, ou, ainda mais preferivelmente, mas que cerca de 99,95%. Em uma modalidade, não há S-MNTX detectável usando os procedimentos cromatográficos aqui descritos. Preferivelmente, a composição não tem S-MNTX detectável por HPLC. Em uma modalidade, não há S-MNTX detectável por HPLC em um limite de detecção de 0,02% e um limite de quantificação de 0,05%. Em ainda uma outra modalidade, a composição da invenção contém 99,85% da MNTX em configuração R com relação ao nitrogênio e ela contém S-MNTX detectável por HPLC em um limite de detecção de 0,02% e um limite de quantificação de 0,05%.

De acordo com um aspecto da invenção, é provida uma composição que comprehende MNTX, em que pelo menos 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,85%, 99,9%, e mesmo 99,95% da MNTX na composição está na configuração R com relação ao nitrogênio, 20 e um ou mais de um agente de tamponamento, em agente quelante, um agente conservante, um agente crioprotetor, um agente lubrificante, um conservante, um antioxidante ou um agente de ligação.

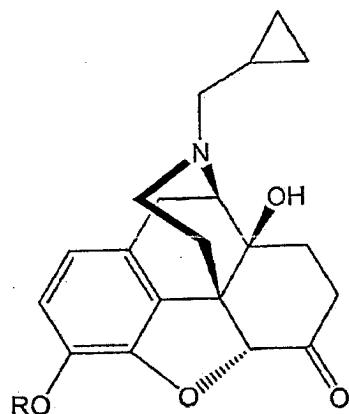
R-MNTX é um sal. Portanto, haverá um contra-íon 25 que, para o presente pedido inclui o zwiterion. Tipicamente, o contra-íon é um haleto, sulfato, fosfato, nitrato ou uma espécie orgânica com carga aniônica. Haletos incluem brometo, iodeto, cloreto, e fluoreto. Em certas modalidades,

o haleto é iodeto e em outras importantes modalidades, o haleto é brometo. Em certas modalidades, a espécie orgânica com carga aniónica é um sulfonato ou um carboxilato. Exemplos de sulfonatos incluem mesilato, besilato, tosilato 5 e triflato. Exemplos de carboxilatos incluem formato, acetato, citrato e fumarato.

De acordo com um outro aspecto da invenção, as composições expostas que compreendem MNTX em configuração R com relação ao nitrogênio em algumas modalidades importantes 10 é um cristal, uma solução ou um sal brometo de MNTX. Em outras modalidades, as composições expostas são preparações farmacêuticas, preferivelmente, em quantidades efetivas e com um veículo farmaceuticamente aceitável.

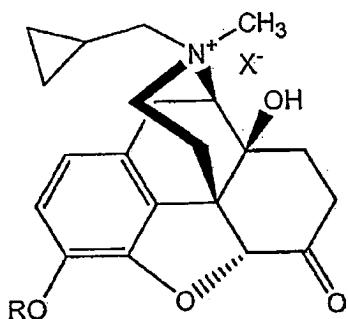
De acordo com um aspecto da invenção, é provido um 15 cristal de MNTX que tem pelo menos cerca de 99,5%, ou cerca de 99,6% ou cerca de 99,7%, ou cerca de 99,8%, ou cerca de 99,9% ou, mais preferivelmente, mais de 99,95% de MNTX em configuração R com relação ao nitrogênio.

De acordo com um aspecto da invenção, é provido um 20 composto da fórmula:



em que R é o grupo protetor hidroxila. O grupo protetor hidroxila pode ser qualquer um de inúmeros tais grupos. Em importantes modalidades, ele é selecionado do grupo que consiste em: isobutirila, 2-metil butirila, terc-butil carbonila, éteres de silila, éteres de 2-tetraidropiranila, e alquilcarbonatos. Mais preferivelmente, o grupo protetor hidroxila é isobutirila.

De acordo com um aspecto da invenção é provido um composto da fórmula:



em que R é um grupo protetor hidroxila. O grupo protetor hidroxila é selecionado do grupo que consiste em: isobutirila, 2-metil butirila, terc-butil carbonila, éteres de silila, éteres de 2-tetraidropiranila, e alquilcarbonatos. Mais preferivelmente, o grupo protetor hidroxila é isobutirila. Em uma modalidade, o composto é isolado. Por isolado, entende-se que o composto é pelo menos 50% puro. O composto pode ser obtido em níveis de pureza ainda mais altos, tais como 60%, 70%, 80%, 90%, ou mesmo mais altos que 95% de pureza. Em outras modalidades, o composto está na configuração R com relação ao nitrogênio, a forma R estando presente em mais de 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% ou mesmo 99,5% em relação à forma S.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é provido um método para a síntese estereosseletiva de R-MNTX. Este método envolve a adição de um grupo protetor hidroxila em naltrexona para produzir naltrexona-3-O-protegida, a 5 metilação de naltrexona-3-O-protegida para produzir sal MNTX-3-O-R-protegido e a remoção do grupo protetor hidroxila para produzir R-MNTX. Em algumas modalidades da invenção, o grupo protetor hidroxila pode ser adicionado na presença de cada um deles ou de ambos: um solvente orgânico e/ou um 10 amino terciário que não é naltrexona. Em algumas modalidades da invenção, a naltrexona é metilada reagindo naltrexona-3-O-protegida com iodeto de metila para produzir sal de iodeto de MNTX3-O-R-protegido. A naltrexona-3-O-protegida pode ser protegida em importantes modalidades por um grupo protetor 15 hidroxila tal como isobutirila. Em uma modalidade preferida da invenção, o sal de iodeto de MNTX3-O-R-protegido é tratado com ácido bromídrico para remover o grupo protetor e produzir sal de brometo/iodeto de R-MNTX, e o sal de brometo/iodeto passa através de uma coluna de resina de 20 troca aniônica (forma de brometo) para produzir brometo de R-MNTX. Em qualquer um dos aspectos expostos da invenção, o amino terciário que não é MNTX pode ser trietilamina. Em qualquer um dos aspectos expostos da invenção, o solvente orgânico pode ser tetraidrofurano. Em qualquer um dos 25 aspectos expostos da invenção, o grupo protetor hidroxila pode ser isobutirila.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é provido um método para o isolamento e purificação de R-MNTX,

compreendendo passar o R-MNTX bruto através de uma coluna de cromatografia e coletar o R-MNTX que elui no tempo de retenção de R-MNTX. Este processo pode ser, além do método supradescrito, depois da etapa de desproteção e/ou da etapa 5 de coluna de resina de troca aniónica.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é provido um método para analisar R-MNTX em uma mistura de R-MNTX e S-MNTX. O método envolve conduzir cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) e aplicar R-MNTX na coluna 10 de cromatografia como um padrão. Preferivelmente, o método envolve aplicar tanto S-MNTX quanto R-MNTX como padrões para determinar tempos de retenção/eluição relativos. Tempos de retenção relativos de R e S são aqui descritos.

S-MNTX pura pode ser obtida de acordo com o 15 seguinte procedimento: sal de S-MNTX pode ser sintetizado combinando iodometilciclopropano ou um outro derivado de ciclopropilmetila com oximorfono em um solvente aprótico dipolar. O derivado ciclopropilmetila contém um grupo abandonador, preferivelmente, um haleto, tal como um iodo ou 20 sulfonato. O solvente aprótico dipolar pode ser: N-metilpirrolidona (NMP), dimetilformamida, metilfosforamida, acetona, 1,4-dioxano, acetonitrila, ou suas combinações. O S-MNTX sintetizado pode ser purificado por cromatografia, recristalização, múltiplas recristalizações ou uma combinação destes. A reação pode ser realizada sob condições 25 atmosféricas em um amplo espectro de temperatura, por exemplo, a 70°C, ou sob uma temperatura de reação controlada entre 65°C a 75°C. Contra-ions podem ser substituídos,

opcionalmente, por iodeto, transferindo o sal de iodo S-MNTX para um segundo solvente, tal como acetato de isopropila ou dioxano, e trocando iodeto por um contra-íon diferente de iodeto. Exemplos de contra-íons são brometo, cloreto, 5 fluoreto, nitrato, sulfonato ou carboxilato. O sulfonato pode ser mesilato, besilato, tosilato ou triflato. O carboxilato pode ser formato, acetato, citrato e fumarato. A reação no segundo solvente pode ser conduzida em temperatura ambiente.

10 Em um aspecto desta 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 tanto A quanto B contêm ácido trifluoracético (TFA). Preferivelmente, A é TFA aquoso 0,1% 15 e B é TFA metanólico 0,1%. Em modalidades importantes, a coluna compreende uma sílica ligada de extremidade capeada. Em modalidades importantes, o tamanho do poro da coluna de gel é 5 microns. Em uma modalidade mais preferida, a coluna, velocidade de fluxo e programa de gradiente são como segue:

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

Velocidade 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 pelo comprimento de onda ultravioleta (UV) de 230 nm. O limite de quantificação é a menor quantidade de S-MNTX que pode ser consistentemente medida e reportada, independente de variações em laboratórios, analistas, instrumentos ou grupos de reagentes. O limite de detecção é a menor quantidade de S-MNTX em uma amostra que pode ser detectada, mas não necessariamente quantificada como um valor exato.

O HPLC exposto também pode ser usado para determinar a quantidade relativa de S-MNTX e R-MNTX e os seus intermediários de síntese determinando a área sob as respectivas curvas R e S no cromatograma produzido. De acordo com um outro aspecto da invenção, é provido um método para o isolamento e purificação de R-MNTX e do intermediário de sal de MNTX-3-O-R-protégido, compreendendo a recristalização do R-MNTX bruto ou seus intermediários a partir de um solvente ou de uma mistura de solventes. Este processo pode ser realizado em adição ao método supradescrito, depois da etapa de desproteção e/ou da etapa de coluna de resina de troca aniônica.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é provido um método para a síntese estereosseletiva de sal de R-MNTX-3-O-protégido compreendendo a metilação de uma naltrexona-3-O-protégida com um agente de metilação para produzir sal de R-MNTX 3-O-protégido. Em certas modalidades, o grupo protetor hidroxila da naltrexona-3-O-protégida é isobutirila, 2-metil butirila, terc-butil carbonila, éteres de silila, éteres de 2-tetraidropiranila e alquilcarbonatos.

O R-MNTX 3-O-protégido é um sal com um ânion que pode ser, por exemplo, um haleto, um sulfato, um fosfato, um nitrato ou uma espécie orgânica com carga aniônica. O haleto é brometo, iodeto, cloreto ou fluoreto. A espécie orgânica com 5 carga aniônica pode ser, por exemplo, um sulfonato ou um carboxilato. Sulfonatos exemplares são mesilato, besilato, tosilato ou triflato. Carboxilatos exemplares são formato, acetato, citrato ou fumarato. O método pode adicionalmente envolver a troca do ânion por um ânion diferente. O agente 10 de metilação pode ser um grupo metila suscetível a ataque nucleofílico e um grupo abandonador. Agentes de metilação exemplares são selecionados do grupo que consiste em haleto metila, dimetilsulfato, metilnitrato e metilsulfonato. Haletos metila são iodeto de metila, metilbrometo, metil- 15 cloreto e metilfluoreto. Metilsulfonatos incluem metilmesilato, metilbesilato, metiltosilato e metiltriflato. Em uma modalidade, a metilação é conduzida em uma faixa de temperatura de cerca de > 70°C a cerca de 100°C ou de 80°C a cerca de 90°C ou, preferivelmente, em cerca de 88°C. A 20 reação de metilação é conduzida por cerca de 1 hora a 24 horas, ou de cerca de 5 horas a 16 horas e, em uma modalidade, por cerca de 10 horas. O método pode adicionalmente envolver a purificação do sal de R-MNTX 3-O-protégido usando pelo menos uma técnica de purificação, tais como cromatografia ou recristalização. A cromatografia pode ser cromatografia de fase reversa ou cromatografia de fase normal. Em 25 algumas modalidades, a cromatografia de fase normal pode

usar alumina ou sílica gel. A naltrexona-3-O-protegida pode ser purificada antes da metilação.

De acordo com um aspecto da invenção, é provida uma composição farmacêutica que compreende R-MNTX sem S-MNTX detectável pelos procedimentos de cromatografia aqui descritos, ou o intermediário de sal de R-MNTX 3-O-protegido e um veículo farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade, a composição farmacêutica é uma dosagem de unidade embalada ou uma dosagem multiunidades. Em ainda uma outra modalidade, a dosagem de unidade embalada é uma solução. Em uma modalidade, a composição farmacêutica é uma solução. Em uma outra modalidade, ela é uma forma de dosagem sólida entérica revestida. Em ainda uma outra modalidade, ela é a formulação de liberação prolongada. De acordo com um ainda outro aspecto da invenção, uma preparação farmacêutica contendo R-MNTX ou o intermediário de sal de R-MNTX 3-O-protegido em uma formulação liofilizada é preparada combinando um agente crioprotetor, tal como manitol, com a formulação R-MNTX. A preparação liofilizada também pode conter qualquer um, qualquer combinação, ou todos de um agente de tamponamento, um antioxidante, um agente de isotonicidade e um opióide. Em alguma modalidade, a composição farmacêutica supramencionada pode compreender adicionalmente um agente farmacêutico que não é um antagonista opióide. Em uma modalidade da invenção, a composição farmacêutica supramencionada pode compreender um agente farmacêutico que é um opióide. Em ainda uma outra modalidade, a composição farmacêutica pode compreender adicionalmente pelo menos um opióide e pelo menos um agente

farmacêutico que não é um opióide ou um antagonista opióide. Em uma modalidade preferida, o agente farmacêutico que não é um opióide, ou um antagonista opióide é um agente antiviral, um agente antiinfeccioso, um agente anticancerígeno, um 5 agente antiespasmódico, um agente antimuscarínico, um agente antiinflamatório esteroidal ou não esteroidal, um agente pró-mobilidade, um agonista 5HT₁, um antagonista 5HT₃, um antagonista 5HT₄, um agonista 5HT₄, um agente seqüestrante de sal biliar, um agente massificante, um agonista alfa2-10 adrenérgico, um óleo mineral, um antidepressivo, um remédio fitoterápico, uma medicação antidiarréica, um laxante, um amaciante de fezes, uma fibra ou um agente estimulante hematopoiético.

As composições farmacêuticas da invenção podem ser 15 providas em estojos. Os estojos são uma embalagem contendo um recipiente lacrado compreendendo as preparações farmacêuticas da presente invenção e instruções para uso. Os estojos contêm R-MNTX que não tem S-MNTX detectável por HPLC. Em uma modalidade, o estojo contém 40 mg/mL de R-MNTX. Em uma outra 20 modalidade, o estojo contém 30 mg/mL de R-MNTX. O estojo pode incluir adicionalmente um opióide ou opióide agonista, ou ele pode incluir pelo menos um agente farmacêutico que não é um opióide ou um antagonista opióide. Em uma modalidade, o estojo é uma embalagem contendo um recipiente lacrado compreendendo a preparação farmacêutica que é sal de 25 R-MNTX 3-O-protégido e instruções para uso. Em uma modalidade, o estojo contém 40 mg/mL sal de R-MNTX 3-O-protégido. Em uma outra modalidade, o estojo contém 30 mg/mL de sal de

R-MNTX 3-O-protegido. O estojo pode incluir adicionalmente um opióide ou opióide agonista, ou ele pode incluir pelo menos um agente farmacêutico que não é um opióide ou um antagonista opióide.

5 De acordo com um outro aspecto da invenção, são providos métodos para a garantia da fabricação de R-MNTX (que é um antagonista opióide) que não tem S-MNTX (que é um opióide agonista). Os métodos permitem pela primeira vez a garantia de que uma preparação farmacêutica de R-MNTX que é pretendida para a atividade antagonista não seja contaminada com um composto que se opõe à atividade de R-MNTX. Isto é particularmente desejável quando R-MNTX é administrado para se opor aos efeitos colaterais da terapia com opióide, já que opióides parecem agir em sinergicamente com S-MNTX para se opor à atividade de R-MNTX. Neste aspecto da invenção, é provido um método para a fabricação de R-MNTX. O método envolve: (a) obter uma primeira composição contendo R-MNTX, (b) purificar a primeira composição por cromatografia, recristalização ou uma combinação destas, (c) conduzir HPLC 10 um uma amostra da primeira composição purificada usando S-MNTX como um padrão, e (d) determinar a presença ou ausência de S-MNTX na amostra. Em uma importante modalidade, tanto R-MNTX quanto S-MNTX são usadas como padrões para determinar, por exemplo, o tempo de retenção relativo de R-MNTX e S-MNTX. Em uma modalidade, a purificação é em múltiplas etapas 15 de recristalização ou em múltiplas etapas de cromatografia. Em uma outra modalidade, a purificação é realizada até que S-MNTX esteja ausente da amostra determinada por HPLC.

Entretanto, entende-se que em alguns aspectos da invenção a primeira composição purificada não é necessariamente sem S-MNTX detectável. A presença de tal S-MNTX, por exemplo, pode indicar que etapas adicionais de purificação devem ser 5 conduzidas se for desejado R-MNTX mais puro. Os métodos podem envolver adicionalmente embalar a primeira composição purificada que não tem S-MNTX detectável por HPLC. Os métodos podem incluir adicionalmente prover marcas distintivas na primeira composição purificada embalada indicando que a 10 primeira composição purificada embalada é sem S-MNTX detectável por HPLC. O método pode envolver adicionalmente embalar uma quantidade farmaceuticamente efetiva para o tratamento de qualquer uma das condições aqui descritas. A primeira composição contendo R-MNTX e S-MNTX pode ser obtida pelos 15 métodos aqui descritos.

De acordo com um aspecto da invenção, a purificação é realizada até que S-MNTX seja menos que 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,15%, 0,1%, 0,05%, ou mesmo ausente da primeira composição purificada determinada por HPLC com um limite de 20 detecção de 0,02 e um limite de quantificação de 0,05%. Em uma modalidade, o método provê marcas distintivas na primeira composição purificada embalada ou com ela indicando um nível de S-MNTX na primeira composição purificada embalada.

25 De acordo com um aspecto da invenção, é provida uma embalagem que contém uma composição compreendendo R-MNTX e marcas distintivas na embalagem ou nela contida, indicando um nível de S-MNTX na composição. Em uma modalidade, o nível

de S-MNTX é menos que 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,15%, 0,1%, 0,05%, ou está ausente da amostra. Em ainda uma outra modalidade, a embalagem contém adicionalmente, misturado com o R-MNTX, um ou mais de um agente de tamponamento, um agente quelante, um 5 agente conservante, um agente crioprotetor, um agente lubrificante, um conservante, um antioxidante, ou um agente de ligação.

De acordo com um aspecto da invenção, é provido um método de preparação de um produto farmacêutico, selecionando 10 uma composição de R-MNTX em virtude de ela conter S-MNTX em um nível que é menos que 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,15%, 0,1%, 0,05%, ou está ausente da composição, e formulando uma composição em uma dosagem de unidade ou multiunidades para administração em um paciente.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é 15 provido um produto embalado. A embalagem contém uma composição compreendendo R-MNTX, em que uma composição é sem S-MNTX detectável por HPLC, e marcas distintivas na embalagem ou nela contidas indicando que a composição é sem S-MNTX 20 detectável. A composição pode tomar uma variedade de formas, incluindo, mas sem limitações, um padrão para uso em experimentos de laboratório, um padrão para uso nos protocolos de fabricação ou uma composição farmacêutica. Se uma composição for uma composição farmacêutica, então uma 25 importante forma de marcas distintivas é escrita em um rótulo ou inserção de embalagem descrevendo as características da preparação farmacêutica. As marcas distintivas podem indicar diretamente que uma composição é sem S-MNTX,

ou elas podem indicar o mesmo indiretamente declarando, por exemplo, que uma composição é pura ou R-MNTX 100%. A composição farmacêutica pode ser para o tratamento de qualquer uma das condições aqui descritas. A composição 5 farmacêutica pode conter uma quantidade efetiva da R-MNTX pura e pode tomar qualquer uma das formas descritas a seguir como se especificamente citado neste sumário, incluindo, mas sem limitações, soluções, sólidos, semi-sólidos, materiais entéricos revestidos e semelhantes.

De acordo com um aspecto da invenção, é provido um método para o tratamento ou prevenção de efeitos colaterais induzidos por opióide compreendendo administrar em um paciente o R-MNTX sem S-MNTX detectável pelos procedimentos de cromatografia aqui descritos, ou as composições interme-10 diárias de sal de R-MNTX 3-O-protégido de qualquer um dos aspectos expostos da invenção em uma quantidade efetiva para tratar o efeito colateral induzido por opióide. Em uma modalidade da invenção, o paciente é cronicamente adminis-trado com opióides. Em uma outra modalidade, o paciente é 15 administrado de forma aguda com opióides. O efeito colateral induzido por opióide é preferivelmente selecionado de um grupo que consiste em constipação, imunossupressão, inibição de mobilidade gastrintestinal, inibição de esvaziamento gástrico, náusea, vômito, evacuação incompleta, inchaço, 20 distensão abdominal, maior refluxo gastroesofageal, hipotensão, bradicardia, disfunção gastrintestinal, prurido, disforia e retenção urinária. Em uma modalidade preferida, o efeito colateral induzido por opióide é constipação. Em uma 25

outra modalidade preferida, o efeito colateral induzido por opióide é inibição de mobilidade gastrintestinal ou inibição de esvaziamento gástrico. Em ainda uma outra modalidade preferida, o efeito colateral induzido por opióide é náusea 5 ou vômito. Em ainda uma outra modalidade preferida, o efeito colateral induzido por opióide é prurido. Em ainda uma outra modalidade preferida, o efeito colateral induzido por opióide é disforia. Em ainda uma outra modalidade preferida, o efeito colateral induzido por opióide é retenção urinária.

10 De acordo com um aspecto da invenção, é provido um método para o tratamento de um paciente recebendo um opióide contra dor resultante de cirurgia compreendendo administrar ao paciente uma composição R-MNTX sem S-MNTX detectável pelos procedimentos de cromatografia aqui descritos ou o intermediário de sal de R-MNTX 3-O-protégido em uma 15 quantidade efetiva para promover mobilidade gastrintestinal, esvaziamento gástrico ou liberação de constipação.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é 20 provido um método para induzir laxação em um paciente com necessidade de laxação, compreendendo administrar ao paciente uma composição R-MNTX sem S-MNTX detectável pelos procedimentos de cromatografia aqui descritos ou o intermediário de sal de R-MNTX 3-O-protégido em uma quantidade efetiva.

De acordo com um ainda outro aspecto da invenção, 25 é provido um método para prevenir e/ou tratar impactação em um paciente com necessidade de tal prevenção/tratamento, compreendendo administrar ao paciente uma composição R-MNTX sem S-MNTX detectável pelos procedimentos de cromatografia

aqui descritos ou o intermediário de sal de R-MNTX 3-O- protegido em uma quantidade efetiva.

De acordo com um ainda outro aspecto da invenção, é provido um método para prevenir e/ou tratar disfunção pós- 5 operatória do intestino após uma cirurgia, em particular, cirurgia abdominal em um paciente com necessidade de tal prevenção/tratamento, compreendendo administrar ao paciente uma composição R-MNTX sem S-MNTX detectável pelos procedimentos de cromatografia aqui descritos ou o interme- 10 diário de sal de R-MNTX 3-O-protégido em uma quantidade efetiva.

De acordo com um aspecto da invenção, é provido um método para o tratamento ou prevenção de disfunção gastrintestinal endógena induzida por opióide compreendendo 15 administrar ao paciente uma composição R-MNTX sem S-MNTX detectável pelos procedimentos de cromatografia aqui descritos ou o intermediário de sal de R-MNTX 3-O-protégido em uma quantidade efetiva para tratar a disfunção gastrin- testinal endógena induzida por opióide. A disfunção gastrin- 20 testinal pode ser selecionada de um grupo que consiste em inibição de mobilidade gastrintestinal, constipação e obstrução total do intestino. Em algumas modalidades da invenção, a obstrução total do intestino é selecionada do grupo compreendendo: obstrução total do intestino pós- 25 operatória, obstrução total do intestino pós-parto, obstrução paralítica total do intestino.

De acordo com um aspecto da invenção, é provido um método para prevenir ou tratar constipação idiopática com-

5 preendendo administrar ao paciente uma Composição R-MNTX sem S-MNTX detectável pelos procedimentos de cromatografia aqui descritos ou o intermediário de sal de R-MNTX 3-O-protegido em uma quantidade efetiva para prevenir ou tratar a constipação idiopática.

De acordo com um ainda outro aspecto da invenção, é provido um método para tratar síndrome do intestino irritável compreendendo administrar ao paciente uma composição R-MNTX sem S-MNTX detectável pelos procedimentos de cromatografia aqui descritos ou o intermediário de sal de R-MNTX 3-O-protegido em uma quantidade efetiva para melhorar pelo menos um sintoma da síndrome do intestino irritável. Em algumas modalidades da invenção, a composição R-MNTX ou a composição de sal de R-MNTX 3-O-protegido compreende 10 adicionalmente pelo menos um agente terapêutico contra a síndrome do intestino irritável. O agente terapêutico contra a síndrome do intestino irritável pode ser selecionado dos grupos que consistem em antiespasmódicos, antimuscarínicos, agentes antiinflamatórios, agentes pró-mobilidade, agonistas 15 5HT₁, antagonistas 5HT₃, antagonistas 5HT₄, agonistas 5HT₄, agentes seqüestrantes de sal biliar, agentes massificantes, agonistas-alfa2-adrenérgicos, óleos minerais, antidepressivos, medicamentos fitoterápicos, medicamento anti-diarréico e combinações destes.

25 De acordo com um aspecto da invenção, são providos métodos para administração parenteral dos compostos e composições da invenção, incluindo, mas sem limitações, administração intravenosa, intramuscular e subcutânea. Em

uma modalidade da invenção, os compostos da invenção estão em preparações farmacêuticas adequadas para uso em seringas pré-cheias, canetas injetoras pré-cheias, cartuchos para uso em canetas injetoras, seringas reutilizáveis ou outros injetores médicos, injetores de mistura líquido/seco, sistemas de caneta sem agulha, tubos dobráveis adaptados a seringas, autoinjetores, ou outros dispositivos de injeção controlados por paciente.

Estes e outros aspectos da invenção são aqui descritos com mais detalhes.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DOS DESENHOS

A Figura 1 provê a estrutura química de sais de brometo de R-MNTX e S-MNTX.

A Figura 2 é um cromatograma que mostra a separação das formas R e S de MNTX em uma mistura de S-MNTX e R-MNTX.

A Figura 3 é um cromatograma de R-MNTX com a adição de aproximadamente 0,1% do isômero de S-MNTX.

A Figura 4 é um cromatograma de R-MNTX com a adição de aproximadamente 1,0% do isômero de S-MNTX.

A Figura 5 é a cromatograma de R-MNTX com a adição de aproximadamente 3,0% do isômero de S-MNTX.

A Figura 6 mostra um esquema de reação para a síntese de R-MNTX usando um grupo protetor hidroxila preferido.

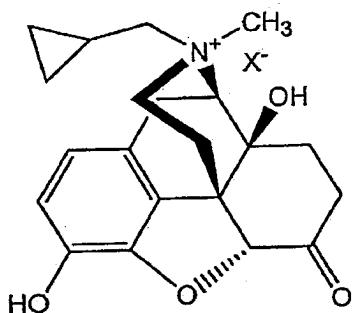
A Figura 7 mostra um esquema alternativo da reação para a síntese de R-MNTX usando um grupo protetor hidroxila preferido.

A Figura 8 mostra um estojo de acordo com a invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA

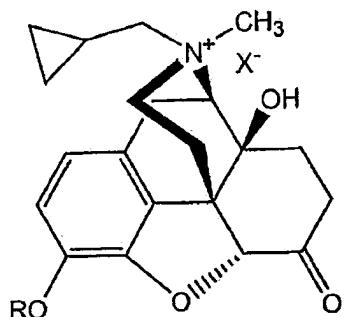
A invenção provê vias sintéticas para a síntese estereosseletiva de R-MNTX, [morphinânio, 17R, 17-(ciclopropilmetil)-4,5-epóxi-3,14-diidróxi-17-metil-6-oxo-, sal, (5 α)-(9Cl)], R-MNTX substancialmente pura, cristais de R-MNTX substancialmente pura, preparações farmacêuticas contendo R-MNTX substancialmente pura, e métodos para o seu uso.

R-MNTX tem a estrutura da fórmula:



em que X⁻ é um contra-íon. O contra-íon pode ser qualquer contra-íon, incluindo um zwiterion. Preferivelmente, o contra-íon é farmaceuticamente aceitável. Contra-íons incluem haletos, sulfatos, fosfatos, nitratos, e espécies orgânicas com carga aniónica. O haleto pode ser iodeto, brometo, cloreto, fluoreto ou uma combinação destes. Em uma modalidade, o haleto é iodeto. Em uma modalidade preferida, o haleto é brometo. A espécie orgânica com carga aniónica pode ser um sulfonato ou carboxilato. O sulfonato pode ser mesilato, besilato, tosilato ou triflato. O carboxilato pode ser formato, acetato, citrato ou fumarato.

A invenção provê adicionalmente um intermediário de R-MNTX, sal de R-MNTX 3-O-protégido isolado da fórmula:



em que R é um grupo protetor hidroxila, sal de R-MNTX 3-O-protégido substancialmente puro, cristais de sal de R-MNTX 3-O-protégido sal substancialmente puro, preparações farmacêuticas contendo sal de R-MNTX 3-O-protégido substancialmente puro, e métodos para seu uso. A invenção provê adicionalmente rotas sintéticas para a síntese estereosseletiva de sal de R-MNTX 3-O-protégido.

"Alquila", no geral, refere-se a um grupo hidrocarboneto alifático que pode ser direto, ramificado ou cíclico tendo de 1 a cerca de 10 átomos de carbono na cadeia, e todas combinações e subcombinações de faixas nesse lugar. "Ramificado" refere-se a um grupo alquila no qual um grupo alquila inferior, tais como metila, etila ou propila, é anexado a uma cadeia alquila reta. Em certas modalidades preferidas, o grupo alquila é um grupo alquila C₁-C₅, isto é, um grupo alquila ramificado ou reto tendo de 1 a cerca de 5 carbonos. Em outras modalidades preferidas, o grupo alquila é um grupo alquila C₁-C₃, isto é, um grupo alquila ramificado ou reto tendo de 1 a cerca de 3 carbonos. Grupos alquila exemplares incluem metila, etila, n-propila, isopro-

pila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, heptila, octila, nonila e decila. "Alquila inferior" refere-se a um grupo alquila tendo de 1 a cerca de 6 átomos de carbono. Grupos alquila preferidos incluem os grupos 5 alquila inferiores de 1 a cerca de 3 carbonos.

Um "agente alquilante" é um composto que pode ser reagido com um material de partida para ligar, tipicamente de forma covalente, um grupo alquila no material de partida. Tipicamente, o agente alquilante inclui um grupo abandonador 10 que é separado do grupo alquila no momento de anexação no material de partida. Grupos abandonadores podem ser, por exemplo, halogênios, sulfonatos halogenados ou acetatos halogenados. Um exemplo de um agente alquilante é iodeto de ciclopropilmetila.

15 "Agente de metilação" significa uma espécie reativa com propriedades eletrofílicas que pode introduzir um "grupo metila" no átomo de nitrogênio de naltrexona para formar uma ligação covalente com ele. Agentes de metilação ilustrativos podem ser representados pela fórmula CH_3Z , em que "Z" é um 20 grupo abandonador que, mediante sua partida, habilita CH_3 a formar uma ligação covalente com o átomo de nitrogênio de naltrexona, formando MNTX. No geral, agentes de metilação e grupos abandonadores são bem conhecidos pelos versados na técnica e são descritos extensivamente tanto na literatura 25 de patentes quanto em livros de química. Grupos Z adequados incluem, mas sem limitações, flúor, cloro, bromo, iodo, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_3\text{OSO}_2\text{O}-$, $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{P-CH}_3$, $-\text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{P-Br}$.

No geral, "alquenila" refere-se a um grupo alquila contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono e tendo de 2 a cerca de 10 átomos de carbono na cadeia, e todas combinações e subcombinações de faixas nesse lugar. Em 5 certas modalidades preferidas, o grupo alquenila é um grupo alquila C₂-C₁₀, isto é, um grupo alquenila ramificado ou reto tendo de 2 a cerca de 10 carbonos. Em outras modalidades preferidas, o grupo alquenila é um grupo alquenila C₂-C₆, isto é, um grupo alquenila ramificado ou reto tendo de 2 a 10 cerca de 6 carbonos. Em ainda outras modalidades preferidas, o grupo alquenila é um grupo alquenila C₃-C₁₀, isto é, um grupo alquenila ramificado ou reto tendo de cerca de 3 a cerca de 10 carbonos. Em ainda outras modalidades preferidas, o grupo alquenila é um grupo alquenila C₂-C₅, isto é, 15 um grupo alquenila ramificado ou reto tendo de 2 a cerca de 5 carbonos. Grupos alquenila exemplares incluem, por exemplo, grupos vinila, propenila, butenila, pentenila, hexenila, heptenila, octenila, nonenila e decenila.

No geral, "alquíleno" refere-se a um grupo hidrocarboneto alifático bivalente direto ou ramificado tendo de 20 1 a cerca de 6 átomos de carbono, e todas combinações e subcombinações de faixas nesse lugar. O grupo alquíleno pode ser direto, ramificado ou cíclico. Grupos alquíleno exemplares incluem, por exemplo, metíleno (-CH₂-), etíleno 25 (-CH₂-CH₂-) e propileno (-CH₂)₃-). Pode ser opcionalmente inserido ao longo do grupo alquíleno um ou mais oxigênio, enxofre ou átomos de nitrogênio opcionalmente substituídos, em que o substituinte do nitrogênio é alquila, descrito

anteriormente. Grupos alquileno preferidos têm de cerca de 1 a cerca de 4 carbonos.

No geral, "alquenileno" refere-se a um grupo alquileno contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Grupos alquenileno exemplares incluem, por exemplo, etenileno (-CH=CH-) e propenileno (-CH=CHCH₂-). Grupos alquenileno preferidos têm de 2 a cerca de 4 carbonos.

No geral, "cicloalquila" refere-se a qualquer anel monocíclico ou bicíclico estável com cerca de 3 a cerca de 10 carbonos, e todas combinações e subcombinações de faixas nesse lugar. Em modalidades preferidas, o grupo cicloalquila é um grupo cicloalquila C₃-C₈, isto é, um grupo cicloalquila tendo de cerca de 3 a cerca de 8 carbonos, com grupos cicloalquila C₃-C₆, isto é, grupos cicloalquila tendo de cerca de 3 a cerca de 6 carbonos sendo mais preferidos. O grupo cicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou mais substituintes de grupos cicloalquila. Substituintes de grupo cicloalquila preferidos incluem alquila, preferivelmente, alquila C₁-C₃, alcóxi, preferivelmente alcóxi C₁-C₃ ou halo. Grupos cicloalquila exemplares incluem, por exemplo, grupos ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloptila e ciclooctila.

No geral, "alquila substituída por cicloalquila" refere-se a um grupo alquila reta, preferivelmente, um grupo alquila inferior, substituído em um carbono terminal com a grupo cicloalquila, preferivelmente, um grupo cicloalquila C₃-C₈. Grupos alquila substituídos por cicloalquila típicos

incluem cicloexilmetila, cicloexiletila, ciclopentiletila, ciclopentilpropila, ciclopropilmetila e semelhantes.

No geral, "cicloalquenila" refere-se a um grupo cicloalquila olefinicamente insaturado tendo de cerca de 4 a 5 cerca de 10 carbonos, e todas combinações e subcombinações de faixas nesse lugar. Em modalidades preferidas, o grupo cicloalquenila é um grupo cicloalquenila C₅-C₈, isto é, um grupo cicloalquenila tendo de cerca de 5 a cerca de 8 carbonos.

10 No geral, "alcóxi" refere-se a um grupo alquila-O- em que alquila é da forma supradescrita. Grupos alcóxi exemplares incluem, por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, butóxi e heptóxi.

15 No geral, "alcóxi-alquila" refere-se a um grupo alquil-O-alquila em que alquila é da forma supradescrita.

"Acila", no geral, significa um grupo alquil-CO- em que alquila é da forma supradescrita. Grupos acila preferidos compreendem alquilas inferiores, tal como alquila com cerca de 1 a cerca de 3 carbonos. Grupos acila exemplares incluem acetila, propanoíla, 2-metilpropanoíla e butanoíla.

20 No geral, "arila" refere-se a um radical carboxílico aromático contendo 6, 10 ou 14 carbonos. O grupo fenila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois ou mais substituintes. Substituintes do grupo arila preferidos incluem grupos alquila, preferivelmente, grupos alquila C₁-C₅. Grupos arila exemplares incluem fenila e naftila.

No geral, "alquila substituído com arila" refere-se a um grupo alquila reta, preferivelmente, um grupo alquila inferior, substituído em um carbono com um grupo arila opcionalmente substituído, preferivelmente, um anel fenila opcionalmente substituído. Grupos alquila substituídos com arila incluem, por exemplo, fenilmetila, feniletila e 3-(4-metilfenil)propila.

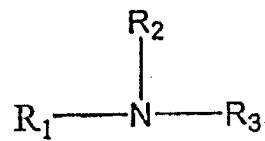
No geral, "heterocíclico" refere-se a um radical do sistema de anel monocíclico ou multicíclico contendo de cerca de 4 a cerca de 10 elementos, e todas combinações e subcombinações de faixas nesse lugar, em que um ou mais dos elementos é um elemento diferente de carbono, por exemplo, nitrogênio, oxigênio ou enxofre. O grupo heterocíclico pode ser aromático ou não aromático. Grupos heterocíclicos exemplares incluem, por exemplo, grupos isoxazol, pirrol e piperidina.

"Solvante orgânico" tem seu significado ordinário comum aos versados na técnica. Solventes orgânicos exemplares usados na invenção incluem, mas sem limitações, tetraidrofurano, acetona, hexano, éter, clorofórmio, ácido acético, acetonitrila, clorofórmio, cicloexano, metanol, e tolueno. Solventes orgânicos anidros são incluídos.

Solventes "apróticos dipolares" são solventes protofílicos que não podem doar átomos de hidrogênio lábil e que exibem um momento dipolar permanente. Exemplos incluem acetona, acetato de etila, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF) e N-metilpirrolidona.

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

"Aminas terciárias" têm seu significado comum e ordinário. No geral, as aminas terciárias usadas na invenção têm a fórmula geral:

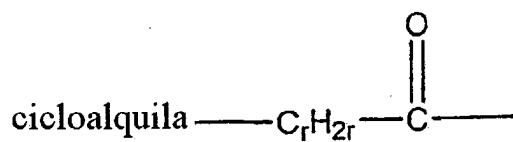


em que R_1 , R_2 , e R_3 são idênticos ou uma combinação 10 de diferentes grupos alquila em cadeia direta ou ramificada, grupos alquenila, grupos alquíleno, grupos alqueníleno, grupos cicloalquila, grupos alquila substituídos por cicloalquila, grupos cicloalquenila, grupos alcóxi, grupos alcóxi-alquila, grupos acila, grupos arila, grupos alquila 15 substituídos com arila e grupos heterocíclicos. Aminas terciárias exemplares usadas de acordo com a invenção são aquelas em que R_{1-3} é um grupo alquila da fórmula $(\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$, $n=1-4$), ou grupo aralquila da fórmula $(\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_n-[n=1-2]$. Aminas terciárias exemplares usadas de acordo com a invenção 20 também são cicloalquil aminas terciárias (por exemplo, N-metilmorfolina, N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina), piridina e Proton Sponge® ($\text{N},\text{N},\text{N}',\text{N}'$ -tetrametil-1,8-naftaleno).

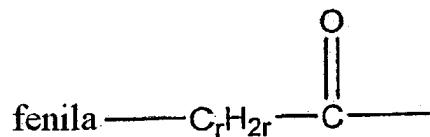
Entende-se prontamente que grupos funcionais 25 presentes podem conter grupos protetores durante o curso da

síntese. Grupos protetores são conhecidos por si mesmo como grupos químicos funcionais que podem ser anexados seletivamente e removidos de funcionalidades, tais como grupos hidroxila e grupos carboxila. Estes grupos estão presentes em um composto químico para tornar tal funcionalidade inerte para condições de reação química às quais o composto é exposto. Qualquer um de uma variedade de grupos protetores pode ser empregado com a presente invenção. Grupos protetores preferidos são aqueles que são estáveis durante a formação, isolamento e purificação. Um grupo protetor preferido é um grupo isobutirila, éteres de silila (SiR_3 , em que cada R pode ser independentemente alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$ de cadeia direta ou ramificada), éter 2-tetraidropiranílico, alquilcarbonatos, um grupo benziloxicarbonila e um grupo terc-butiloxicarbonila. Outros grupos protetores preferidos que podem ser empregados de acordo com a presente invenção são descritos em Greene, T. W. e Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991. Pretende-se que a expressão "grupo protetor hidroxila" usada doravante designe um grupo que é inserido no lugar do átomo de hidrogênio de um grupo OH.

Quando o grupo protetor hidroxila é um éster alifático, preferivelmente, ele representa um radical selecionado do grupo que consiste em alcanoila com 3 a 8 átomos de carbono; alquenoila com uma ou duas ligações duplas e 3 a 8 átomos de carbono;



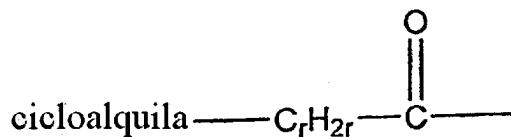
em que a parte de cicloalquila contém 3 a 7 átomos de anel e r é zero, um, dois ou três; fenoxiacetila; piridinacarbonila; e



em que r é zero, um, dois ou três e fenila é 5 insubstituído ou é substituído por 1 a 3 grupos alquila cada qual com 1 a 4 átomos de carbono, alcóxi com 1 a 4 átomos de carbono, halo, trifluormetila, dialquilamino com 2 a 8 átomos de carbono ou alcanoilamino com 2 a 6 átomos de carbono.

10 Quando o grupo acila é alcanoíla, são incluídas tanto alcanoíla não ramificada quanto ramificada, por exemplo, propionila, butirila, isobutirila, valerila, isovalerila, 2-metilbutanoíla, pivalila (pivaloíla), 3-metilpentanoíla, 3,3-dimetilbutanoíla, 2,2-dimetilpentanoíla 15 e semelhantes. Pivalila, isobutirila e isovalerila são exemplos importantes.

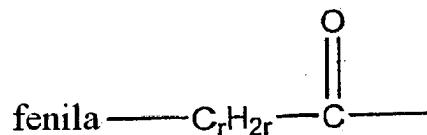
Quando o grupo acila é alquenoíla, são incluídos, por exemplo, crotonila, 2,5-hexadienoíla e 3,6-octadienoíla. Quando o grupo acila é



são incluídos grupos cicloalcanocarbonila e cicloalcanoalcanoíla em que a parte cicloalcano pode suportar opcionalmente 1 ou 2 grupos alquila como substituintes, por exemplo, ciclopropanocarbonila, 1-metilciclopropanocarbonila, 5 ciclopropanoacetila, α -metilciclopropanoacetila, 1-metilciclopropanoacetila, ciclopropanopropionila, α -metilciclopropanopropionila, 2-isobutilciclopropanopropionila, ciclobutanocarbonila, 3,3-dimetilciclobutanocarbonila, ciclobutanoacetila, 2,2-dimetil-3-etilciclobutanoacetila, ciclopentano-10 carbonila, cicloexanoacetila, cicloexanocarbonila, ciclooctanocarbonila e cicloheptanopropionila. Cicloexanocarbonila é especialmente preferida.

Quando o grupo acila é piridinocarbonila, são incluídos picolinoíla (2-piridinocarbonila), nicotinoíla (3-piridinocarbonila) e isonicotinoíla (4-piridina-carbonila). 15

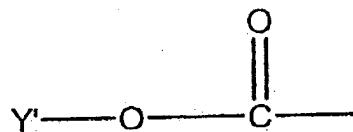
Quando o grupo acila é



são incluídos, por exemplo, benzoíla, fenilacetila, α -fenilpropionila, β -fenilpropionila, p-toluíla, m-toluíla, o-toluíla, o-etylbenzoíla, p-terc-butilbenzoíla, 20 3,4-dimetilbenzoíla, 2-metil-4-etylbenzoíla, 2,4,6-trimeticilbenzoíla, m-metilfenilacetila, p-isobutilfenilacetila, β -(p-etylfenil)propionila, p-anisoíla, m-anisoíla, o-anisoíla, m-isopropoxibenzoíla, p-metoxifenilacetila, m-isobutoxifenilacetila, m-dietilaminobenzoíla, 3-metóxi-4-etoxybenzoíla, 25 3,4,5-trimetoxibenzoíla, p-dibutilaminobenzoíla,

3,4-dietoxifenilacetila, β -(3,4,5-trimetoxifenil)propionila,
 o-iodobenzoila, m-bromobenzoila, p-clorobenzoila, p-fluorbenzoila, 2-bromo-4-clorobenzoila, 2,4,6-triclorobenzoila,
 p-clorofenilacetila, α -(m-bromofenil)propionila, p-trifluor-
 5 metilbenzoila, 2,4-di(trifluormetil)benzoila, m-trifluormetilfenilacetila, β -(3-metil-4-clorofenil)propionila, p-
 dimetilaminobenzoila, p-(N-metil-N-etilamino)benzoila, o-
 acetamidabenzoila, m-propionamidabenzoila, 3-cloro-4-aceta-
 midafenilacetila, p-n-butoxibenzoila, 2,4,6-trietoxiben-
 10 zoila, β -(p-trifluormetilfenil)propionila, 2-metil-4-metoxibenzoila, p-acetamidafenilpropionila e 3-cloro-4-etoxybenzoila.

Quando o grupo protetor hidroxila é um grupo carbonato, ele tem a fórmula estrutural



15 isto é, é um radical orgânico que pode ser considerado derivado de um ácido carbônico pela remoção do grupo hidroxila da parte COOH. Preferivelmente, Y' representa alquila com 1 a 7 átomos de carbono; alquenila com uma ou duas ligações duplas e 2 a 7 átomos de carbono;

cicloalquila- C_rH_{2r-}

20 em que a parte cicloalquila contém 3 a 7 átomos de anel e r é zero, um, dois ou três; fenóxi; 2-, 3-, ou 4-piridila; ou

fenila- C_rH_{2r-}

em que r é zero, um, dois ou três e fenila é insubstituído ou é substituído por 1 a 3 alquilas, cada qual tendo 1 a 4 átomos de carbono, alcóxi com 1 a 4 átomos de carbono, halo, trifluormetila, dialquilamino com 2 a 8 átomos de carbono ou alcanoilamino com 2 a 6 átomos de carbono. Mais preferivelmente, Y' é alquila C₁-C₇, particularmente, etila ou isopropila.

Grupos protetores preferidos são aqueles que podem ser seletivamente anexados a uma funcionalidade. Estes grupos tornam tal funcionalidade inerte a condições de reação química às quais o composto pode ser exposto. Depois que o grupo protetor serviu ao seu propósito, ele pode ser seletivamente removido da funcionalidade sem alterar a estrutura molecular. Grupos protetores mais preferidos são aqueles que podem ser seletivamente anexados e removidos da funcionalidade em condições suaves, em alta produção.

Grupos protetores preferidos para naltrexona-3-O- protegido incluem aqueles que são mais estáveis e estericamente atrapalhados comparados com um grupo acetila de proteção, que descobriu-se ser instável durante a preparação e purificação, resultando, assim, em menor produção e pureza, e dificuldade no tratamento. Exemplos de grupos protetores preferidos para uso no método da presente invenção incluem isobutirila, 2-metil butirila, terc-butil carbonila e semelhantes. Em uma modalidade preferida, o grupo protetor é isobutirila, em função de sua maior estabilidade que resulta em maior produção e pureza. Tais grupos protetores produzem mais de 70, preferivelmente mais

de 75% de naltrexona-3-O-protégido. Em uma modalidade, a produção de naltrexona-3-O-protégido é de cerca de 80% ou mais.

Embora alguns dos grupos protetores e aminas terciárias expostos não sejam substituídos, versados na técnica entendem que substituições podem estar presentes em algumas circunstâncias.

A presente invenção provê um método para a síntese estereosseletiva de R-MNTX compreendendo;

(a) metilação de uma naltrexona-3-O-protégido com um agente de metilação para produzir sal de R-MNTX 3-O-protégido; e

(b) hidrólise para remover o grupo 3-hidroxila de proteção para produzir R-MNTX. Grupos hidroxila de proteção preferidos do sal de R-MNTX 3-O-protégido incluem isobutirila, 2-metil butirila, terc-butil carbonila, éteres de silila, éteres de 2-tetraidropiranila e alquilcarbonatos.

Diferente do método aqui descrito por Goldberg et al., que preceituam temperatura ambiente por três semanas ou 70°C por sete dias para a reação de metilação produzir N-MNTX, as condições de metilação estereosseletiva da presente invenção são conduzidas em uma temperatura acima de 70°C, mais preferivelmente, acima de 80°C. Em uma modalidade, a reação é realizada em cerca de 88°C. Com base nos princípios padrões de reações químicas envolvendo estereoisômeros, espera-se que em altas temperaturas a reação prossiga com controle cinético resultando em uma mistura de R-MNTX e S-MNTX com altos percentuais de ambos estereoisômeros.

Surpreendentemente, em temperaturas elevadas, o método da presente invenção fornecer predominantemente o R-MNTX em vez de uma mistura com um maior percentual de S-MNTX.

A reação de metilação da presente invenção pode 5 levar de 1 hora a cerca de 24 horas, preferivelmente, cerca de 5 horas a cerca de 16 horas, mais preferivelmente, cerca de 8 a 12 horas, mais preferivelmente, cerca de 10 horas. Este tempo de reação oferece uma vantagem de escala industrial principal em relação às três semanas em 10 temperatura ambiente ou sete dias em 70°C preceituadas por Goldberg et al.

Em uma modalidade preferida, a reação de metilação é conduzida em cerca de 88°C por 10 horas. Estes parâmetros da reação são altamente desejáveis para o desenvolvimento de 15 um processo tratável para ampliação na escala industrial.

A presente invenção provê adicionalmente um método de purificação de R-MNTX proveniente de uma mistura de estereoisômeros de R-MNTX e S-MNTX, o método compreendendo pelo menos uma, duas ou múltiplas recristalizações. O 20 produto recristalizado é altamente enriquecido em R-MNTX e substancialmente desprovido de S-MNTX. Em uma modalidade, o produto recristalizado é R-MNTX maior de 98% puro. Entende-se que versados na técnica podem otimizar esta metodologia para obter maior pureza e/ou maior produção de R-MNTX na 25 qual o produto recristalizado é R-MNTX mais que 99% puro e R-MNTX ainda mais que 99,9% puro.

O solvente de recristalização pode ser um solvente orgânico ou uma mistura de solventes orgânicos ou uma

mistura de solvente(s) orgânico(s) mais água. Um solvente preferido é um álcool, mais preferido, um álcool de baixo peso molecular. Em uma modalidade, o álcool de baixo peso molecular é metanol.

5 Goldberg et al. e Cantrell et al. fazem uso de solvente(s) orgânico(s) / água para a recristalização. Esta é uma prática padrão para limpar a mistura de uma reação. Não é o objetivo declarado nem de Goldberg et al. nem de Cantrell et al. obter um estereoisômero sobre o outro, já que eles não abordam a existência de estereoisômeros, ou se um estereoisômero é preferivelmente obtido. Portanto, nem Goldberg et al. nem Cantrell et al. abordam o impacto que a recristalização pode ter na composição de estereoisômeros. A presente invenção divulga as condições sob as quais a recristalização pode ser usada vantajosamente para aumentar a pureza de R-MNTX proveniente da mistura de R-MNTX e S-MNTX.

10 Um aspecto da invenção é um método para resolver e identificar R-MNTX e S-MNTX em uma solução de MNTX. O R-MNTX também é usado em métodos de ensaio HPLC para quantificar R-MNTX em uma composição ou mistura na qual o método compreende aplicar uma amostra da composição ou mistura em uma coluna de cromatografia, resolvendo os componentes da composição ou mistura, e calculando a quantidade de R-MNTX na amostra comparando o percentual de um componente resolvido na amostra com o percentual de uma concentração padrão de R-MNTX. O método é particularmente usado em cromatografia HPLC de fase reversa.

As preparações farmacêuticas da invenção, quando usadas sozinhas ou em coquetéis, são administradas em quantidades terapeuticamente efetivas. Uma quantidade terapeuticamente efetiva será determinada pelos parâmetros discutidos a seguir, mas, de qualquer maneira, é esta quantidade que estabelece um nível efetivo do(s) medicamento(s) para o tratamento de um sujeito, tal como um sujeito humano, com uma das condições aqui descritas. Uma quantidade efetiva significa que a quantidade, sozinha ou em múltiplas doses, necessárias para atrasar o início, diminuir a severidade, ou inibir completamente, diminuir a progressão, ou interromper completamente o início ou progressão da condição que está sendo tratada ou um sintoma associado com ela. No caso de constipação, uma quantidade efetiva, por exemplo, é aquela quantidade que alivia um sintoma de constipação, que induz um movimento do intestino, que aumenta a freqüência dos movimentos do intestino, ou que diminui tempo de trânsito oral-cecal. A definição conhecida e convencional de constipação é (i) menos que um movimento do intestino nos últimos três dias ou (ii) menos que três movimentos do intestino na última semana (ver, por exemplo, patente US 6.559.158). Em outras palavras, um paciente não está constipado (isto é, tem "movimentos regulares do intestino" da forma aqui usada) se o paciente tem pelo menos um movimento do intestino a cada três dias e pelo menos três movimentos do intestino por semana. Desta maneira, pelo menos um movimento do intestino a cada dois dias será considerado movimento regular do intestino. Igualmente, pelo

menos um movimento do intestino por dia é um regular movimento do intestino. Portanto, quantidades efetivas podem ser aquelas quantidades necessárias para estabelecer ou manter movimentos regulares do intestino.

5 Em certos casos, a quantidade é suficiente para induzir um movimento do intestino em 12 horas de administração do R-MNTX ou do R-MNTX intermediário, sal 3-O-R-MNTX 10 horas, 8 horas, 6 horas, 4 horas, 2 horas, 1 hora e mesmo imediatamente mediante a administração, dependendo do modo 10 de administração. A administração intravenosa pode produzir um efeito imediato de laxação em usuários crônicos de opióide. A administração subcutânea pode resultar em um movimento do intestino em 12 horas de administração, preferivelmente, em 4 horas de administração. Quando adminis- 15 tradas em um sujeito, quantidades efetivas vão depender, certamente, da condição particular que está sendo tratada, da severidade da condição, dos parâmetros individuais do paciente incluindo idade, condição física, tamanho e peso, tratamento simultâneo e, especialmente, tratamento simul- 20 tâneo com opióides em que opióides são administrados cronicamente, freqüência do tratamento, e o modo de adminis- tração. Versados na técnica conhecem bem estes fatores que podem ser abordados com não mais que um experimento de rotina.

25 Pacientes tratáveis pela terapia da presente invenção incluem, mas sem limitações, pacientes terminais, pacientes com enfermidade avançada, pacientes com câncer, pacientes com AIDS, pacientes pós-operatórios, pacientes com

dor crônica, pacientes com neuropatias, pacientes com artrite reumatóide, pacientes com osteoartrite, pacientes com dorsalgia crônica, pacientes com lesão na medula espinhal, pacientes com dor abdominal crônica, pacientes com dor pancreática crônica, pacientes com dor pélvica/perineal, pacientes com fibromialgia, pacientes com síndrome de fatiga crônica, pacientes infectados com HCV, pacientes com síndrome do intestino irritável, pacientes com enxaqueca ou dor de cabeça de tensão, pacientes com anemia da célula falciforme, pacientes em hemodiálise e semelhantes.

Pacientes tratáveis pela terapia da presente invenção também incluem, mas sem limitações, pacientes que sofrem de disfunções causadas por opióides endógenos, especialmente em quadros pós-operatórios. Em certas modalidades, o R-MNTX ou seus intermediários estão presentes em uma quantidade suficiente para acelerar a alta pós-cirúrgica do hospital, incluindo cirurgias abdominais, tais como, ressecção retal, colectomia, cirurgias estomacais, esofageais, duodenais, apendectomia, histerectomia, ou cirurgias não abdominais, tais como ortopédicas, lesões traumáticas, torácicas ou cirurgia de transplante. Este tratamento pode ser efetivo para encurtar o tempo no hospital, ou para encurtar o tempo até uma ordem escrita de alta pós-operatória do hospital encurtando o tempo até que o intestino emita ruído após a cirurgia, ou a primeira flatulência, até a primeira laxação ou até a ingestão de dieta sólida após a cirurgia. O R-MNTX ou seus intermediários podem continuar a ser fornecidos depois que o

paciente parou de receber medicamentos opióides para a dor pós-operatória.

Certos pacientes particularmente tratáveis pelo tratamento são pacientes com os sintomas de constipação e/ou imobilidade gastrintestinal e que não obtiveram alívio ou deixaram de obter alívio ou um grau consistente de alívio dos seus sintomas usando um laxante ou um amaciante de fezes, tanto sozinho quanto em combinação, ou que são, de outra forma, resistentes a laxantes e/ou amaciante de fezes.

10 Diz-se que tais pacientes refratários aos laxantes convencionais e/ou amaciantes de fezes. A constipação e/ou imobilidade gastrintestinal podem ser induzidas ou ser uma consequência de uma ou mais diversas condições incluindo, mas sem limitações, uma condição de doença, uma condição física, uma condição induzida por medicamento, um desequilíbrio fisiológico, estresse, ansiedade, e semelhantes. As condições que induzem constipação e/ou imobilidade gastrintestinal podem ser condições agudas ou condições crônicas.

15

Os sujeitos podem ser tratados com uma combinação de R-MNTX, ou do seu intermediário R-MNTX 3-O-protégido, e um laxante e/ou um amaciante de fezes (e opcionalmente, um opióide). Nestas circunstâncias o R-MNTX ou o seu intermediário e o(s) outro(s) agente(s) terapêutico(s) são administrados em momentos próximos o suficiente de maneira tal que o sujeito perceba os efeitos dos vários agentes como desejado, que, tipicamente, é ao mesmo tempo. Em algumas modalidades, o R-MNTX ou o seu intermediário será administrado primeiro, em algumas modalidades, segundo, e ainda em

20

25

algumas modalidades, ao mesmo tempo. Da forma aqui discutida com maiores detalhes, a invenção contempla preparações farmacêuticas em que o R-MNTX ou seu intermediário é administrado em uma formulação que inclui o R-MNTX ou o seu 5 intermediário e um ou ambos de um laxante e um amaciante de fezes (e, opcionalmente, um opióide). Estas formulações podem ser parenterais ou orais, tais como aquelas descritas na patente US 10/821.809. São incluídas formulações semi-sólidas, líquidas, de liberação controlada, liofilizadas e 10 outras tais formulações.

Em uma importante modalidade, a quantidade administrada de R-MNTX é suficiente para induzir laxação. Isto tem aplicação particular quando o sujeito é um usuário crônico de opióide. Uso crônico de opióide, da forma aqui usada, inclui tratamento diário de opióide por uma semana ou mais ou uso intermitente de opióide por pelo menos duas semanas. Determinou-se previamente que pacientes que recebem opióides cronicamente ficam tolerantes a opióides e precisam aumentar suas doses. Assim, um paciente que recebe doses 15 orais de opióides cronicamente, tipicamente, estará recebendo entre 40 e 100 mg por dia de uma dose de opióide equivalente a morfina. Surpreendentemente, determinou-se igualmente que tais sujeitos ficam mais responsivos aos efeitos de MNTX e que, surpreendentemente, menores doses 20 induziram efeitos colaterais. Assim, para induzir laxação imediata, exige-se na ordem de somente cerca de 0,15 mg/kg MNTX de forma intravenosa. Para a administração oral, acredita-se que uma dose suficiente seja menor que 3 mg/kg 25

não revestida e ainda menor quando o R-MNTX é entericamente revestido.

Pacientes que usam opióides cronicamente incluem pacientes em estágio terminal com câncer, pacientes idosos com mudanças osteoartríticas, pacientes com manutenção de metadona, pacientes com dor neuropática e com dorsalgia crônica. O tratamento destes pacientes é importante de um ponto de vista de qualidade de vida, bem como para reduzir complicações que surgem de constipação crônica, tais como, 5 hemorróidas, perda de apetite, ruptura da mucosa, sepse, 10 risco de câncer de cólon, e infarto do miocárdio.

O opióide pode ser qualquer opióide farmaceuticamente aceitável. Opíoides comuns são aqueles selecionados do grupo que consiste em alfentanila, anileridina, asimadolina, bremazocina, buprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), diidrocodeína, difenoxilato, fedotozina, fentanila, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, levalorfano, acetato de levometadila, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, 15 morfina-6-glucoronida, nalbufina, nalorfina, ópio, oxicodeína, oximorfone, pentazocina, propiram, propoxifeno, remifentanila, sufentanila, tilidina, trimebutina e tramadol. O opióide também pode ser misturado com o R-MNTX ou seu intermediário e provido em qualquer uma das formas 20 supradescritas em conjunto com R-MNTX ou seus intermediários.

No geral, doses orais de R-MNTX e seus intermediários serão de cerca de 0,25 a cerca de 19,0 mg/kg de peso

corpóreo por dia. No geral, a administração parenteral, incluindo administração intravenosa e administração subcutânea, será de cerca de 0,01 a 1,0 mg/kg de peso corpóreo dependendo se a administração é em uma injeção simples ou é propagada durante o tempo tal como com um gotejamento IV. No geral, a dose IV para disfunção intestinal pós-operatória (POBD) é 0,3 mg/kg. Espera-se que doses que variam de 0,01 a 0,45 mg/kg de peso corpóreo produzirão os resultados desejados. A dosagem pode ser ajustada apropriadamente para 10 alcançar níveis desejados de medicamento, local ou sistêmico, dependendo do modo de administração. Por exemplo, espera-se que a dosagem para administração oral dos antagonistas opióides em uma formulação entericamente revestida seja menor que em uma formulação oral de liberação imediata. No caso em que a resposta em um paciente é insuficiente em tais doses, mesmo doses maiores (ou dosagens efetivamente maiores por uma rota de distribuição diferente, mais localizada) podem ser empregadas até o ponto em que a tolerância do paciente permitir. Múltiplas doses por dia são 15 contempladas para alcançar níveis sistêmicos apropriados de compostos. Níveis sistêmicos apropriados podem ser determinados, por exemplo, medindo o pico ou nível prolongado de plasma do medicamento no paciente. Picos dos níveis de plasma abaixo de 100 ng/mL são preferidos em alguns casos.

20 "Dose" e "dosagem" são aqui usados de forma intercambiável.

Uma variedade de vias de administração é disponível. O modo particular selecionado vai depender, certamente, da combinação particular de medicamentos selecionada,

da severidade da condição que está sendo tratada ou impedida, da condição do paciente e da dosagem exigida para a eficácia terapêutica. No geral, os métodos desta invenção podem ser realizados usando qualquer modo de administração que é medicamente aceitável, significado qualquer modo que produza níveis efetivos dos compostos ativos sem ocasionar efeitos adversos clinicamente inaceitáveis. Tais modos de administração incluem distribuição oral, retal, tópica, transdérmica, sublingual, infusão intravenosa, pulmonar, intra-arterial, intratecido adiposo, intralinfática, intramuscular, intracavidade, aerossol, auricular (por exemplo, por meio de gotas otológicas), intranasal, inalação, intra-articular, injeção sem agulha, subcutânea ou intradérmica (por exemplo, transdérmica). Para infusão contínua, podem ser empregados um dispositivo de analgesia controlado pelo paciente (PCA) ou um dispositivo de distribuição de medicamento implantável. Administração oral, retal ou tópica pode ser importante para tratamento profilático ou de longo prazo. Modos retais de distribuição preferidos incluem administração como um supositório ou enema de limpeza.

As preparações farmacêuticas podem ser convenientemente apresentadas em forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por qualquer um dos métodos bem conhecido na tecnologia de farmácia. Todos os métodos incluem a etapa de colocar os compostos da invenção em associação com um veículo que constitui um ou mais ingredientes acessórios. No geral, as composições são preparadas colocando os compostos da invenção em associação com um veículo líquido, um veículo

sólido finamente dividido, ou ambos, de forma uniforme e íntima e, então, se necessário, modelando o produto.

Quando administradas, as preparações farmacêuticas da invenção são aplicadas em composições farmaceuticamente aceitável. Tais preparações podem conter rotineiramente sais, agentes de tamponamento, conservantes, veículos compatíveis, lubrificantes e, opcionalmente, outros ingredientes terapêuticos. Quando usados em medicamentos, os sais devem ser farmaceuticamente aceitáveis, mas sais não farmaceuticamente aceitável podem ser convenientemente usados para preparar seus sais farmaceuticamente aceitável sais, e não são excluídos do escopo da invenção. Tais sais farmacologicamente e farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas sem limitações, aqueles preparados a partir dos seguintes ácidos: clorídrico, bromídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, maléico, acético, salicílico, p-toluenossulfônico, tartárico, cítrico, metanossulfônico, fórmico, succínico, naftaleno-2-sulfônico, pamóico, 3-hidróxi-2-naftalenocarbonílico e benzenossulfônico.

Entende-se que, quando se faz referência ao MNTX, R-MNTX e S-MNTX, e agente(s) terapêutico(s) da invenção, deve-se abranger os sais dos mesmos. Tais sais são de uma variedade bem conhecida pelos versados na técnica. Quando usados em preparações farmacêuticas, preferivelmente, os sais são farmaceuticamente aceitáveis para uso em humanos. Brometo é um exemplo de um sal como este.

As preparações farmacêuticas da presente invenção podem incluir ou ser diluídas em um veículo farmaceuti-

camente aceitável. O termo "veículo farmaceuticamente aceitável" da forma aqui usada significa um ou mais excipientes, diluentes ou substâncias encapsulantes sólidos ou líquidos compatíveis que são adequados para a administração em um humano ou outro mamífero, tais como primata não humano, um cachorro, gato, cavalo, vaca, ovelha, porco ou cabra. O termo "veículo" denota um ingrediente orgânico ou inorgânico, natural ou sintético, com o qual o ingrediente ativo é combinado para facilitar a aplicação. Os veículos podem ser misturados com as preparações da presente invenção e entre si de uma maneira tal que não haja interação que irá prejudicar substancialmente a eficácia ou estabilidade farmacêutica desejada. Formulações de veículos 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 quelante, um agente de tamponamento, um antioxidante e, opcionalmente, um agente de isotonicidade, preferivelmente, com o pH ajustado entre 3,0 e 3,5. Exemplos de tais formulações que são estáveis em autoclave e em armazenamento de longo prazo são descritos no pedido copendente US 10/821.811, intitulado "Pharmaceutical Formulation".

Agentes quelantes incluem, por exemplo, ácido etilenodiaminetetracético (EDTA) e seus derivados, ácido cítrico e seus derivados, niacinamida e seus derivados,

desoxicolato de sódio e seus derivados e ácido-L-glutâmico, ácido N,N-diacético e seus derivados.

Agentes de tamponamento incluem aqueles selecionados do 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 maléico, 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 benzólico, ou combinações destes.

Antioxidantes incluem aqueles selecionados do grupo que consiste em um derivado de ácido ascórbico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, galato de alquila, meta-bissulfito de sódio, bissulfito de sódio, ditionito de sódio, ácido tioglicolato de sódio, formaldeído sulfoxilato de sódio, tocoferal e seus derivados, monotioglicerol e sulfato de sódio. O antioxidante preferido é monotioglicerol.

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

Conservantes que podem ser usados com as presentes composições incluem álcool benzílico, parabenos, timerosal, clorobutanol e, preferivelmente, cloreto de benzalcônico. Tipicamente, o conservante estará presente em uma composição em uma concentração de até cerca de 2% em peso. Entretanto, a concentração exata do conservante, vai variar dependendo

do uso pretendido e pode ser facilmente verificada pelos versados na técnica.

Os compostos da invenção podem ser preparados em composições liofilizadas, preferivelmente, na presença de um agente crioprotetor, tais como manitol, ou lactose, sacarose, polietileno glicol e polivinil pirrolidina. São preferidos agentes crioprotetores que resultam em um pH de reconstrução de 6,0 ou menos. Portanto, a invenção provê uma preparação liofilizada do(s) agente(s) terapêutico(s) da invenção. A preparação podem conter um agente crioprotetor, tais como manitol ou lactose, que, preferivelmente, é neutro ou acídico em água.

Formulações orais, parenterais e em supositório de agentes são bem conhecidas e comercialmente disponíveis. O(s) agente(s) terapêutico(s) da invenção pode(m) ser adicionado(s) a tais formulações bem conhecidas. Ele pode ser misturado em solução ou solução semi-sólida em tais formulações, pode ser provido em uma suspensão em tais formulações ou pode estar contido em partículas em tais formulações.

Um produto contendo agente(s) terapêutico(s) da invenção e, opcionalmente, um ou mais outros agentes ativos, pode ser configurado 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 o(s) agente(s) terapêutico(s) da invenção antes, depois ou simultaneamente com o outro agente (e/ou o opióide). A dosagem oral pode ser

configurada para ter o(s) agente(s) terapêutico(s) da invenção e os outros agentes liberam completamente no estômago, liberam parcialmente no estômago e parcialmente no intestino, no cólon, parcialmente no estômago, ou completamente no cólon. A dosagem oral também pode ser configurada de maneira tal que a liberação do(s) agente(s) terapêutico(s) da invenção seja restrita ao estômago ou ao intestino, ao passo que a liberação do outro agente ativo não é assim limitada, ou é limitada diferentemente do(s) agente(s) terapêutico(s) da invenção. Por exemplo, o(s) agente(s) terapêutico(s) da invenção pode(s) ser núcleo ou precipitados entericamente revestidos contidos em uma pílula ou cápsula que libera o outro agente primeiro e libera o(s) agente(s) terapêutico(s) da invenção somente depois que o(s) agente(s) terapêutico(s) da invenção passa(s) através do estômago e para o interior do intestino. O(s) agente(s) terapêutico(s) da invenção também pode(s) estar em um material de liberação prolongada de maneira tal que o(s) agente(s) terapêutico(s) da invenção seja(s) liberado(s) por todo o trato gastrintestinal e o outro agente seja liberado da mesma maneira, ou de uma maneira diferente. O mesmo objetivo da liberação do(s) agente(s) terapêutico(s) da invenção pode ser alcançado com a liberação imediata do(s) agente(s) terapêutico(s) da invenção combinado(s) com agente(s) terapêutico(s) entérico(s) revestido(s) da invenção. Nestes casos, o outro agente pode ser liberado imediatamente no estômago, por todo o trato gastrintestinal ou somente no intestino.

Os materiais usados para alcançar estes diferentes perfis de liberação são bem conhecidos pelos versados na técnica. Liberação imediata é obtenível por comprimidos convencionais com aglutinantes que dissolvem no estômago.

5 Revestimentos que dissolvem no pH do estômago ou que dissolvem em temperaturas elevadas alcançarão o mesmo propósito. Liberação somente no intestino é alcançada usando revestimentos entéricos convencionais tais como revestimentos sensíveis ao pH que dissolvem no pH ambiente do

10 intestino (mas não no estômago) ou revestimentos que dissolvem durante o tempo. Liberação por todo o trato gastrintestinal é alcançada usando materiais de liberação prolongada e/ou combinações dos sistemas de liberação imediata e sistemas de liberação prolongada e/ou com atraso intencional

15 (por exemplo, precipitados que dissolvem em diferentes pH).

No caso em que é desejável liberar o(s) agente(s) terapêutico(s) da invenção primeiro, o(s) agente(s) terapêutico(s) da invenção podem ser revestidos na superfície da formulação de liberação controlada em qualquer veículo farmaceuticamente aceitável adequado para tais revestimentos e para permitir a liberação do(s) agente(s) terapêutico(s) da invenção, tal como em um veículo sensível à temperatura farmaceuticamente aceitável usado para liberação controlada rotineiramente. Outros revestimentos que dissolvem quando

20 colocados no corpo são bem conhecido pelos versados na

25 técnica.

O(s) agente(s) terapêutico(s) da invenção também podem ser misturados por toda a formulação de liberação

controlada, de maneira tal que ele seja liberado antes, depois ou simultaneamente com um outro agente. O(s) agente(s) terapêutico(s) da invenção pode(m) ser livre(s), isto é, solubilizado(s) no material da formulação. O(s) 5 agente(s) terapêutico(s) da invenção também pode(m) ser na forma de vesículas, tais como microprecipitados revestidos com cera dispersos por todo o material da formulação. Os precipitados revestidos podem ser adaptados para liberar imediatamente o(s) agente(s) terapêutico(s) da invenção com 10 base na temperatura, pH ou semelhantes. Os precipitados também podem ser configurados para demorar a liberar o(s) agente(s) terapêutico(s) da invenção, permitindo ao outro agente um período de tempo para agir antes que o(s) agente(s) terapêutico(s) da invenção exerça(m) seus efeitos. 15 O(s) agente(s) terapêutico(s) da invenção precipitados também podem ser configurados para liberar o(s) agente(s) terapêutico(s) da invenção virtualmente em qualquer padrão de liberação prolongada, incluindo padrões que exibem cinética de liberação de primeira ordem ou cinética de 20 liberação de ordem sigmoidal usando materiais da tecnologia anterior e bem conhecidos pelos versados na técnica.

O(s) agente(s) terapêutico(s) da invenção também pode(m) ser contido(s) em um núcleo na formulação de liberação controlada. O núcleo pode ter alguma ou qualquer 25 uma da combinação das propriedades supradescritas em conjunto com os precipitados. O(s) agente(s) terapêutico(s) da invenção pode(m) estar, por exemplo, em um núcleo revestido com um material, disperso(s) por todo um material,

revestido(s) sobre um material ou adsorvido(s) no interior ou por todo um material.

Entende-se que os precipitados ou núcleo podem ser virtualmente de qualquer tipo. Eles podem ser medicamento revestido com um material de liberação, medicamento entremeado por todo o material, medicamento adsorvido no interior de um material e assim por diante. O material pode ser erodível ou não erodível.

O(s) agente(s) terapêutico(s) da invenção podem ser providos em partículas. Partículas, da forma aqui usada, significam nano ou micropartículas (ou, em alguns casos, maiores) que podem consistir em todo ou em parte do(s) agente(s) terapêutico(s) das invenções ou dos outros agentes aqui descritos. As partículas podem conter o(s) agente(s) terapêutico(s) em um núcleo circundado por um revestimento, incluindo, mas sem limitações, um revestimento entérico. O(s) agente(s) terapêutico(s) também pode(s) estar disperso(s) por todas as partículas. O(s) agente(s) terapêutico(s) também pode(s) ser adsorvido(s) no interior das partículas. As partículas podem ter cinética de liberação de qualquer ordem, incluindo, liberação de ordem zero, liberação de primeira ordem, liberação de segunda ordem, liberação atrasada, liberação prolongada, liberação imediata e qualquer de suas combinação, etc. A partícula pode incluir, além do(s) agente(s) terapêutico(s), qualquer um daqueles materiais rotineiramente usados na tecnologia de farmácia e medicina, incluindo, mas sem limitações, materiais erodíveis, não erodíveis, biodegradáveis, ou não biodegradáveis ou suas

combinações. As partículas podem ser microcápsulas que contêm o antagonista em uma solução ou em um estado semi-sólido. As partículas podem ser virtualmente de qualquer forma.

5 Materiais poliméricos tanto não biodegradáveis quanto biodegradáveis podem ser usados na fabricação de partículas para a distribuição do(s) agente(s) terapêutico(s). Tais polímeros podem ser polímeros naturais ou sintéticos. O polímero é selecionado com base no período de
10 tempo no qual se deseja a liberação. Polímeros bioadesivos de particular interesse incluem hidrogéis bioerodíveis descritos por H.S. Sawhney, C.P. Pathak e J.A. Hubell em *Macromolecules*, (1993) 26:581-587, cujos preceitos são aqui incorporados. Estes incluem ácidos poli-hialurônicos,
15 caseína, gelatina, glutina, polianidridos, ácido poliacrílico, alginato, quitosano, poli(metacrilatos de metila), poli(metacrilatos de etila), poli(metacrilato de butila), poli(metacrilato de isobutila), poli(metacrilato de hexila), poli(metacrilato de isodecila), poli(metacrilato de lauri-
20 la), poli(metacrilato de fenila), poli(acrilato de metila), poli(acrilato de isopropila), poli(acrilato de isobutila) e poli(acrilato de octadecila).

O(s) agente(s) terapêutico(s) podem estar contidos em sistemas de liberação controlada. Pretende-se que o termo
25 "liberação controlada" refira-se a qualquer formulação contendo medicamento na qual a maneira e o perfil de liberação de medicamento proveniente da formulação são controlados. Isto refere-se a formulações de liberação

imediatamente bem como de liberação não imediata, com as formulações de liberação não imediata incluindo, mas sem limitações, formulações de liberação prolongada e de liberação atrasada. O termo "liberação prolongada" (também chamado de "liberação estendida") é usado no seu sentido convencional para se referir a uma formulação de medicamento que provê liberação gradual de um medicamento durante um período de tempo prolongado e que, preferivelmente, embora não necessariamente, resulta em níveis sanguíneos substancialmente constantes de um medicamento durante um período prolongado de tempo. O termo "liberação atrasada" é usado em seu sentido convencional para se referir à formulação de medicamento na qual há um atraso de tempo entre a administração da formulação e a liberação do medicamento.

"Liberação atrasada" pode ou não envolver liberação gradual de medicamento durante um período de tempo prolongado e, assim, pode ter ou não "liberação prolongada". Estas formulações podem ser por qualquer modo de administração.

Sistemas de distribuição específicos para o trato gastrintestinal são divididos em linhas gerais em três tipos: o primeiro é um sistema de liberação atrasada desenhado para liberar um medicamento em resposta, por exemplo, a uma mudança no pH; o segundo é um sistema de liberação sincronizado desenhado para a liberação de um medicamento depois de um tempo pré-determinado; e o terceiro é um sistema de enzima microflora que faz uso da abundante enterobactéria na parte inferior do trato gastrintestinal

(por exemplo, em uma formulação de liberação direcionado a sítio de colôn).

Um exemplo de um sistema de liberação atrasada é um que usa, por exemplo, um material de revestimento acrílico ou celulósico e dissolve na mudança de pH. Em virtude da facilidade de preparação, muitos relatórios sobre tais "revestimentos entéricos" foram feitos. No geral, um revestimento entérico é um que passa através do estômago sem liberar quantidades substanciais de medicamento no estômago (isto é, menos de 10% de liberação, 5% de liberação e ainda 1% de liberação no estômago) e que desintegra suficientemente no trato intestinal (pelo contato com sucos entéricos aproximadamente neutros ou alcalinos) para permitir o transporte (ativo ou passivo) do agente ativo por meio das paredes do trato intestinal.

Vários testes *in vitro* para determinar se um revestimento é ou não 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 tais como HCl de pH 1 em 36 a 38°C e, posteriormente, desintegra em 30 minutos em sucos entéricos artificiais tais como uma solução tamponada KH_2PO_4 de pH 6,8 é um exemplo. Um sistema bem conhecido como este é material EUDRAGIT, comercialmente disponível e reportado por Behringer, Manchester University, Saale Co., e semelhantes. Revestimentos entéricos são discutidos adicionalmente a seguir.

Um sistema de liberação sincronizada é representado por Time Erosion System (TES) de Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. e Pulsincap de R. P. Scherer. De acordo com estes sistemas, o sítio da liberação do medicamento é decidido pelo tempo de trânsito da preparação no trato gastrintestinal. Uma vez que o trânsito da preparação no trato gastrintestinal é amplamente influenciado pelo tempo do esvaziamento gástrico, alguns sistemas de liberação sincronizada também são entericamente revestidos.

10 Sistemas que fazem uso da enterobactéria podem ser classificados em aqueles que utilizam degradação de polímeros azoaromáticos por uma azoredutase produzida a partir da enterobactéria reportada pelo grupo da Ohio University (M. Saffran, et al., Science, Vol. 233:1081 (1986)) e pelo grupo da Utah University (J. Kopecek, et al., Pharmaceutical Research, 9(12), 1540-1545 (1992)); e aqueles que utilizam a degradação de polissacarídeos por beta-galactosidase de enterobactéria reportada pelo grupo da Hebrew University 15 (pedido de patente japonesa publicado não examinado 5-50863 com base em um pedido PCT) e pelo grupo da Freiberg University (K. H. Bauer et al., Pharmaceutical Research, 10(10), S218 (1993)). Além do mais, o sistema que usa quitosano degradável por quitosanase de Teikoku Seiyaku K. 20 K. (pedido de patente japonesa publicado não examinado 4-217924 e pedido de patente japonesa publicado não examinado 4-225922) também é incluído.

Tipicamente, embora não necessariamente, o revestimento entérico é um material polimérico. Materiais de revestimento entérico preferidos compreendem polímeros bioerodíveis, gradualmente hidrolisáveis e/ou gradualmente solúveis em água. O "peso do revestimento", ou quantidade relativa de material de revestimento por cápsula, no geral, determina o intervalo de tempo entre a ingestão e a liberação do medicamento. Todo revestimento deve ser aplicado em uma espessura suficiente de maneira tal que a íntegra do revestimento não dissolva nos fluidos gastrintestinais em pH abaixo de cerca de 5, mas dissolve em pH de cerca de 5 e acima. Espera-se que todo polímero aniónico que exibe um perfil de solubilidade que depende de pH possa ser usado como um revestimento entérico na prática da presente invenção. A seleção do material de revestimento entérico específico dependerá das seguintes propriedades: resistência à dissolução e desintegração no estômago; impermeabilidade aos fluidos gástricos e a medicamento/veículo/enzima enquanto no estômago; capacidade de dissolver ou desintegrar rapidamente no sítio alvo do intestino; estabilidade física e química durante o armazenamento; não toxicidade; facilidade de aplicação como um revestimento (conveniência a substrato); e praticidade econômica.

Materiais de revestimento entérico adequados incluem, mas sem limitações, polímeros celulósicos, tais como acetato ftalato de celulose, acetato trimelitato de celulose, ftalato de hidroxipropilmetyl celulose, succinato de hidroxipropilmetyl celulose e carboximetilcelulose sódica;

polímeros e copolímeros de ácido acrílico, preferivelmente formados de ácido acrílico, ácido metacrílico, metilacrilato, metilacrilato de amônio, etilacrilato, metacrilato de metila e/ou metacrilato de etila (por exemplo, aqueles 5 copolímeros vendidos com o nome comercial EUDRAGIT); polímeros e copolímeros vinílicos, tais como, poli(acetato de vinila), poli(ftalato acetato de vinila), copolímero acetato de vinila ácido crotônico e copolímeros etileno acetato de vinila; e goma laca (laca purificada). Combinações de 10 diferentes materiais de revestimento também podem ser usadas. Material de revestimento entérico bem conhecido para uso aqui são aqueles polímeros e copolímeros de ácido acrílico disponíveis com o nome comercial EUDRAGIT de Rohm Pharma (Alemanha). As séries de copolímeros EUDRAGIT E, L, 15 S, RL, RS e NE estão disponíveis solubilizadas em solvente orgânico, como uma dispersão aquosa ou como um pó seco. As séries de copolímeros EUDRAGIT RL, NE e RS são insolúveis no trato gastrintestinal, mas são permeáveis e são usadas primariamente para liberação prolongada. A série de copolímeros EUDRAGIT E dissolve no estômago. As séries de 20 copolímeros EUDRAGIT L, L-30D e S são insolúveis no estômago e dissolvem no intestino, e são assim mais preferidas.

Um copolímero metacrílico particular é EUDRAGIT L, particularmente, L-30D e EUDRAGIT L 100-55. No EUDRAGIT L-25 30D, a taxa de grupos sem carboxila em função dos grupos ésteres é de aproximadamente 1:1. Adicionalmente, o copolímero é conhecido por ser insolúvel em fluidos gastrintestinais com pH abaixo de 5,5, no geral, 1,5-5,5, isto é, o

pH geralmente presente no fluido do trato gastrintestinal superior, mas facilmente solúvel ou parcialmente solúvel em pH acima de 5,5, isto é, o pH geralmente presente no fluido do trato gastrintestinal inferior. Um outro polímero ácido metacrílico particular é EUDRAGIT S, que difere de EUDRAGIT L-30D em que a taxa de grupos sem carboxila em função de grupos ésteres é de aproximadamente 1:2. EUDRAGIT S é insolúvel em pH abaixo de 5,5, mas, diferente de EUDRAGIT L-30D, é fracamente solúvel em fluidos gastrintestinais com um pH na faixa de 5,5 a 7,0, tal como no intestino delgado. Este copolímero é solúvel em pH 7,0 e acima, isto é, o pH geralmente encontrado no cólon. EUDRAGIT S pode ser usado sozinho como um revestimento para prover distribuição de medicamento no intestino grosso. Alternativamente, EUDRAGIT S, sendo fracamente solúvel em fluidos entéricos com pH abaixo de 7, pode ser usado em combinação com EUDRAGIT L-30D, solúvel em fluidos entéricos com pH acima de 5,5, a fim de prover uma composição de liberação atrasada que pode ser formulada para distribuir o agente ativo a vários segmentos do trato intestinal. Quanto mais EUDRAGIT L-30D é usado, o mais próximo a liberação e a distribuição começa, e quanto mais EUDRAGIT S é usado, o mais distante a liberação e a distribuição começa. Versados na técnica percebem que tanto EUDRAGIT L-30D quanto EUDRAGIT S podem ser substituídos com outros polímeros farmaceuticamente aceitáveis com características de solubilidade em pH similares. Em certas modalidades da invenção, o revestimento entérico preferido é

ACRYL-EZ™ (copolímero de ácido metacrílico tipo C; Colorcon, West Point, PA).

O revestimento entérico provê liberação controlada do agente ativo, de maneira tal que a liberação do medicamento possa ser realizada, no geral, em algum local previável. O revestimento entérico também impede a exposição do agente terapêutico e do veículo ao tecido epitelial e mucosal da cavidade bucal, faringe, esôfago e estômago, e às enzimas associadas com estes tecidos. Portanto, o revestimento entérico ajuda a proteger o agente ativo, veículo e o tecido interno de um paciente de qualquer evento adverso antes da liberação do medicamento no sítio de distribuição desejado. Além do mais, o material revestido da presente invenção permite a otimização da absorção do medicamento, da proteção do agente ativo e da segurança. Múltiplos revestimentos entéricos alvejados para liberar o agente ativo em várias regiões no trato gastrintestinal irão permitir distribuição ainda mais efetiva e prolongada por todo o trato gastrintestinal.

O revestimento pode conter, e usualmente contém, um plastificante para prevenir a formação de poros e fendas que vão permitir a penetração dos fluidos gástricos. Plastificantes adequados incluem, mas sem limitações, citrato de trietila (Citroflex 2), triacetina (gliceril triacetato), acetiltrietilcitrato (Citroflec A2), Carbowax 400 (polietileno glicol 400), dietilftalato, citrato de tributila, monoglicerídeos acetilados, glicerol, ésteres de ácido graxo, propileno glicol, e ftalato de dibutila. Em

particular, um revestimento composto de um polímero acrílico carboxílico aniónico, usualmente, irá conter aproximadamente 10% a 25% em peso de um plastificante, particularmente, dibutilftalato, polietileno glicol, citrato de trietila e 5 triacetina. O revestimento também pode conter outros excipientes de revestimento, tais como, detaquificantes, agentes antiespumantes, lubrificantes (por exemplo, esteato de magnésio) e estabilizantes (por exemplo, hidroxipropilcelulose, ácidos e bases) para solubilizar ou disper-10 sar o material de revestimento, e para melhorar o desempenho de revestimento e o produto revestido.

O revestimento pode ser aplicado nas partículas do(s) agente(s) terapêutico(s), nos comprimidos do(s) agente(s) terapêutico(s), nas cápsulas contendo o(s) 15 agente(s) terapêutico(s) e semelhantes, usando métodos e equipamentos convencionais de revestimento. Por exemplo, um revestimento entérico pode ser aplicado em uma cápsula que usa uma mistura de revestimento, um técnica de aspersão se-20 ar, equipamento de revestimento de leito fluidizado, ou semelhantes. Informação detalhada em relação aos materiais, equipamentos e processos para a preparação de formas revestidas de dosagem podem ser encontradas em *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, eds. Lieberman et al. (New York: Marcel Dekker, Inc., 1989), e em Ansel et al., *Pharmaceutical 25 Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 6th Ed. (Media, PA: Williams & Wilkins, 1995). A espessura do revestimento, da forma supracitada, deve ser suficiente para garantir que a forma de dosagem oral permaneça intacta até que o sítio

desejado de distribuição tópica no trato intestinal inferior seja alcançado.

Em uma outra modalidade, são providas formas de dosagem de medicamento que compreendem um dispositivo entericamente revestido e osmoticamente ativado que aloja uma formulação da invenção. Nesta modalidade, a formulação contendo medicamento é encapsulada em uma membrana ou barreira semipermeável contendo um pequeno orifício. Da forma conhecida na tecnologia em relação ao assim denominado dispositivo de distribuição de medicamento "bomba osmótica", a membrana semipermeável permite a passagem de água em ambas direções, mas não de medicamento. Portanto, quando o dispositivo é exposto a fluidos aquosos, água irá fluir para o interior do dispositivo em função da pressão osmótica diferencial entre o interior e o exterior do dispositivo. À medida que a água flui para o interior do dispositivo, a formulação contendo medicamento no interior será "bombeada" para fora através do orifício. A taxa de liberação do medicamento será equivalente à velocidade de influxo de água vezes a concentração de medicamento. A velocidade do influxo de água e da efluência de medicamento pode ser controlada pela composição e pelo tamanho do orifício do dispositivo. Materiais adequados para a membrana semipermeável incluem, mas sem limitações, álcool polivinílico, cloreto de polivinila, polietilenoglicóis semipermeáveis, poliuretanos semipermeáveis, poliamidas semipermeáveis, poliestirenos sulfonados semipermeáveis e derivados de poliestireno; poli(estirenossulfonato de sódio) semipermeável, poli(cloreto de

vinilbenziltrimetilâmônia) semipermeável e polímeros celulósicos tais como celulose acetato, celulose diacetato, celulose triacetato, propionato de celulose, acetato propionato de celulose, acetato butirato de celulose, 5 trivalerato de celulose, trilmato de celulose, tripalmitato de celulose, trioctanoato de celulose, tripropionato de celulose, dissuccinato de celulose, dipalmitato de celulose, dicilato de celulose, acetato succinato celulose, propionato succinato de celulose, acetato octanoato de celulose, 10 valerato palmitato de celulose, acetato heptanato de celulose, acetaldeído dimetilacetal de celulose, acetato etilcarbamato de celulose, acetato metilcarbamato de celulose, dimetilaminoacetato de celulose e etilcelulose.

Em uma outra modalidade, são providas formas de 15 dosagem de medicamento que compreendem um dispositivo revestido de liberação prolongada que aloja uma formulação da invenção. Nesta modalidade, a formulação contendo medicamento é encapsulada na membrana ou filme de liberação prolongada. A membrana pode ser semipermeável, da forma 20 supradescrita. Uma membrana semipermeável permite a passagem de água dentro do dispositivo revestido para dissolver o medicamento. A solução de medicamento dissolvido faz difusão para fora através da membrana semipermeável. A velocidade de liberação do medicamento depende da espessura do filme 25 revestido e a liberação de medicamento pode começar em qualquer parte do trato GI. Materiais de membrana adequados para uma membrana como esta incluem etilcelulose.

Em uma outra modalidade, são providas formas de dosagem de medicamento que compreendem um dispositivo de liberação prolongada que aloja uma formulação da invenção. Nesta modalidade, a formulação contendo medicamento é misturada uniformemente com um polímero de liberação prolongada. Estes polímeros de liberação prolongada são polímeros solúveis em água de alto peso molecular, que, quando em contato com água, incham e criam canais para água se difundir no interior e dissolver o medicamento. À medida que os polímeros incham e dissolvem na água, mais do medicamento é exposto na água para dissolução. Um sistema como este é chamado, no geral, de matriz de liberação prolongada. Materiais adequados para um dispositivo como este incluem hidropóropilmetilcelulose, hidroxipóropilcelulose, hidróxietilcelulose e metilcelulose.

Em uma outra modalidade, são providas formas de dosagem de medicamento que compreendem um dispositivo revestido entérico que aloja uma formulação de liberação prolongada da invenção. Nesta modalidade, o produto que contém medicamento supradescrito é revestido com um polímero entérico. Um dispositivo como este não irá liberar nenhum medicamento no estômago e, quando o dispositivo alcança o intestino, o polímero entérico é dissolvido primeiro e somente então começa a liberação do medicamento. A liberação do medicamento ocorrerá na forma de liberação prolongada.

Dispositivos entericamente revestidos e osmóticamente ativados podem ser fabricados usando materiais, métodos e equipamentos convencionais. Por exemplo, disposi-

tivo osmoticamente ativado pode ser feito primeiro encapsulando em uma cápsula macia farmaceuticamente aceitável, uma formulação líquida ou semi-sólida dos compostos da invenção supradescritos. Então, esta cápsula interior é revestida com 5 uma composição de membrana semipermeável (compreendendo, por exemplo, celulose acetato e polietileno glicol 4000 em um solvente adequado tal como uma mistura cloreto de metilenometanol), por exemplo, usando uma máquina de suspensão em ar, até que um laminado de espessura suficientemente seja 10 formado, por exemplo, com cerca de 0,05 mm. Então, a cápsula de laminado semipermeável é seca usando técnicas convencionais. Então, é provido um orifício com um diâmetro desejado (por exemplo, cerca de 0,99 mm) através da parede da cápsula de laminado semipermeável usando, por exemplo, 15 perfuração mecânica, perfuração a laser, rompimento mecânico, ou erosão de um elemento erodível tal como um plugue de gelatina. Então, o dispositivo osmoticamente ativado pode ser entericamente revestido da forma supradescrita. Para dispositivos osmoticamente ativados contendo um veículo 20 sólido em vez de um veículo líquido ou semi-sólido, a cápsula interior é opcional, isto é, a membrana semipermeável pode ser formada diretamente ao redor da composição veículo-medicamento. Entretanto, veículos preferidos para uso na formulação contendo medicamento do dispositivo osmoticamente 25 ativado são soluções, suspensões, líquidos, líquidos imiscíveis, emulsões, soluções coloidais, colóides e óleos. Veículos particularmente preferidos incluem, mas sem limitações, aqueles usados para cápsulas entericamente

revestidas que contêm formulações de medicamento líquidas ou semi-sólidas.

Revestimentos de celulose incluem aqueles de acetato e trimelitato ftalato de celulose, copolímeros de ácido metacrílico, por exemplo, copolímeros derivados de ácido metilacrílico e seus ésteres contendo pelo menos 40% de ácido metilacrílico e, especialmente, ftalato de hidróxi-propilmetilcelulose. Acrilatos de metila incluem aqueles de peso molecular acima de 100.000 daltons com base, por exemplo, em metilacrilato e metil ou etil metilacrilato em uma razão de cerca de 1:1. Produtos típicos incluem Endragit L, por exemplo, L 100-55, comercializado por Rohm GmbH, Darmstadt, Alemanha. Acetatos ftalatos de celulose típicos têm um conteúdo de acetila de 17-26% e um conteúdo de ftalato de 30-40% com uma viscosidade de ca. 45-90 cP. Acetatos trimelitatos de celulose típicos têm um conteúdo de acetila de 17-26%, um conteúdo de trimelitila de 25-35% com uma viscosidade de ca. 15-20 cS. Um exemplo de um acetato trimelitato de celulose é o produto comercializado CAT (Eastman Kodak Company, USA). Tipicamente, ftalatos de hidroxipropilmetilcelulose têm um peso molecular de 20.000 a 130.000 daltons, um conteúdo hidroxipropila de 5 a 10%, um conteúdo de metóxi de 18 a 24% e um conteúdo de ftalila de 21 a 35%. Um exemplo de um acetato ftalato de celulose é o produto comercializado CAP (Eastman Kodak, Rochester N.Y., EUA). Exemplos de ftalatos de hidroxipropilmetilcelulose são os produtos comercializados com um conteúdo de hidróxi-propila de 6-10%, um conteúdo de metóxi de 20-24%, um

conteúdo de ftalila de 21-27%, um peso molecular de cerca de 84.000 daltons, vendidos com o nome comercial HP50 e disponíveis por Shin-Etsu Chemical Co. Ltd., Tokyo, Japão, e com um conteúdo de hidroxipropila, um conteúdo de metoxila, 5 e um conteúdo de ftalila de 5-9%, 18-22% e 27-35%, respectivamente, e um peso molecular de 78.000 daltons, conhecido com o nome comercial HP55 e disponível pelo mesmo fornecedor.

Os agentes terapêuticos podem ser providos em 10 cápsulas, revestidos ou não. Versados na técnica percebem que o material da cápsula pode ser tanto rígido quanto macio e que, tipicamente, compreende um composto insípido, facilmente administrado e solúvel em água tal como gelatina, amida ou um material celulósico. Preferivelmente, as cápsulas 15 são lacradas, tal como com bandas de gelatina ou semelhantes. Ver, 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 produtos farmacêuticos encapsulados.

Um produto contendo agente(s) terapêutico(s) da 20 invenção pode ser configurado como um supositório. O(s) agente(s) terapêutico(s) da invenção pode(m) ser colocado(s) em qualquer lugar no supositório para afetar de forma favorável a liberação relativa do(s) agente(s) terapêutico(s). A natureza da liberação pode ser de ordem zero, de 25 primeira ordem ou sigmóide, conforme desejado.

Supositórios são formas de dosagens sólidas de medicamento projetadas para administração por meio do reto.

Supositórios são compostos para derreter, amaciando ou dissolver na cavidade corpórea (cerca de 98,6 °F (37°C)), desse modo, liberando o medicamento ali contido. As bases do supositório devem ser estáveis, não irritantes, quimicamente inertes e fisiologicamente inertes. Muitos supositórios comercialmente disponíveis contêm materiais de base oleosa ou gordurosa, tais como manteiga de cacau, óleo de coco, óleo de palmiste e óleo de palma, que, freqüentemente, derretem ou deformam em temperatura ambiente, precisando de armazenamento resfriado ou de outras limitações de armazenamento. A patente US 4.837.214 de Tanaka et al. descrevem uma base de supositório composta de 80 a 99 porcento em peso de uma gordura tipo lâurico com um valor de hidroxila de 20 ou menor e contendo glicerídeos de ácidos graxos com 8 a 18 átomos de carbono combinados com 1 a 20 porcento em peso de diglicerídeos de ácidos graxos (dos quais, ácido erúcico é um exemplo). O prazo de validade destes tipos de supositórios é limitado em função da degradação. Outras bases de supositório contêm álcoois, agentes tensoativos e semelhantes que aumentam a temperatura de fusão, mas também podem levar a uma fraca absorção do medicamento e a efeitos colaterais em função de irritação das membranas mucosas locais (ver, por exemplo, patente US 6.099.853 de Hartelendy et al., patente US 4.999.342 de Ahmad et al. e patente US 4.765.978 de Abidi et al.).

A base usada no composição farmacêutica de supositório desta invenção inclui, no geral, óleos e gorduras compreendendo triglicerídeos como componentes principais,

tais como manteiga de cacau, gordura de palma, óleo de palmiste, óleo de coco, óleo de coco fracionado, banha e WITEPSOL®, ceras, tais como lanolina e lanolina reduzida; hidrocarbonetos, tais como VASELINE®, esqualeno, esqualeno e parafina líquida; cadeias de ácidos graxos longa a média, tais como ácido caprílico, ácido láurico, ácido esteárico e ácido oléico; álcoois superiores, tais como lauril álcool, cetanol e estearil álcool; ésteres de ácido graxo, tais como estearato de butila e malonato de dilaurila; cadeias médias a longas de ésteres de ácido carboxílico de glicerina, tais como trioleína e triestearina; ésteres de ácido carboxílico substituídos por glicerina, tais como acetoacetato de glicerina; e polietilenoglicóis e seus derivados, tais como macrogóis e cetomacrogol. Eles podem ser usados tanto separadamente ou em combinação de dois ou mais. Se desejado, uma composição desta invenção pode incluir adicionalmente um agente tensoativo de superfície, um agente colorante, etc., que são usados ordinariamente em supositórios.

Uma composição farmacêutica desta invenção pode ser preparada misturando uniformemente quantidades pré-determinadas do ingrediente ativo, o auxiliar de absorção e, opcionalmente, a base, etc. em um agitador ou um moinho, se exigido, em uma temperatura elevada. A composição resultante pode ser formada no interior de um supositório na forma de dosagem unitária, por exemplo, fundindo a mistura em um molde ou formando-a no interior de uma cápsula de gelatina usando uma maquina de enchimento de cápsula.

As composições de acordo com a presente invenção também podem ser administradas como uma aspersão nasal, gotas nasais, suspensão, gel, pomada, creme ou pó. A administração da composição também pode incluir o uso de um 5 tampão nasal ou uma esponja nasal contendo uma composição da presente invenção.

Os sistemas de distribuição nasal que podem ser usados com a presente invenção podem tomar várias formas incluindo preparações aquosas, preparações não aquosas e 10 suas combinações. Preparações aquosas incluem, por exemplo, géis aquosos, suspensões aquosas, dispersões lipossômicas aquosas, emulsões aquosas, microemulsões aquosas e combinações deste. Preparações não aquosas incluem, por exemplo, géis não aquosos, suspensões não aquosas, dispersões 15 lipossômicas não aquosas, emulsões não aquosas, microemulsões não aquosas e combinações destes. As várias formas dos sistemas de distribuição nasal podem incluir um tampão para manter o pH, um agente espessante farmaceuticamente aceitável e um umectante. O pH do tampão pode ser selecionado para otimizar a absorção do(s) agente(s) terapêutico(s) através da mucosa nasal. 20

Em relação às formulações nasais não aquosas, formas adequadas de agentes de tamponamento podem ser selecionadas de maneira tal que, quando a formulação é distribuída no interior da cavidade nasal de um mamífero, faixas 25 selecionadas de pH sejam alcançadas mediante o contato, por exemplo, com uma mucosa nasal. Na presente invenção, o pH das composições deve ser mantido de cerca de 2,0 a cerca de

6,0. É desejável que o pH das composições seja um que não ocasione irritação significativa na mucosa nasal de um recipiente mediante a administração.

A viscosidade de composições da presente invenção pode ser mantida em um nível desejado usando um agente espessante farmaceuticamente aceitável. Agentes espessantes que podem ser usados de acordo com a presente invenção incluem metilcelulose, goma xantana, carboximetilcelulose, hidroxipropilcelulose, carbômero, álcool polivinílico, alginatos, acácia, quitosanos e combinações destes. A concentração do agente espessante vai depender do agente selecionado e da viscosidade desejada. Tais agentes também podem ser usados em uma formulação em pó supradiscutida.

As composições da presente invenção também podem incluir um umectante para reduzir ou prevenir a secagem da membrana mucosa e para prevenir sua irritação. Umectantes adequados que podem ser usados na presente invenção incluem sorbitol, óleo mineral, óleo vegetal e glicerol, agentes suavizadores, condicionadores de membrana, adoçantes e combinações destes. A concentração do umectante nas presentes composições vai variar dependendo do agente selecionado.

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

Uma composição formulada para administração tópica pode ser líquida ou semi-sólida (incluindo, por exemplo, um gel, loção, emulsão, creme, pomada, aspersão ou aerossol) ou pode ser provida em combinação com um veículo "finito", por

exemplo, um material não espalhante que retém sua forma, incluindo, por exemplo, um emplastro, bioadesivo, curativo ou atadura. Ela pode ser aquosa ou não aquosa. Ela pode ser formulada como uma solução, emulsão, dispersão, suspensão ou 5 qualquer outra mistura.

Importantes modos de administração incluem aplicação tópica na pele, olhos ou mucosa. Assim, veículos típicos são aqueles adequados para aplicação farmacêutica ou cosmética em superfícies corpóreas. As composições aqui 10 providas podem ser aplicadas topicalmente ou localmente em várias áreas no corpo de um paciente. Da forma exposta, pretende-se que a aplicação tópica se refira à aplicação no tecido de uma superfície corpórea acessível, tais como, por exemplo, a pele (o tegumento ou cobertura exterior) e a 15 mucosa (as superfícies que produzem, segregam e/ou contêm muco). Superfícies mucosas exemplares incluem o as superfícies mucosas dos olhos, da boca (tais como os lábios, língua, gengiva, bochecha, sublingual e céu da boca), laringe, esôfago, brônquios, passagens nasais, vagina e 20 reto/ânus; em algumas modalidades, preferivelmente, a boca, laringe, esôfago, vagina e reto/ânus; em outras modalidades, preferivelmente, os olhos, laringe, esôfago, brônquios, passagens nasais, vagina e reto/ânus. Da forma exposta, a aplicação local aqui diz respeito à aplicação em uma área 25 interna corpórea discreta, tais como, por exemplo, uma junta, uma área de tecido macia (tais como músculo, tendão, ligamentos, intraocular ou outras áreas internas corpulentas) ou outra área interna do corpo. Assim, da forma aqui

usada, a aplicação local refere-se a aplicações em áreas discretas do corpo.

Em relação à administração tópica e/ou local das presentes composições, a eficácia desejável pode envolver, 5 por exemplo, a penetração do(s) agente(s) terapêutico(s) da invenção na pele e/ou tecido para alcançar substancialmente um sítio hiperalgésico para prover alívio hiperalgésico desejável de dor. A eficácia das presentes composições pode ser praticamente a mesmo alcançada, por exemplo, com anal- 10 gésicos opiáceos centrais. Mas, da forma aqui discutida com mais detalhes, a eficácia alcançada com agente(s) terapêu- tico(s) da invenção é preferivelmente obtida sem os efeitos indesejáveis que estão, tipicamente, associados com opiáceos centrais, incluindo, por exemplo, depressão respiratória, 15 sedação e dependência, já que acredita-se que o(s) agente(s) terapêutico(s) da invenção não cruzam a barreira hematoence- fálica.

Também, em certas modalidades preferidas, incluindo modalidades que envolvem veículos aquosos, as composições 20 também podem conter um glicol, isto é, um composto contendo dois ou mais grupos hidróxi. Um glicol que é particularmente preferido para uso nas composições é propileno glicol. Nestas modalidades preferidas, preferivelmente, o glicol é incluído nas composições em uma concentração de mais que 0 a 25 cerca de 5% em peso, com base no peso total de uma composição. Mais preferivelmente, as composições contêm de cerca de 0,1 a menos de cerca de 5% em peso de um glicol, com de cerca de 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 interna local, tal como administração intra-articular, preferivelmente, as composições 5 são formuladas como uma solução ou uma suspensão em um meio de base aquosa, tal como salino isotonicamente tamponado, ou são combinados com um suporte biocompatível ou bioadesivo projetado para administração interna.

Loções que, por exemplo, podem estar na forma de 10 uma suspensão, dispersão ou emulsão, contêm uma concentração efetiva de um ou mais dos compostos. Preferivelmente, a concentração efetiva é para distribuir um quantidade efetiva, tipicamente, em uma concentração entre cerca de 0,1-50% [em peso] ou mais de um ou mais dos compostos aqui 15 providos. As loções também contêm [em peso] de 1% a 50% de um emoliente e o equilíbrio de água, um tampão adequado e outros agentes supradescritos. Todos os emolientes conhecidos pelos versados na técnica como adequados para aplicação na pele humana podem ser usados. Estes incluem, 20 mas sem limitações, o seguinte: (a) óleos e ceras de hidrocarbonetos incluindo óleo mineral, petrolato, parafina, ceresina, ozocerita, cera microcristalina, polietileno e peridroesqualeno. b) Óleos de silicone, incluindo dimetilpolisiloxanos, metilfenilpolisiloxanos, copolímeros sili- 25 cone-glicol solúveis em água e solúveis em álcool, (c) Gorduras e óleos triglicerídeos, incluindo aqueles derivados de fontes vegetais, animais e marinhas. Exemplos incluem, mas sem limitações, óleo de mamona, óleo de açafroa, óleo de

semente de algodão, óleo de milho, azeite 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 acetoglicerídeos, tal como monoglycerídeos acetilados. (e) 5 Glicerídeos etoxilados, tal como monoestearato de glicerila etoxilado. (f) Alquil ésteres de ácidos graxos com 10 a 20 átomos de carbono. Metil, isopropil e butil ésteres de ácidos graxos são aqui usados. Exemplos incluem, mas sem limitações, laurato de hexila, laurato de isoexila, palmitato de isoexila, palmitato de isopropila, miristato de isopropila, oleato de decila, oleato de isodecila, estearato de hexadecila, estearato de decila, isoestearato de isopropila, adipato de diisopropila, adipato de diisoexila, adipato de diexildecila, sebacato de diisopropila, lactato 10 de laurila, lactato de miristila e lactato de cetila, (g) 15 Alquenila ésteres de ácidos graxos com 10 a 20 átomos de carbono. Exemplos destes incluem, mas sem limitações, miristato de oleíla, estearato de oleíla e oleato de oleíla. (h) Ácidos graxos com 9 a 22 átomos de carbono. Exemplos 20 adequados incluem, mas sem limitações, ácidos pelargônico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, isoesteárico, hidroxisteárico, oléico, linoléico, ricinoléico, araquidônico, beénico e erúcicos, (i) Álcoois graxos com 10 a 22 átomos de carbono, tais como, mas sem limitações, álcoois 25 laurílico, miristílico, cetílico, hexadecílico, estearílico, isoestearílico, hidroxiestearílico, oleílico, ricinoleílico, beenílico, erucílico, e 2-octildodecílico, (j) Éteres de álcool graxo, incluindo, mas sem limitações, álcoois graxos

etoxilados de 10 a 20 átomos de carbono, tais como, mas sem limitações, os álcoois laurílico, cetílico, estearílico, isoestearílico, oleílico e colesterol tendo anexado a eles de 1 a 50 grupos de óxido de etileno ou 1 a 50 grupos de 5 óxido de propileno ou suas misturas, (k) Éter-ésteres, tais como ésteres de ácido graxo de álcoois graxos etoxilados.

(l) Lanolina e derivados, incluindo, mas sem limitações, lanolina, óleo de lanolina, cera de lanolina, álcoois de lanolina, ácidos graxos de lanolina, isopropil lanolato, 10 lanolina etoxilada, álcoois de lanolina etoxilados, colesterol etoxilado, álcoois de lanolina propoxilados, lanolina acetilada, álcoois de lanolina acetilados, linoleato de álcoois de lanolina, ricinoleato de álcoois de lanolina, acetato de ricinoleato de álcoois de lanolina, acetato de 15 álcoois-ésteres etoxilados, hidrogenólise de lanolina, lanolina etoxilada hidrogenada, sorbitol lanolina etoxilado e bases de absorção de lonolina líquidas e semi-sólidas, (m) álcoois poliídricos e derivados de poliéter, incluindo, mas sem limitações, propileno glicol, dipropileno glicol, 20 polipropileno glicol [M.W. 2.000-4.000], polioxietileno polioxipropileno glicóis, polioxipropileno polioxietileno glicóis, glicerol, glicerol etoxilado, glicerol propoxilado, sorbitol, sorbitol etoxilado, hidroxipropil sorbitol, polietileno glicol [M.W. 200-6.000], metoxipolietilenoglicóis 25 350, 550, 750, 2.000, 5.000, poli(óxido de etileno) homopolímeros [M.W. 100.000-5.000.000], polialquileno glicóis e derivados, hexileno glicol (2-metil-2,4-pantanodiol), 1,3-butileno glicol, 1,2,6,-hexanotriol, etoexadiol USP (2-etil-

1,3-hexanodiol), C.sub.15-C.sub.18 vicinal glicol e derivados de polioxipropileno de trimetilolpropano. (n) ésteres de álcool poliídrico, incluindo, mas sem limitações, etileno glicol monoésteres e diésteres de ácido graxo, dietileno glicol monoésteres e diésteres de ácido graxo, polietileno glicol [M.W. 200-6.000], monoésteres graxos e diésteres graxos, propileno glicol monoésteres e diésteres de ácido graxo, monooleato de polipropileno glicol 2.000, monoestearato de polipropileno glicol 2.000, monoestearato de 10 propileno glicol etoxilado, monoésteres de glicerila e diésteres de ácido graxo, poliglicerol poliésteres de ácido graxo, monoestearato de glicerila etoxilado, monoestearato de 1,3-butileno glicol, diestearato de 1,3-butileno glicol, éster de ácido graxo de polioxietileno poliol, ésteres de 15 ácido graxo de sorbitano e ésteres de ácido graxo de polioxietilenosorbitano, (o) Ésteres de cera, incluindo, mas sem limitações, cera virgem, cetina, miristato de miristila, e estearato de estearila e derivados de cera virgem, incluindo, mas sem limitações, polioxietileno sorbitol de 20 cera virgem, que são produtos de reação de cera virgem com sorbitol etoxilado de conteúdo de óxido de etileno variável que formam uma mistura de éter-ésteres, (p) Ceras vegetais, incluindo, mas sem limitações, ceras de carnaúba e de candelila, (q) fosfolipídeos, tais como lecitina e derivados, (r) Esteróis, incluindo, mas sem limitações, colesterol e ésteres de ácido graxo de colesterol, (s) Amidas, tais como amidas de ácido graxo, amidas de ácido graxo etoxilado, e alanolamidas de ácido graxo sólido.

Preferivelmente, as loções contêm adicionalmente [em peso] de 1% a 10%, mais preferivelmente, de 2% a 5%, de um emulsificante. Os emulsificantes podem ser não iônicos, aniônicos ou catiônicos. Exemplos de emulsificantes não iônicos satisfatórios incluem, mas sem limitações, álcoois graxos com 10 a 20 átomos de carbono, álcoois graxos com 10 a 20 átomos de carbono condensados com 2 a 20 mols de óxido de etileno ou óxido de propileno, alquilfenóis com 6 a 12 átomos de carbono na cadeia de alquila condensados com 2 a 10 mols de óxido de etileno, monoésteres e diésteres de ácido graxo de óxido de etileno, monoésteres e diésteres de ácido graxo de etileno glicol em que a fração de ácido graxo contém de 10 a 20 átomos de carbono, dietileno glicol, polietilenoglicóis de peso molecular 200 a 6.000, propileno glicóis de peso molecular 200 a 3.000, glicerol, sorbitol, sorbitano, polioxietilenosorbitol, polioxietilenosorbitano e ésteres de cera hidrofílicos. Emulsificantes aniônicos adequados incluem, mas sem limitações, os sabões de ácido graxo, por exemplo, sabões de sódio, potássio e trietanolamina, em que a fração de ácido graxo contém de 10 a 20 átomos de carbono. Outros emulsificantes aniônicos adequados incluem, mas sem limitações, o metal álcali, amônio ou alquilsulfatos substituído com amônio, alquilarilsulfonatos, e sulfonatos de éter de etóxi alquila com 10 a 30 átomos de carbono na fração de alquila. Os sulfonatos de éter de etóxi alquila contêm de 1 a 50 unidades de óxido de etileno. Entre os emulsificantes catiônicos satisfatórios estão amônio quaternário, compostos morfolínio e piridínio. Certos

emolientes descritos nos parágrafos anteriores também têm propriedades emulsificantes. Quando a loção é formulada contendo um emoliente como este, um emulsificante adicional não é necessário, embora ele possa ser incluído na composição.

O equilíbrio da loção é água ou um álcool C₂ ou C₃, ou uma mistura de água e o álcool. As loções são formuladas simplesmente misturando todos os componentes entre si. Preferivelmente, o composto, tal como loperamida, é dissolvido, suspenso ou de outra forma uniformemente disperso na mistura.

Outros componentes convencionais de tais loções podem ser incluídos. Um aditivo como este é um agente de espessamento a um nível de 1% a 10% em peso da composição. Exemplos de agentes de espessamento adequados incluem, mas sem limitações: polímeros de carboxipolimetileno reticulados, etil celulose, polietilenos glicóis, goma tragacanto, goma caraia, gomas xantana e bentonita, hidroxietil celulose, e hidroxipropil celulose.

Cremes podem ser formulados para conter a concentração efetiva para distribuir um quantidade efetiva de agente(s) terapêutico(s) da invenção ao tecido tratado, tipicamente entre cerca de 0,1%, preferivelmente acima de 1% e até acima de 50%, preferivelmente entre cerca de 3% e 50%, mais preferivelmente entre cerca de 5% e 15% de agente(s) terapêutico(s) 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, tal

como um tampão isotônico. Os emolientes, descritos anteriormente para as loções, podem também ser usado nas composições de creme. O creme pode também conter um emulsificante adequado, descrito anteriormente. O emulsificante é incluído na composição a um nível de 3% a 50%, preferivelmente de 5% a 20%.

Essas composições que são formuladas como soluções ou suspensões podem ser aplicadas na pele, ou podem ser formuladas como um aerossol ou espuma e aplicadas na pele na forma de uma aspersão. As composições de 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 de baixo peso molecular clorados, fluorados e clorofluorados. Óxido nitroso, dióxido de carbono, butano e propano são também usados como gases propelentes. Esses propelentes são usados da maneira conhecida na tecnologia em uma quantidade e a uma pressão adequada para expelir os conteúdos do recipiente.

Soluções e suspensões preparadas adequadas podem também ser aplicadas topicalmente nos olhos e mucosa. Soluções, particularmente aquelas destinadas ao uso oftálmico, podem ser formuladas como soluções isotônicas 0,01%-10%, pH cerca de 5-7, com sais apropriados, e preferivelmente contendo um ou mais dos compostos aqui a uma concentração de cerca de 0,1%, preferivelmente maior que 1%, até 50% ou mais. Soluções oftálmicas adequadas são conhecidas [ver, por exemplo, patente U.S. 5.116.868, que descreve composições típicas de soluções de irrigação

oftálmicas e soluções para aplicação tópica]. Tais soluções, que têm um pH ajustado a cerca de 7,4, contêm, por exemplo, cloreto de sódio 90-100 mM, fosfato de potássio dibásico 4-6 mM, fosfato de sódio dibásico 4-6 nM, citrato de sódio 8-12 mM, cloreto de magnésio 0,5-1,5 mM, cloreto de cálcio 1,5-2,5 mM, 15-25 mM acetato de sódio, D.L.-sódio 10-20 mM, β.-hidroxibutirato e glicose 5-5,5 mM.

5 Composições de gel podem ser formuladas simplesmente misturando um agente de espessamento adequado nas composições de solução ou suspensão supradescritas. Exemplos de agentes de espessamento adequados foram descritos anteriormente com relação a loções.

10 As composições gelificadas contêm uma quantidade efetiva de agente(s) terapêutico(s) da invenção, tipicamente a uma concentração entre cerca de 0,1-50% em peso ou mais de um ou mais dos compostos aqui provido; de 5% a 75%, preferivelmente de 10% a 50%, de um solvente orgânico supradescrito; de 0,5% a 20%, preferivelmente de 1% a 10% do agente de espessamento; o equilíbrio sendo água ou outro 15 veículo aquoso ou não aquoso, tal como, por exemplo, um líquido orgânico, ou uma mistura de veículos.

20 As formulações podem ser construídas e arranjadas para criar níveis de plasma de estado estacionário. Concentrações de plasma de estado estacionário podem ser medidas usando técnicas HPLC, conhecidas pelos versados na técnica. Estado estacionário é alcançado quando a taxa de disponibilidade de medicamento é igual à taxa de eliminação de medicamento da circulação. Em quadros terapêuticos

típicos, o(s) agente(s) terapêutico(s) da invenção serão administrados aos pacientes tanto em um regime de dosagem periódico como em um regime de infusão constante. O concentração de medicamento no plasma tenderá aumentar imediatamente depois do início da administração e tenderá cair com o tempo à medida que o medicamento é eliminado da circulação por meio da distribuição nas células e tecidos, por metabolismo, ou por excreção. Estado estacionário será obtido quando a concentração de medicamento média permanecer constante com o tempo. No caso de dosagem intermitente, o padrão do ciclo de concentração de medicamento é repetido de forma idêntica em cada intervalo entre doses com a concentração média permanecendo constante. No caso de infusão constante, o concentração de medicamento média permanecerá constante com muito pouca oscilação. O alcance de estado estacionário é determinado por meio da medição da concentração de medicamento no plasma em pelo menos um ciclo de dosagem de maneira tal que se possa verificar que o ciclo está sendo repetido de forma idêntica de dose a dose.

Tipicamente, em um regime de dosagem intermitente, manutenção do estado estacionário pode ser verificada determinando-se concentrações de medicamento em valores consecutivos de um ciclo, imediatamente antes da administração de uma outro dose. Em um regime de infusão constante onde a oscilação na concentração é baixa, o estado estacionário pode ser verificado por quaisquer duas medições consecutivas de concentração de medicamento.

A Figura 8 mostra um estojo de acordo com a invenção. O estojo 10 inclui um frasco 12 contendo um comprimido de opióide. O estojo 10 também inclui um frasco 14 contendo comprimidos R-MNTX que contêm precipitados, 5 alguns dos quais são entericamente revestidos com material sensível ao pH e alguns dos quais são construídos e arranjados para liberar o R-MNTX imediatamente no estômago. O estojo também inclui instruções 20 para administrar o comprimidos a um sujeito que está constipado ou que 10 apresenta sintomas de constipação ou imobilidade gastrintestinal. As instruções incluem marcas distintivas, por exemplo, escrita, indicando que o R-MNTX é R-MNTX puro sem S-MNTX.

Em alguns aspectos da invenção, o estojo 10 pode 15 incluir idealmente ou alternativamente um frasco da preparação farmacêutica 16, e um frasco de diluentes da preparação farmacêutica 18. O frasco contendo o diluentes para a preparação farmacêutica é opcional. O frasco de diluentes contém diluentes tal como salina fisiológica para 20 diluir o que poderia ser uma solução concentrada ou pó liofilizado de R-MNTX. As instruções podem incluir instruções para misturar uma quantidade particular dos diluentes com uma quantidade particular da preparação farmacêutica concentrada, por meio do que é preparada uma 25 formulação final para injeção ou infusão. As instruções 20 podem incluir instruções para tratar um paciente com um quantidade efetiva de R-MNTX. Deve-se entender também que os recipientes contendo as preparações, que o recipiente seja

uma garrafa, um frasco com um septo, uma ampola com um septo, um saco de infusão e similares, pode conter marcas distintivas adicionais, tais como marcações que mudam de cor quando a preparação for submetida a autoclave ou de outra 5 forma esterilizada.

Esta invenção não está limitada neste pedido aos detalhes da construção e do arranjo de componentes apresentados na descrição seguinte ou ilustrados nos desenhos. A invenção é passível de outras modalidades e de ser praticada 10 ou de ser realizada de várias maneiras. Também, a fraseologia e terminologia aqui usada tem o propósito de descrição, e não deve ser considerada como limitante. O uso de "incluindo", "compreendendo," ou "tendo" "contendo", "envolvendo", e suas variações aqui significa que engloba os itens 15 listados a seguir e seus equivalentes, bem como itens adicionais.

EXEMPLOS

Exemplo 1.

HPLC Análise de R- e S-MNTX

20 Análise HPLC foi realizada em a Varian ProStar HPLC controlado pelo suporte lógico Varian Star usando o método seguinte:

HPLC Método I:

Coluna: Luna Cl 8(2), 150 x 4,6 mm, 5 μ

25 Vazão: 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 = TFA Aquoso 0,1%

Fase móvel B = TFA metanólico 0,1%

TFA = ácido trifluoracético

HPLC Método II:

5 Condições e Parâmetros Cromatográficos: Descrição da Coluna Analítica: Phenomenex Inertsil ODS-3 150 x 4,6 mm, 5 µm; Temperatura da Coluna: 50,0°C; Vazão: 1,5 mL/min; Volume de Injeção: 20 µL; Comprimento de onda de detecção: 280 nm Fase móvel:

10 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 de Gradiente:

Tempo (min)	% A	% B	Curva
0:0	100	0	Inicial
45	50	50	Linear
48	100	0	Linear
55	100	0	Pausa

15 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

A síntese e purificação de R-MNTX foram monitoradas usando protocolo HPLC anterior. S-MNTX é distinto de

R-MNTX usando as condições de HPLC descritas. Authentic S-MNTX para uso como um padrão pode ser feito usando o protocolo aqui descrito. Em uma corrida HPLC típica, S-MNTX elui cerca de 0,5 minutos 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.

Conforme ilustrado na Figura 2, as formas S e R de MNTX podem ser distintas claramente em um cromatograma HPLC. A Figura 3 é um cromatograma HPLC de uma mistura de 0,1% em peso da forma S autêntica adicionada a 99,5% em peso da forma R autêntica; a Figura 4 é o cromatograma de 1,0% em peso de forma S autêntica adicionada a 99,0% em peso de forma R autêntica. A Figura 5 é o cromatograma de 3,0% em peso de forma S autêntica adicionada a 98,0% em peso de forma R autêntica. Isto permitiu que os requerentes desenvolvessem e testassem pela primeira vez protocolos eletro-seletivos para síntese e purificação dessa produção altamente pura R-MNTX de naltrexona-3-O-protegido.

Exemplo 2

Síntese estereo-seletiva de R-MNTX

O esquema sintético para o exemplo 2 é mostrado na Figura 6.

Geral. Todas as reações anidras foram realizadas em louça seca em forno (130 °C) sob uma atmosfera de nitrogênio seco (N_2). Todos os reagentes e solventes comerciais foram usados sem nenhuma purificação adicional. Espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram obtidos usando tanto um Espectrômetro Varian Gemini como um Varian

Mercury 300 MHz. Espectros de massa foram determinados em um Finnigan LCQ. A pureza HPLC foi determinada usando um Detector de Matriz Waters 717 Autosampler e Waters 996 Photodiode.

5 3-O-Isobutirila-Naltrexona (2). A uma solução do composto (1) (1,62 g, 4,75 mmol) em tetraidrofurano anidro (THF) (120 mL) a 0°C foi adicionada trietilamina (NEt₃) (1,4 mL, 10 mmol). Depois a reação foi agitada por 15 minutos a 0°C, cloreto de isobutirila (1,05 mL, 10 mmol) foi 10 adicionado gota-a-gota. A mistura da reação foi agitada a 0°C por 1 hora, em seguida à temperatura ambiente por 18 horas antes de ser finalizada com bicarbonato de sódio saturado (NaHCO₃) (aq) (70 mL) e 30 mL de H₂O. A reação foi extraída com cloreto de metíleno (CH₂Cl₂) (2 x 200 mL). Os 15 extratos foram combinados, lavados com salmoura (130 mL), secos sobre sulfato de sódio (Na₂SO₄) (50 g), filtrados e concentrados *in vacuo*. O material bruto foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (coluna tamanho 40 x 450 mm, sílica gel foi carregado 40 x 190 mm) (9,8:0,2 → 9,6:0,4 20 → 9,4:0,6 CH₂C₁₂MeOH) para dar o composto (2) (1,5 g 76,8%) na forma de um sólido branco.

1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,21 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,12-2,96 (m, 2H), 2,93-2,82 (m, 1H), 2,71 (dd, J = 4,5 Hz, 1H), 2,62 (dd, J = 6,2 Hz, 1H), 2,48-2,28 (m, 4H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,68-1,59 (m, 2H), 1,34 (d, J = 0,8 Hz, 3H, CH₃-isobutirila), 1,31 (d, J = 0,8 Hz, 3H, CH₃-isobutirila), 0,90-0,83 (m, 1H, CH-ciclopropila), 0,60-

0,54 (m, 2H, CH₂-ciclopropila), 0,18-0,13 (m, 2H, CH₂-ciclopropila). ¹³C RMN (75,5 MHz, CDCl₃) δ 207,6 (CO), 174,7 (COO/Pr) 147,8, 132,8, 130,1, 130,0, 122,8, 119,2, 90,5, (COO/Pr) 147,8, 132,8, 130,1, 130,0, 122,8, 119,2, 90,5, 5 70,0, 61,9, 59,2, 50,6, 43,4, 36,1, 33,8, 31,2, 30,7, 22,9, 19,0, 18,9, 9,4, 4,0, 3,8.

MS [M+H]⁺: 412.

3-O-Isobutirila-iV-Metilnaltrexona Sal iodeto (3).

O composto (2) (689 mg, 1,67 mmol) foi transferido por 10 espátula para um vaso de pressão de vidro. O vaso foi purgado suavemente com nitrogênio no coletor por 5 minutos e foi então evauciado sob alto vácuo. Quando o vácuo ficou constante, a parte inferior do vaso foi imersa em nitrogênio líquido. Iodeto de metila (973 mg, 6,85 mmol) foi dispensado 15 em um frasco separado no coletor em uma atmosfera de nitrogênio e congelado em nitrogênio líquido. O vaso de iodeto de metila congelado foi evauciado sob alto vácuo. A câmara do coletor principal foi isolada da bomba de alto vácuo. O iodeto de metila aqueceu naturalmente até a 20 temperatura ambiente e sublimou por meio da camada principal no 5-O-Isobutirila-Naltrexona resfriado por nitrogênio líquido. Quando a sublimação terminou, nitrogênio lixiviou naturalmente para o vaso de pressão de vidro. O vaso foi então selado hermeticamente, removido do coletor e aquecido 25 em um banho de óleo a 88-90 °C por 17 horas. O vaso resfriou naturalmente até a temperatura ambiente antes de deixar que nitrogênio escoasse para o vaso. O vaso foi então evauciado sob alto vácuo para remover resíduos de iodeto de metila não

reagido, dando um sólido branco. A amostra do sólido foi removida para análise ^1H RMN. Esta apresentou boa conversão em produto. Cromatografia de camada fina (TLC) do produto [diclorometano/metanol 9:1 (v/v), sílica de fase normal, detecção UV] apresentaram traços de material de partida (2) ($R_f = 0,8$) e uma região difusa ($R_f = 0-0,4$). O sólido foi 0 dissolvido em diclorometano/metanol (4:1, volume mínimo) e aplicado a uma coluna de sílica gel (sílica gel ultrapura, 22 g em diclorometano, dimensões do leito: 200 mm x 20 mm id). A coluna foi eluída da seguinte maneira:

Diclorometano/metanol 98:2 (300 mL)

Diclorometano/metanol 97:3 (300 mL)

Diclorometano/metanol 94:6 (200 mL)

Diclorometano/metanol 92:8 (400 mL)

Frações foram analisadas por TLC [diclorometano/metanol 9:1 (v/v), fase sílica normal, Detecção UV]. Frações contendo exclusivamente o componente principal ($R_f = 0,4$) foram combinadas lavadas juntas com metanol, e concentradas para a produção de 867 mg 0 de sólido branco. Isto representa uma produção de 91% com base em 5-O-Isobutiril-Naltrexona. RMN ^1H é consistente.

Sal Brometo/iodeto de N-metilnaltrexona (4). O composto (3) (862 mg, 1,56 mmol) foi dissolvido em metanol (13 mL). A esta mistura foi adicionada água estéril (11,5 mL) seguido por ácido bromídrico aquoso 48% (1,5 mL). A mistura resultante foi agitada sob nitrogênio e aquecida em um banho de óleo a 64-650°C por 6,5 horas. Análise TLC da amostra (dispersa em metanol) da mistura da reação não

apresentou material de partida (3) remanescente ($R_f = 0,4$) e a conversão ao material a $R_f = 0-0,15$. A mistura foi concentrada no evaporador rotativo com o banho a 22-25°C até que restasse aproximadamente 1 mL de líquido oleoso.

5 Acetonitrila (10 mL) foi adicionada e a mistura foi reconcentrada. Isto foi repetido mais três vezes, usando 10 mL de acetonitrila, para dar uma espuma ligeiramente colorida avermelhada (590 mg, 86% rendimento bruto).

Preparação de Coluna de Resina de Troca aniónica.

10 30 g de resina AG 1-X8 foram empacotados em uma coluna (20 mm id) cromatografia líquida de média coluna usando 100 mL de água para criar uma lama de resina. O leito de resina foi lavado com ácido bromídrico aquoso 1,0 N (200 mL) e em seguida água estéril até o pH do eluído aquoso fosse pH 6-7.

15 Foi necessário aproximadamente 1,5 L de água.

Brometo de N-metilnaltrexona (5). A espuma (4) (597 mg) foi dispersa em água (6 mL)/metanol (2 mL). Um pouco de óleo escuro continuou não dissolvido. O líquido sobrenadante claro decantou e foi aplicado à coluna de troca aniónica preparada. O resíduo foi lavado duas vezes com metanol (0,2 mL)/água (3 mL). Os licores sobrenadantes foram aplicados à coluna. A coluna foi eluída com 4,2 L de água estéril e frações de ~20 mL foram coletadas. A presença de sal de N- Metilnaltrexona foi detectada por cromatografia líquida/espectrometria de massa (LC/MS). A maior parte de iV-Metilnaltrexona foi localizada no 1,5 L inicial do eluído do qual os primeiros 600 mL contiveram o material mais puro por TLC (diclorometano/metanol 4:1, fase sílica normal). Os

primeiros 600 mL de eluído foram combinados e concentrados no evaporador rotativo para dar um vidro esbranquiçado. O banho de água foi mantido a ~ 35°C. Foi necessário cuidado para controlar a formação de espuma do eluído durante a 5 evaporação.

Purificação de Brometo de N-metilnaltrexona (5).

Recristalização de metanol. O resíduo foi aquecido em metanol (60 mL) sob nitrogênio logo abaixo do refluxo e em seguida filtrado em um sínter de vidro para remover uma pequena 10 quantidade de material insolúvel. Este filtrado foi soprado em uma corrente de nitrogênio até aproximadamente 10 mL e em seguida resfriado sob nitrogênio em gelo/água. Um pouco de precipitado branco foi formado mas claramente muito sólido continuou em solução. A mistura foi então concentrada por 15 evaporação para dar uma goma ligeiramente colorida. Esta foi triturada com metanol (3 mL x 2). Metanol foi cuidadosamente decantado por pipeta entre triturações. O resíduo branco foi dissolvido em metanol (60 mL) e filtrado em um sínter de vidro. O filtrado foi concentrado a aproximadamente 1 mL e 20 uma porção adicional de metanol (1 mL) foi adicionada para triturar o sólido. Os licores sobrenadantes foram decantados como antes. O sólido foi seco para dar um sólido branco, lote A (178,0 mg). Análise HPLC apresentou 97,31% de R-MNTX, e 2,69% de S-MNTX.

25 Todos os filtrados/licores sobrenadantes em metanol foram combinados e concentrados para dar um vidro branco. Este resíduo foi triturado com metanol (3 mL x 2) e os licores sobrenadantes foram removidos cuidadosamente como

antes. O resíduo foi dissolvido em metanol (50 mL) e filtrado em um sínter de vidro. O filtrado foi concentrado até aproximadamente 1 mL de solução e uma porção adicional de metanol (1 mL) foi adicionada para trituração do sólido. Os licores sobrenadantes foram decantados como antes e o resíduo foi trituração adicionalmente com metanol (2 mL). Os licores sobrenadantes foram decantados e o resíduo foi seco para dar um sólido branco, lote B (266,0 mg). Análise HPLC de lote B apresentou 97,39% de R-MNTX, e 2,61% de S-MNTX. Os lotes A e B juntos representam uma produção total de 436,8 mg (64%). ^1H RMN é consistente. MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 356.

Conforme demonstrados nos A e B, a recristalização de metanol rende um produto com alto percentual de R-MNTX. Na reação realizada nas mesmas condições com material marcado $^{14}\text{CH}_3$, descobriu-se que a composição da mistura da reação bruta antes da recristalização de metanol foi 94,4% R-MNTX* e 4,7% S-MNTX*. A recristalização de metanol rendeu um produto contendo 98,0% R-MNTX* e 1,5% S-MNTX*. Uma segunda recristalização de metanol rendeu 98,3% R-MNTX* e 1,2% S-MNTX*.

Deve-se entender que o protocolo sintético resulta em mais de 94% da forma R, com apenas um pequeno percentual da forma S. Usando o Esquema 1 de síntese, o material substancialmente puro pode ser processado adicionalmente em uma coluna de cromatografia, HPLC preparativa ou recristalização. Em uma recristalização após troca iônica, a pureza da forma R foi maior que 98%. Uma segunda recristalização rendeu 98,3% de R-MNTX. Deve-se entender que recristali-

zações e/ou cromatografia adicionais, qualquer que seja entre um e quatro, (ou mesmo seis ou até dez) vezes garantir acima de 99,95% de forma R e elimina traços da forma S, se presente.

5

Exemplo 3

Síntese estereo-seletiva de R-MNTX

O esquema sintético, por exemplo 3, é mostrado na Figura 7. No Exemplo 3, o método preceituado por Goldberg et al para grupos protetores foi seguido. Acetila, grupo protetor preferido de Goldberg et al., em vez de isobutirila, foi usado como o grupo protetor. As reações foram realizadas da maneira descrita no Exemplo 2. Observou-se surpreendentemente usando o esquema mostrado na Figura 7 que o grupo acetila de proteção tendeu cair fora durante a 10 durante purificação de intermediário 2 (O-acetil-naltrexona). Isto dificultou obter o intermediário 2 puro. A produção do intermediário 2 com o grupo acetila foi somente 36,3% tornando o esquema mostrado na Figura 7 inadequado para produção em escala comercial. Ao contrário, usando o esquema 15 sintético com isobutirila como o grupo protetor (Figura 6), intermediário 2 (3-O-isobutirila-naltrexona) foi bastante estável durante a purificação, resultando em um rendimento de 76,8%.

Exemplo 4

25 Processo de Fabricação para uma Formulação Farmacêutica de R-MNTX

Um processo de fabricação pode ser descrito como se segue:

1. Adicionar a quantidade necessária de água para injeção (~80% ou volume final) a um tanque de aço inoxidável.

2. Adicionar agente quelante ao tanque e agitar
5 até a dissolução.

3. Adicionar agente de tamponamento ao tanque e agitar até a dissolução.

4. Adicionar R-MNTX ao tanque e agitar até a dissolução.

10 5. Adicionar agente de isotonicidade ao tanque e agitar até a dissolução.

6. Ajustar o pH da solução ao pH 3,25.

7. Adicionar água para injeção para aumentar o volume até a quantidade exigida.

15 8. Transferir material para suprir o vaso de pressão.

9. Esterilizar o filtro em um vaso de pressão de aço inoxidável.

20 10. Encher garrafas/frascos, purgar com nitrogênio e em seguida tampar garrafas/frascos.

11. Esterilizar os frascos cheios por autoclave.

Quantidade exata de excipientes a ser usados:

Edetato de dissódio = 0,75 mg/mL Adicionado na etapa 2

Citrato de sódio = 0,199 mg/mL Adicionado na etapa 3

25 Ácido cítrico = 0,35 mg/mL Adicionado na etapa 3

Cloreto de sódio = 8,5 mg/mL Adicionado na etapa 5

A ordem de adição de excipientes está descrita anteriormente. As etapas 2 a 5 podem ocorrer em qualquer ordem.

Quando todos excipientes e medicamento foram adicionados, etapa 6, pH da solução é ajustado pela adição de ácido. Se for usado um agente de tamponamento na solução, o ajuste do pH pode não ser necessário.

Não existem restrições quanto a temperatura ou velocidade de agitação durante a formulação. A temperatura durante a formulação pode ser alta de até 80°C.

Exemplo 5

Processo de Fabricação Preferido para uma Formulação

Farmacêutica de R-MNTX

Um processo de fabricação preferido para 100 mL de solução 20 mg/mL de R-MNTX é o seguinte:

1. Adicionar 80 mL de água para injeção (~80% ou volume final) a um tanque de aço inoxidável.
2. Adicionar 75 mg de edetato de dissódio, um agente quelante, ao tanque e agitar até a dissolução.
3. Adicionar 19,9 mg de citrato de sódio e 35 mg de ácido cítrico (como agente de tamponamentos) ao tanque e agitar até a dissolução.
4. Adicionar 2.000 mg de R-MNTX ao tanque e agitar até a dissolução.
5. Adicionar 850 mg de cloreto de sódio, um agente de isotonicidade, ao tanque e agitar até a dissolução.
6. Ajustar o pH da solução se necessário.

7. Adicionar água para injeção para aumentar o volume para 100 mL.

8. Transferir o material para suprir o vaso de pressão.

5 9. Esteriliza o filtro usando um filtro de 0,22 microns em um vaso pressão aço inoxidável estéril.

10. Encher, purgar com nitrogênio e em seguida tampar garrafas/frascos.

11. Esterilizar os frascos filtrados por autoclave.

10 Exemplo 6

Preparação da Formulação Subcutânea de R-MNTX

A fórmula para uma formulação de baixo citrato/EDTA está listada a seguir:

	<u>Ingrediente</u>	<u>mg/mL</u>
15	R-MNTX	30 mg
	Cloreto de sódio	4 mg
	Cítrico ácido	0,0875 mg
	Citrato de trissódio	0,0496 mg
	Edetato de dissódio	0,75 mg
20	Água para injeção	q.s. a 1 g

O pH desta solução é 3,5 e pode suportar um processo de autoclave.

Exemplo 7

Processo de Fabricação para Formulação Farmacêutica

25 Liofilizada de R-MNTX

O ciclo de liofilização é usado para a preparação de preparação liofilizada de R-MNTX. Quarenta miligramas de

R-MNTX são misturados com 32 mg do agente crioprotetor, manitol e q.s. a 1 mL usando água para injeção.

1. Carregar a câmara à temperatura ambiente (20-25°C)

5 2. Reduzir a temperatura de patamar para -45 graus C a 1,0 grau C/minuto

3. Manter a temperatura de patamar a -45 por 120 minutos

4. Quando o condensador estiver abaixo -50 graus 10 C, evacuar a câmara para 100-125 mt.

5. Subir o patamar para -20 graus C a 0,5 graus C/minuto

6. Manter a -20 graus C por 16 horas

7. Aumentar o patamar para +27 graus C a 0,10

15 graus C/minuto

8. Manter por um mínimo de 8 horas. Manter a pressão da câmara a 100-125 mt por todo o ciclo.

9. Restaurar a câmara para 11,0 PSIA + ou- 1,0 com Nitrogênio filtrado estéril e em seguida assentar a tampa 20 (2" Hg), em seguida sangrar até a pressão atmosférica com N₂ para descarregar. O pH da solução depois da liofilização e reconstituição é 5,0.

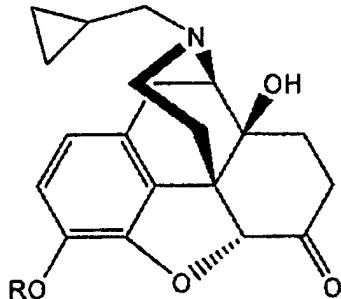
Tendo sido assim descritos diversos aspectos de pelo menos uma modalidade desta invenção, deve-se perceber 25 que várias alterações, modificações e melhorias ocorrerão facilmente aos versados na técnica. Tais alterações, modificações e melhorias devem ser partes desta revelação, e devem ser enquadradas no espírito e escopo da invenção. Dessa

maneira, a descrição apresentada e os desenhos são apenas a título de exemplo.

REIVINDICAÇÕES

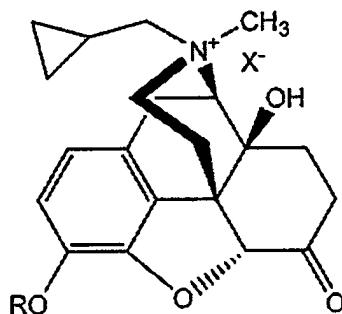
1. Método para síntese estereo-seletiva de sal de (R)-N-metilnaltrexona, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende;

5 (a) metilação de um composto de fórmula:



em que R é grupo protetor hidroxila selecionado entre isobutirila, 2-metil butirila, terc-butil carbonila, ou R, em conjunto com o átomo de oxigênio ao qual ele está ligado, é éter de silila, éter de 2-tetraidropiranila, ou um carbonato de arila,

10 com um agente de metilação de fórmula:



15 em que R é grupo protetor hidroxila selecionado entre isobutirila, 2-metil butirila, terc-butil carbonila, ou R, em conjunto com o átomo de oxigênio ao qual ele está ligado, é éter de silila, éter de 2-tetraidropiranila, ou um carbonato de arila; e

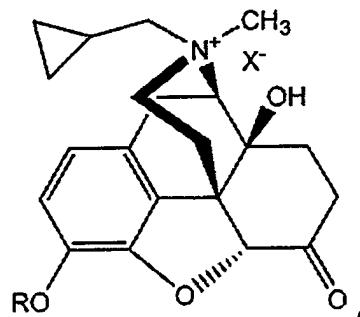
20 X⁻ é um contra-íon, onde o composto está em configuração (R) com respeito ao nitrogênio, e

(b) remoção do grupo protetor para render sal de (R)-N-metilnaltrexona.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente de metilação 5 comprehende um grupo metila suscetível a ataque nucleofílico, e um grupo abandonador.

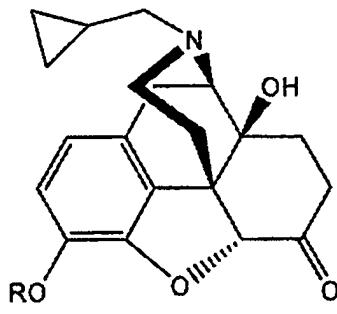
3. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente de metilação é selecionado do grupo que consiste em haleto de metila, 10 sulfato de dimetila, nitrato de metila e sulfonato de metila.

4. Método para síntese estereo-seletiva do composto de fórmula:



CARACTERIZADO pelo fato de que R é grupo protetor 15 hidroxila selecionado entre isobutirila, 2-metil butirila, terc-butil carbonila, ou R, em conjunto com o átomo de oxigênio ao qual ele está ligado, é éter de silila, éter de 2-tetraidropiranila, ou um carbonato de arila; e

X⁻ é um contra-ion, onde o composto está em 20 configuração (R) com respeito ao nitrogênio, e comprehendendo metilação do composto de fórmula:



em que R é grupo protetor hidroxila selecionado entre isobutirila, 2-metil butirila, terc-butil carbonila, ou R, em conjunto com o átomo de oxigênio ao qual ele está ligado, é éter de silila, éter de 2-tetraidropiranila, ou um carbonato de arila; e

(b) remoção do grupo protetor para render sal de (R)-N-metilnaltrexona.

5. Método, de acordo com qualquer uma das 10 reivindicações 1 ou 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o contra-íon X⁻ é um ânion.

6. Método, de acordo com a reivindicação 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o ânion é um haleto, sulfato, fosfato, nitrato ou espécie orgânica carregada anionicamente.

15 7. Método, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o ânion é um haleto.

8. Método, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o haleto é brometo, iodeto ou cloreto.

20 9. Método, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a espécie orgânica carregada anionicamente é sulfonato ou carboxilato.

10. Método, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sulfonato é mesilato,

besilato, tosilato, ou triflato.

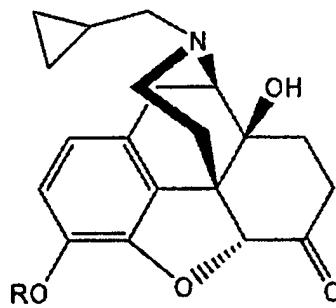
11. Método, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o carboxilato é formato, acetato, citrato, ou fumarato.

5 12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende adicionalmente a troca do contra-íon X^- por um contra-íon diferente.

10 13. Método, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o haleto é iodeto e o método adicionalmente compreende a etapa de :

passar o sal de iodeto de (R)-N-metilnaltrexona através de troca iônica (forma de brometo) para produzir sal de brometo de (R)-N-metilnaltrexona.

15 14. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de fórmula:



é metilado para produzir sal de iodeto de (R)-N-metilnaltrexona,

20 o sal de iodeto de (R)-N-metilnaltrexona é tratado com ácido bromídrico para produzir um sal de brometo/iodeto de (R)-N-metilnaltrexona,

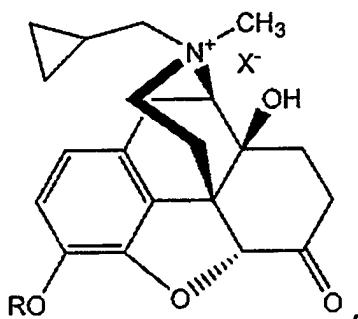
e o sal de brometo/iodeto de (R)-N-metilnaltrexona passa através de uma troca iônica (forma de brometo) para

formar sal de brometo de (R)-N-metilnaltrexona.

15. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 13 e 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende adicionalmente a purificação de sal de (R)-N-metilnaltrexona usando uma ou mais etapas de:

- a) cromatografia;
- b) cromatografia de fase reversa;
- c) cromatografia de fase regular;
- d) recristalização, ou
- e) qualquer combinação das técnicas acima.

16. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 13 e 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende adicionalmente a purificação do composto de fórmula:



15

usando uma ou mais etapas de:

- a) cromatografia;
- b) cromatografia de fase reversa;
- c) cromatografia de fase regular;
- d) recristalização, ou
- e) qualquer combinação das técnicas acima.

20

17. Método, de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a purificação é feita por cromatografia de fase reversa usando coluna C18.

18. Método, de acordo com a reivindicação 15,
CARACTERIZADO pelo fato de que a purificação é feita por cromatografia de fase regular usando gel de alumina ou sílica.

5 19. Método, de acordo com a reivindicação 15,
CARACTERIZADO pelo fato de que a purificação é feita por recristalização usando metanol.

10 20. Método, de acordo com a reivindicação 15,
CARACTERIZADO pelo fato de que o sal de (R)-N-metilnaltrexona após a purificação possui uma pureza maior que 98%.

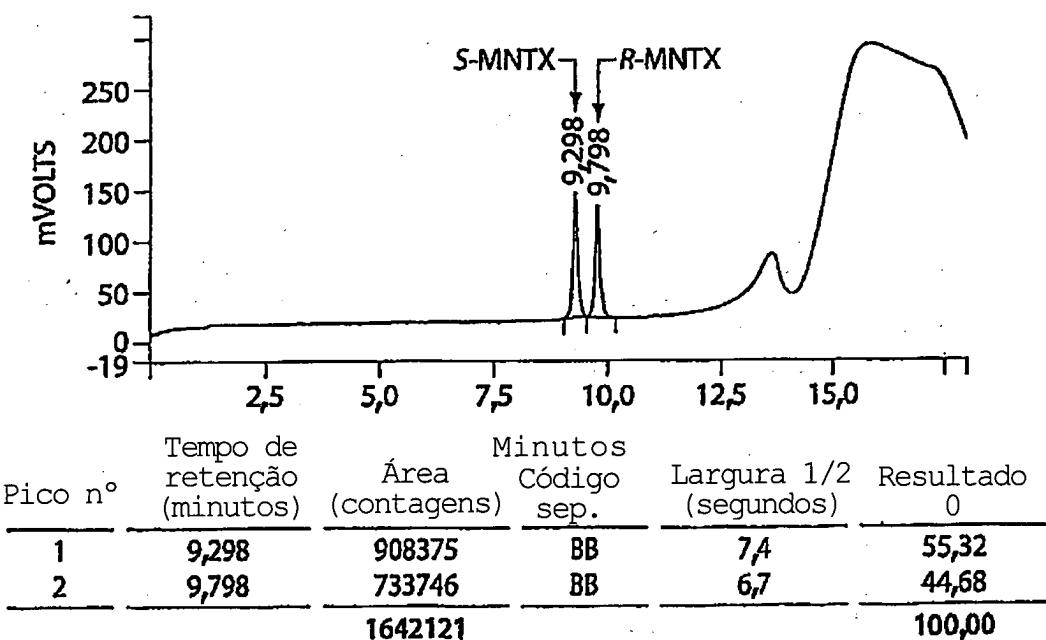
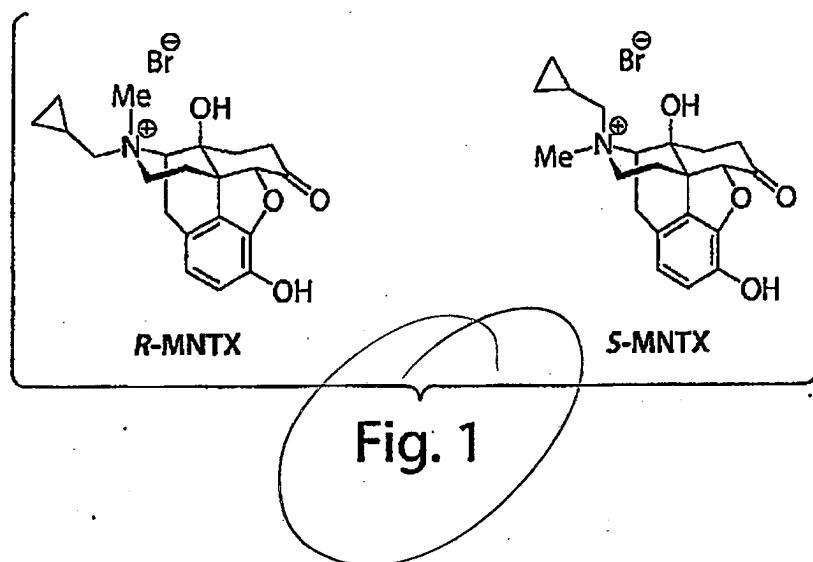


Fig. 2

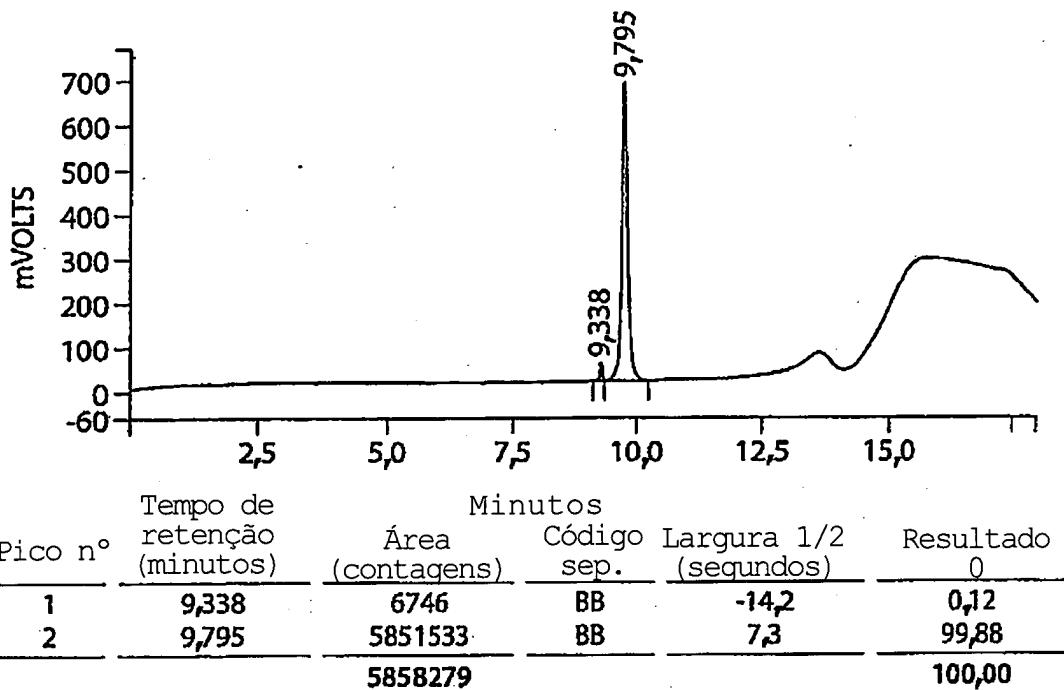


Fig. 3

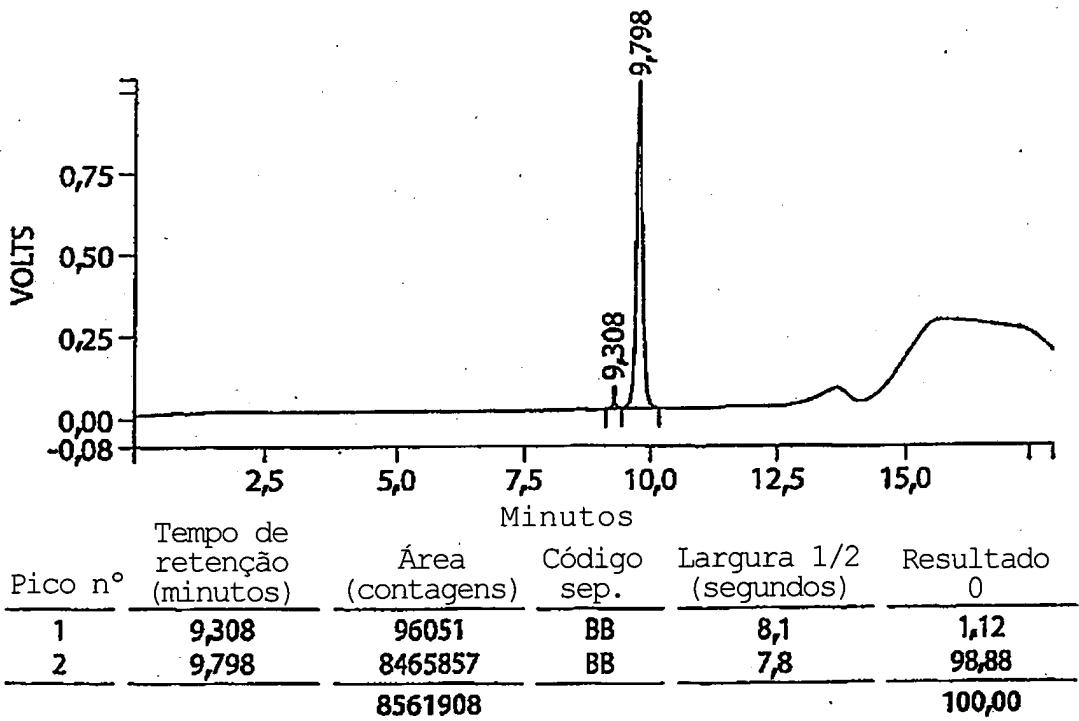


Fig. 4

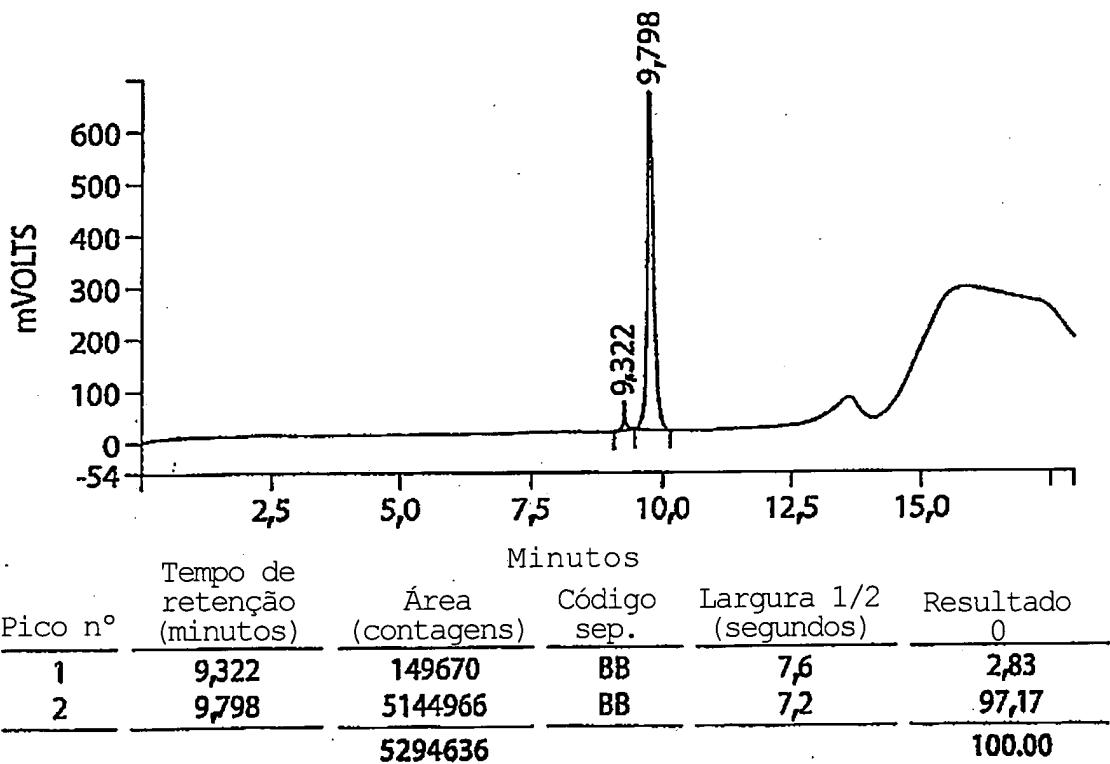


Fig. 5

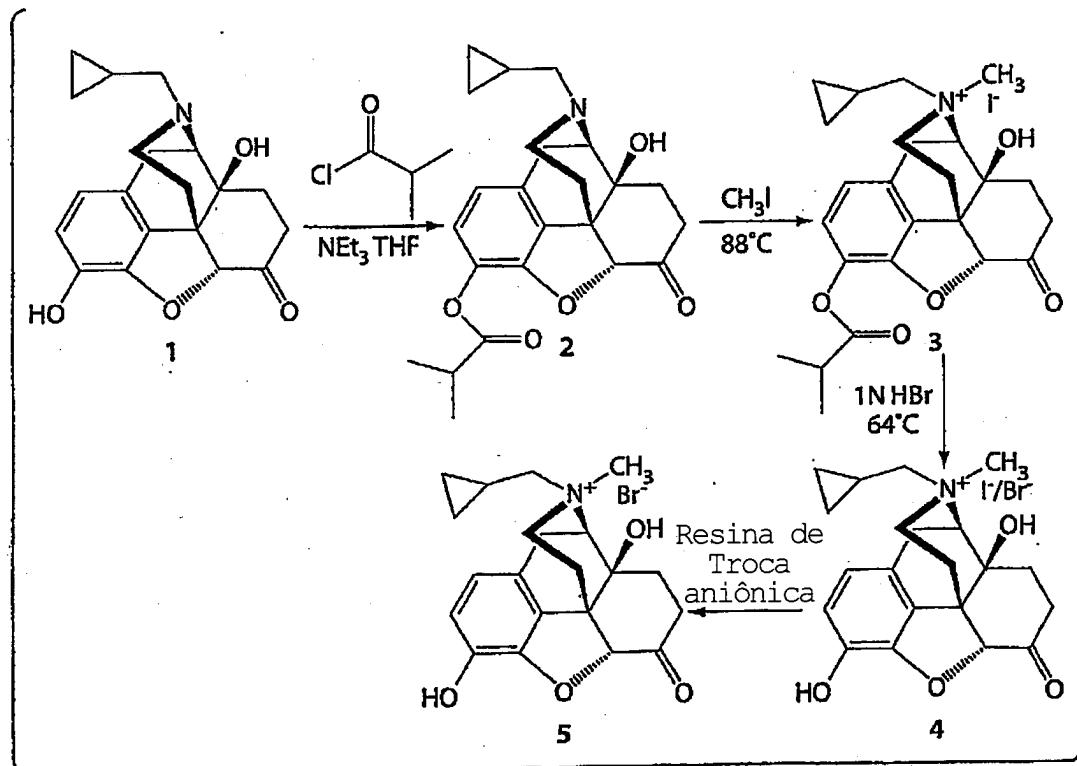


Fig. 6

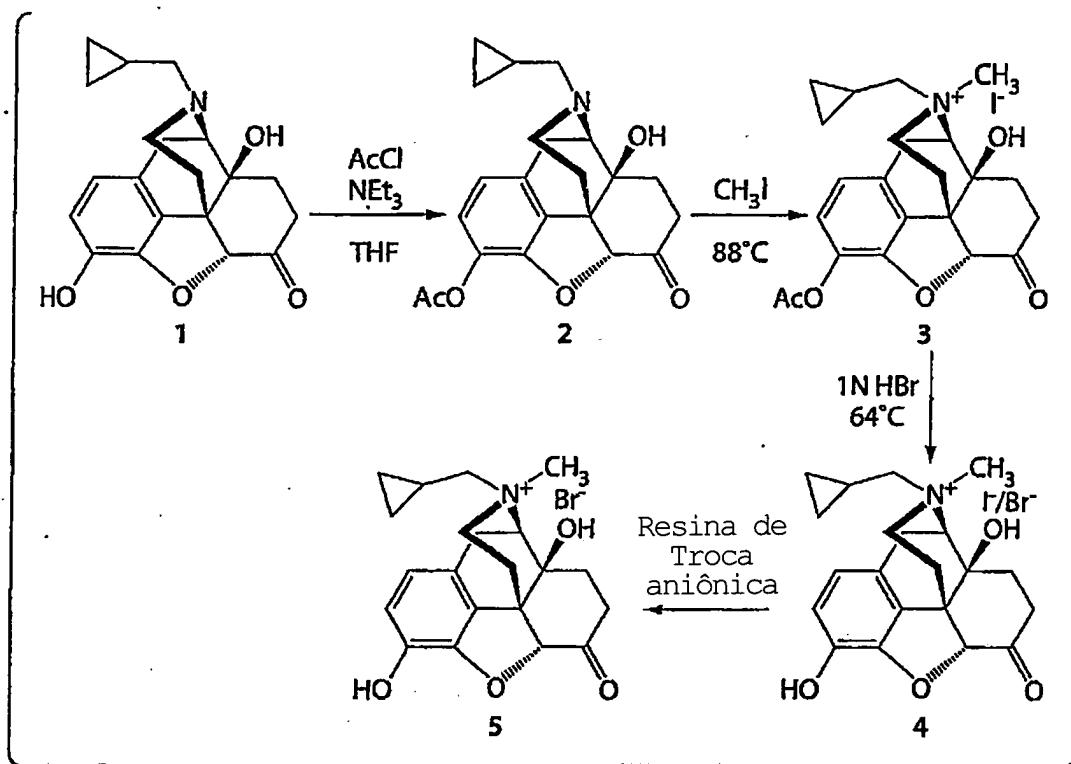


Fig. 7

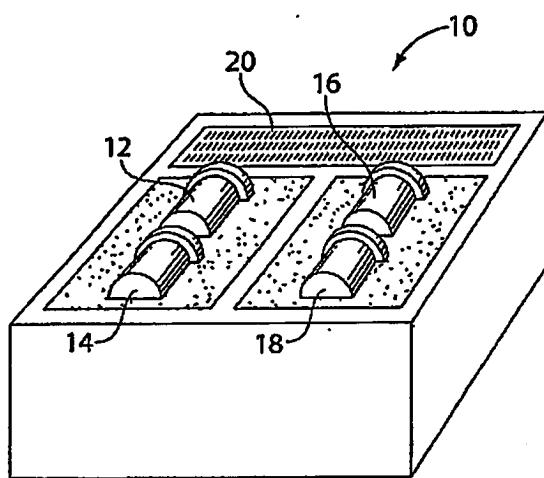


Fig. 8

PI0611162-9

RESUMO

"(R)-N-METILNALTREXONA, PROCESSO PARA SUA SÍNTSESE
E SEU USO FARMACÊUTICO"

Esta invenção diz respeito a síntese estereo-seletiva de R-MNTX e intermediários destes, preparações farmacêuticas compreendendo R-MNTX ou intermediários destes, e métodos para seu uso.